

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA



SEDENTARISMO Y SUS CONSECUENCIAS.
EFFECTOS DE PHLEBODIUM DECUMANUM,
SOBRE EL DAÑO MUSCULAR
Y LOS PROCESOS INFLAMATORIOS E INMUNES
EN LA RESPUESTA AL EJERCICIO FÍSICO INTENSO

TESIS DOCTORAL

M^a CARMEN VARGAS CORZO

DIRECTORES: D. RAFAEL GUISADO BARRILAO

D. CARLOS DE TERESA GALVÁN

GRANADA, 2014

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: M^a Carmen Vargas Corzo
D.L.: GR 1914-2014
ISBN: 978-84-9083-089-5



UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA

**SEDENTARISMO Y SUS CONSECUENCIAS.
EFECTOS DE PHLEBODIUM DECUMANUM,
SOBRE EL DAÑO MUSCULAR
Y LOS PROCESOS INFLAMATORIOS E INMUNES
EN LA RESPUESTA AL EJERCICIO FÍSICO INTENSO**

Memoria que presenta D^a M^a Carmen Vargas Corzo
para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía
con orientación en Medicina del Deporte, por la Universidad de Granada

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Prof. Dr. D. Rafael Guisado Barrilao

Dr. D. Carlos de Teresa Galván

D^a M^a Carmen Vargas Corzo,
Aspirante al grado de Doctora en Ciencias
Granada, Enero de 2014

La doctoranda M^a Carmen Vargas Corzo y los directores de la tesis, D. Rafael Guisado Barrilao y D. Carlos de Teresa Galván, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, titulada “Sedentarismo y sus consecuencias. Efectos de *Phlebodium Decumanum*, sobre el daño muscular y los procesos inflamatorios e inmunes, en la respuesta al ejercicio físico intenso”, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, a 29 de Enero de 2014

El Director



Fdo Prof. Dr. D.
Rafael Guisado Barrilao

El Director



Fdo. Dr. D.
Carlos de Teresa Galván

La Doctoranda



Fdo. D^a
M^a Carmen Vargas Corzo

*En investigación,
tan importante es obtener nuevos hechos,
como descubrir nuevas formas de pensar en los que ya se conocen.*

*A mis padres, de quienes aprendí que en agricultura,
la constancia, es la virtud por la que todas las otras dan su fruto,
y la honestidad y la humildad,
son el abono que engrandece el valor de la cosecha.*

*A mi hermana, que siempre estuvo a mi lado,
alentándome en los momentos más duros.*

*A Dios, por brindarme la fuerza que he necesitado
durante mis largos y duros periplos por la vida,
y por concederme la libertad de elegir
el estilo con el que siempre he deseado caminar...
...aquel que me ha permitido mantenerme fiel a mis principios.*

AGRADECIMIENTOS

Al volver la vista atrás, recuerdo momentos buenos y otros que no lo fueron tanto, pero por fortuna, en todos ellos, pude contar con alguna persona a mi lado con quien compartirlos, alguien que me brindó su apoyo para continuar caminando firmemente hasta la meta. En el contexto de la presente tesis, la palabra meta jamás ha representado para mí, el epílogo de mi trayectoria investigadora, sino una parada en el camino, un punto necesario para la reflexión, para la planificación pausada y precisa, de todo lo que a partir de esta experiencia y de sus resultados, aún me queda por realizar en el ámbito profesional.

A todas estas personas que siempre han estado ahí: GRACIAS, y muy especialmente a:

Los trabajadores del Servicio Público del Taxi de Granada que han participado en el estudio, y de manera más particular a uno de ellos, mi padre, sin cuya colaboración jamás hubiese sido posible llevarlo a cabo.

Los directores de esta tesis, D. Carlos de Teresa Galván y D. Rafael Guisado Barrilao, por haberme iniciado en el fascinante mundo de la investigación, por incentivar me con su sabiduría, y por ayudarme a extraer de mi interior, recursos con los que yo inicialmente no contaba, y que he podido utilizar como herramientas de lucha, tanto en el seno de esta experiencia, como en otras muchas facetas de mi vida. Les agradezco asimismo, que hayan confiado en mí desde el principio, brindándome total libertad para desarrollar mis iniciativas, obsequiándome con la oportunidad de equivocarme y poder aprender de mis propios errores, así como de congratularme con los aciertos. A ellos doy gracias en definitiva, por enriquecer mi vida, tanto desde el punto de vista profesional como personal.

Dionisio Segura Millán, por su ayuda incondicional en todo el trabajo experimental, por el respeto con el que siempre aceptó mis decisiones profesionales, y porque aunque sabía que mi trayectoria investigadora, se asemejaba más a una tortuosa vereda, que a una amplia y cómoda pista, confió en que lograría superar los baches del camino y alcanzar los objetivos profesionales marcados; un sentimiento, que supo transmitirme más con obras que con palabras, en el que me apoyé firmemente, y por el que siempre le quedaré profundamente agradecida.

Personal del laboratorio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, y muy especialmente al Dr. D. Francisco Samaniego Muñoz y a D. Juan Alfonso Feixas Rodríguez, delegado comercial de la empresa IZASA por su generosidad y su inestimable ayuda en los procedimientos de análisis de muestras.

Personal del laboratorio general y del laboratorio de anemias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, y muy especialmente a Amalia y a Rosa, por su ayuda desinteresada en el proceso experimental.

Personal del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, y muy especialmente al Dr. António Zarzuelo, y a D. Julio Gálvez y a D^a M^a Elena.

Personal del Departamento de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, y muy especialmente a la Profesora D^a M^a Teresa Miranda, por su valiosa ayuda en el tratamiento estadístico de los datos de este trabajo, y por la actitud paciente, generosa y amable, con la que lo ha hecho.

Rafael Navarro Montes, por su inestimable apoyo y sus sabios consejos, por la confianza que siempre depositó en mi trabajo, y porque aunque situó mi patrón de pensamiento y conducta, lejos del prototipo de tendencia central, según su concepto de “curva de distribución Gaussiana de la personalidad”, supo entender y aceptar con gran respeto, mi forma de ser, de actuar; gratitud, que espero acepte con el mismo cariño con que la expreso, y con el sentido del humor que a él le caracteriza.

Francisco Pradas de la Fuente, por compartir conmigo tantos momentos gratos en el Centro Andaluz de Medicina del Deporte de Granada, y por contagiarme de sus inquietudes experimentales, haciéndome partícipe de muchos de sus proyectos investigadores en el ámbito del deporte.

M^a Carmen García Morales, por obsequiarme con su enorme bondad y su admirable ejemplo de superación.

El auténtico pilar de mi vida, mi familia, a la que jamás podré agradecer suficientemente, su inagotable paciencia, y el apoyo permanente y generoso que me ha brindado en todo momento, no sólo durante este arduo periplo investigador, sino también, a lo largo de toda mi vida.

No podría concluir este capítulo, sin antes expresar mi gratitud a todas las personas a quienes no he nominado en este prólogo, y he tenido el placer de conocer en el transcurso de la presente experiencia, y de otras muchas: profesionales, personales; tanto en el pasado reciente, como remoto, porque la comunicación constante o puntual con cada una de ellas, siempre ha aportado algo positivo a mis vivencias, ha ampliado mis horizontes, mis perspectivas vitales...

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	i
LISTADO DE FIGURAS-GRÁFICAS	xix
LISTADO DE TABLAS	xxv
LISTADO DE ABREVIATURAS	xxxi
RESUMEN	
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Planteamiento del problema de investigación	3
1.2. Justificación del estudio	12
2. MARCO TEÓRICO	17
2.1. Estilos de Vida, Salud y Enfermedad	19
2.1.1. Hacia una aproximación terminológica: Estilos de vida, Actividad Física, Ejercicio Físico, Deporte, Aptitud Física, Condición Física, Sedentarismo	19
2.1.2. Epidemiología de la práctica deportiva en España	26
2.1.3. Ejercicio Físico como Hábito de Vida Saludable	29
2.1.4. Consecuencias del Sedentarismo	31
2.1.4.1. El paradigma de las Enfermedades de la Civilización: La Enfermedad Cardiovascular y sus Factores de Riesgo.....	31
A. Factores de Riesgo Cardiovascular: Tradicionales y Emergentes....	33
B. Estimación del Riesgo Cardiovascular por Métodos Clásicos.....	37
2.1.4.2. El Sustrato Inflamatorio de las Enfermedades de la Civilización y sus Marcadores de Riesgo.....	42
A. Oxidación Lipídica y Aterosclerosis.....	44
B. El Proceso Inflamatorio Vascular y Sistémico.....	45
C. Marcadores Inflamatorios de Riesgo Cardiovascular	47
D. Componente Celular Inmune y Riesgo Cardiovascular.....	71

2.1.4.3.	Condición Física, Riesgo Cardiovascular (RCV) y de Enfermedades Crónicas no Transmisibles (ECNT) y Estado Inflamatorio de Bajo Grado.....	72
A.	Condición Anatómica: Obesidad, Indicadores Antropométricos de Adiposidad en el RCV y de ECNT.....	73
B.	Condición Muscular en el RCV y de ECNT.....	80
C.	Condición Cardiorrespiratoria en el RCV y de ECNT.....	86
	C.1. Frecuencia Cardíaca y RCV.....	86
	C.2. Capacidad Aeróbica en el RCV y de ECNT.....	88
2.1.4.4.	Los Efectos Antiinflamatorios del Ejercicio Físico: Modificación de los Factores de RCV y de ECNT.....	97
A.	Citoquinas Circulantes y Entrenamiento Físico.....	101
B.	PCR y Entrenamiento Físico.....	102
C.	Metabolismo Oxidativo y Entrenamiento Físico.....	104
2.1.4.5.	El Perfil Fisiopatológico General del Sujeto Sedentario.....	107
A.	Sistema Cardiocirculatorio y Sedentarismo.....	108
B.	Sistema Muscular, Metabolismo y Sedentarismo.....	111
C.	Sistema Osteoarticular y Sedentarismo.....	115
D.	Metabolismo Oxidativo y Sedentarismo.....	116
E.	Sistema Inmunológico y Sedentarismo.....	118
2.2.	Inflamación, Inmunidad y Ejercicio.....	120
2.2.1.	Generalidades del Sistema Inmune: Estructura y Función.....	122
2.2.1.1.	Estructura General del Sistema Inmune.....	122
A.	Componente Celular del Sistema Inmune.....	123
B.	Componente Molecular del Sistema Inmune.....	125

B.1. Moléculas de Histocompatibilidad.....	126
B.2. Citoquinas.....	126
B.3. Inmunoglobulinas.....	129
B.4. Complemento.....	132
2.2.1.2. Funciones Generales del Sistema Inmune.....	133
2.2.2. Eje Neuro-Endocrino-Inmunológico: La Respuesta al Estrés	135
2.2.2.1. Influencia de las Hormonas del Estrés y el Ejercicio sobre el Sistema Inmune.....	137
2.2.2.2. Influencia de los Mediadores del Sistema Inmune sobre la Respuesta al Estrés.....	141
2.2.3. Inflamación, Mecanismos Desencadenantes y Ejercicio.....	141
2.2.3.1. Desencadenantes Generales del Proceso Inflamatorio.....	142
2.2.3.2. El Ejercicio Físico como Modelo de Inflamación y Daño Muscular.....	145
2.2.3.3. Mecanismos Específicos de Daño Muscular Asociado Al Ejercicio.....	147
A. Estrés Oxidativo y Daño Muscular.....	147
B. Ejercicio Físico Excéntrico.....	152
B.1. Acciones Musculares y su Clasificación.....	152
B.2. Condicionantes Mecánicos del Daño Muscular Asociado al Ejercicio Excéntrico.....	156
B.3. Fisiopatología del Daño Muscular Inducido por el Ejercicio Excéntrico y Respuestas Inflamatorias Asociadas.....	159
B.4. Respuesta Inflamatoria Sistémica en el Ejercicio Excéntrico.....	164
2.2.4. Indicadores de Daño Muscular y Respuesta de Fase Aguda en el Ejercicio.....	166
2.2.4.1. Indicadores de Daño Muscular Asociado al Ejercicio: Enzimas Musculares.....	166

A. Troponina.....	168
B. Mioglobina.....	170
C. Creatin Fosfo Kinasa.....	171
D. Lactado Deshidrogenasa.....	172
E. Otros Enzimas de Daño Muscular.....	174
2.2.4.2. Indicadores de Respuesta de Fase Aguda al Daño Tisular.....	175
A. Citoquinas en la Regulación de la Respuesta Inflamatoria.....	175
B. Reactantes de Fase Aguda	12
2.2.5. Inmunomoduladores y Ejercicio.....	184
2.2.5.1. Papel de los Inmunomoduladores en el Daño Muscular y la Respuesta Inflamatoria Inducidos por el Ejercicio.....	184
2.2.5.2. Evidencias de <i>Phlebodium Decumanum</i> como Agente Antioxidante e Inmunomodulador.....	187
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	195
3.1. Objetivos.....	197
3.1.1. Objetivos Generales.....	197
3.1.2. Objetivos Específicos.....	197
3.2. Hipótesis de Trabajo.....	198
3.2.1. Grupo A de Hipótesis.....	199
3.2.2. Grupo B de Hipótesis.....	199

4. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO.....	201
4.1. Sujetos del Estudio.....	203
4.1.1. Población de Estudio.....	203
4.1.2. Tamaño Muestral.....	203
4.1.3. Muestreo y Conformación de los Grupos.....	204
4.1.4. Criterios de Inclusión.....	204
4.1.5. Criterios de Exclusión.....	205
4.2. Material	
4.2.1. Material Inventariable.....	206
4.2.2. Material Fungible.....	208
4.3. Variables de Estudio.....	210
4.3.1. Primera Parte: Sedentarismo y sus Consecuencias:	
Evaluación del Riesgo Cardiovascular, Estado Inflamatorio Basal	
y Estado de Condición Física.....	210
4.3.1.1. Variables relacionadas con la evaluación del riesgo cardiovascular por métodos clásicos.....	210
4.3.1.2. Variables sanguíneas relacionadas con el estado inflamatorio basal de bajo grado y riesgo cardiovascular.....	210
4.3.1.3. Variables relacionadas con la condición física.....	211
4.3.2. Segunda Parte: Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular	
y Ejercicio.....	212
4.3.2.1. Variables independientes.....	212
4.3.2.2. Variables dependientes.....	213
4.3.2.3. Variables de control.....	213

4.4. Diseño.....	214
4.4.1. Diseño de la Primera Parte: Sedentarismo y sus Consecuencias: Evaluación del Riesgo Cardiovascular, Estado Inflamatorio Basal y Estado de Condición Física	214
4.4.2. Diseño de la Segunda Parte: Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio.....	215
4.5. Procedimiento, Etapas de Desarrollo y Ámbito de Realización.....	215
4.5.1. Período T0 de inclusión de los Participantes en el Estudio y Evaluación General del Estado de Salud y de Condición Física.....	216
4.5.1.1. Cuestionario Internacional de Actividad Física (<i>IPA-Q</i>) en su Versión Presencial Corta Traducido al Español.....	216
4.5.1.2. Cuestionario de Aptitud para el Ejercicio Físico (<i>PAR-Q</i>).....	217
4.5.1.3. Anamnesis.....	218
4.5.1.4. Exploración Física General	219
4.5.1.5. Analítica Basal.....	219
4.5.1.6. Condición Anatómica: Estudio Cineantropométrico.....	220
A. Peso.....	221
B. Talla.....	222
C. Pliegues Cutáneos.....	223
D. Perímetros.....	225
E. Diámetros.....	227
F. Determinación de la Composición Corporal y el Somatotipo.....	228
G. Otros Indicadores Antropométricos.....	232
4.5.1.7. Determinación de Fuerza Isométrica de Presión Manual mediante Dinamometría Instrumental Electrónica.....	232
4.5.1.8. Determinación de Fuerza Explosiva y Elástica de Extremidades inferiores mediante Test de Bosco con Plataforma de Salto.....	234

A. <i>Squat Jump</i>	235
B. <i>Countermovement Jump</i> o Salto Vertical con Contramovimiento....	235
4.5.1.9. Determinación de Variables Cardiovasculares.....	236
A. Presión Arterial Basal y tras Prueba de Esfuerzo.....	236
B. Electrocardiografía Basal.....	237
C. Ergoespirometría con Monitorización Electrocardiográfica.....	238
4.5.2. Período T1 de Evaluación de las Respuestas Inflamatorias-Inmunes, y de Daño Muscular al Ejercicio Excéntrico.....	240
4.5.2.1. Procedimientos Preesfuerzo.....	241
A. Obtención de Muestras Biológicas.....	241
B. Registro de la Temperatura Corporal.....	242
C. Determinación de Fuerza Isométrica de Prensión Manual Mediante Dinamometría Instrumental Electrónica.....	243
D. Determinación de Fuerza Explosiva y Elástica de Extremidades Inferiores Mediante Test de Bosco con Plataforma de Salto (<i>Squat Jump</i> y <i>Countermovement Jump</i>).....	243
E. Determinación de Presión Arterial.....	244
4.5.2.2. Ergoespirometría con Monitorización Electrocardiográfica y Control Tensional	244
4.5.2.3. Procedimientos Postesfuerzo.....	245
4.5.2.4. Transporte, Preparación y Almacenamiento de Muestras Biológicas.....	245
4.5.2.5. Determinación de Parámetros Inmunológicos y de Daño Muscular.....	247
A. Troponina I (TncI).....	247
B. Mioglobina (MG).....	248
C. Creatinfosfokinasa (CPK) y Lactato Deshidrogenasa (LDH).....	249
D. Proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad (PCRhs).....	250
E. Citoquinas: Interleuquina 6 (IL-6), Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), Receptor Soluble tipo 2 del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (sTNFR2) y Antagonista del Receptor de Interleuquina 1 (IL-1ra).....	250

4.5.3. Cronograma.....	252
4.6. Tratamiento Estadístico General de los Datos.....	253
4.6.1. Primera Parte: Consecuencias del Sedentarismo: Evaluación del Riesgo Cardiovascular, Estado Inflamatorio Basal y Estado de Condición Física.....	253
4.6.1.1. Estadística Descriptiva.....	253
4.6.1.2. Estadística Inferencial.....	253
A. Relaciones entre Variables Monocategóricas.....	253
B. Contrastes entre Variables Monocategóricas y Bicategóricas.....	254
C. Contrastes entre Variables Monocategóricas y Variables con Tres o más Categorías.....	254
4.6.2. Segunda Parte: Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio.....	255
4.6.2.1. Estadística Descriptiva.....	255
4.6.2.2. Estadística Inferencial.....	256
2. RESULTADOS.....	257
5.1. Características Generales de la Muestra.....	259
5.2. Evaluación del Riesgo Cardiovascular (RCV), Biomarcadores Inflamatorios y Estado de Condición Física.....	262
5.2.1. Estimación del RCV por Métodos Clásicos.....	262
5.2.1.1. Parámetros Generales en la Estimación del RCV por Métodos Clásicos. Estadística Descriptiva.....	262
5.2.1.2. Escalas Clásicas de Estimación del RCV.....	263
A. Estadística Descriptiva de Estimación Clásica del RCV.....	263
B. Concordancia entre las Escalas de Estimación de RCV.....	265

5.2.2. Biomarcadores Inflamatorios Basales en el RCV y de ECNT.....	266
5.2.2.1. Estadística Descriptiva de Biomarcadores Inflamatorios Basales.....	266
5.2.2.2. Correlaciones entre Biomarcadores Inflamatorios Basales.....	268
5.2.2.3. Biomarcadores Inflamatorios Basales y RCV.....	269
5.2.3. Parámetros de Condición Física en el RCV y de ECNT.....	270
5.2.3.1. Parámetros Antropométricos de Adiposidad.....	270
A. Estadística Descriptiva de Parámetros de Adiposidad.....	270
B. Correlaciones entre Parámetros de Adiposidad.....	273
C. Correlaciones entre Parámetros de Adiposidad y Parámetros Clásicos de RCV-ECNT.....	274
D. Parámetros de Adiposidad y Biomarcadores Inflamatorios.....	275
D.1. Estadística Descriptiva y de Contraste de Biomarcadores Inflamatorios por Categorías de IMC.....	275
D.2. Estadística Descriptiva y de Contraste de Biomarcadores Inflamatorios por Categorías de ICC.....	279
D.3. Correlaciones entre Parámetros de Adiposidad y Biomarcadores Inflamatorios.....	281
5.2.3.2. Parámetros de Condición Muscular.....	282
A. Estadística Descriptiva de Parámetros de Condición Muscular...	274
B. Correlaciones entre Parámetros de Condición Muscular y Parámetros Clásicos de RCV-ECNT.....	283
C. Correlaciones entre Parámetros de Condición Muscular y Biomarcadores Inflamatorios.....	284
D. Correlaciones entre Parámetros de Condición Muscular y de Adiposidad.....	286
E. Correlaciones entre Parámetros de Condición Muscular.....	288
5.2.3.3. Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria y Actividad Física de la Vida Diaria (AFVD).....	289
A. Estadística Descriptiva y de Contraste de Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria y AFVD.....	289
B. Correlaciones entre Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Parámetros Clásicos de RCV-ECNT.....	293

C. Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios.....	294
C.1. Estadística Descriptiva y de Contraste de Indicadores de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios.....	294
C.2. Correlaciones entre Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios.....	300
D. Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y de Adiposidad....	302
D.1. Estadística Descriptiva y de Contraste de Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y de Adiposidad.....	302
D.2. Correlaciones entre Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y de Adiposidad.....	308
E. Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y de Condición Muscular.....	308
E.1. Estadística Descriptiva y de Contraste de Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y de Condición Muscular.....	308
E.2. Correlaciones entre Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y de Condición Muscular.....	313
5.3. Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio.....	317
5.3.1. Comportamiento del Componente Celular Inmune y otros Parámetros Hematológicos en Respuesta al Ejercicio.....	317
5.3.1.1. Comportamiento del Componente Celular Inmune en Respuesta al Ejercicio.....	317
5.3.1.2. Comportamiento de las Series Roja y Plaquetaria en Respuesta al Ejercicio.....	321
5.3.2. Evaluación del Daño Muscular Inducido por el Ejercicio.....	327
5.3.2.1. Comportamiento de los Parámetros Sanguíneos de Daño Muscular en Respuesta al Ejercicio.....	327
5.3.2.2. Comportamiento Observado en los Test de Fuerza en Respuesta al Ejercicio.....	333

5.3.3. Comportamiento del Componente Humoral Inmune en Respuesta al Ejercicio: Citoquinas y Proteína C Reactiva.....	339
6. DISCUSIÓN.....	349
6.1. Sedentarismo y sus Consecuencias: Riesgo de Enfermar por Procesos Cardiovasculares y Crónicos No Transmisibles, Estado Inflamatorio Basal y Condición Física.....	351
6.1.1. Estimación del RCV por Métodos Clásicos.....	351
6.1.2. Estado Inflamatorio Basal, RCV y de ECNT.....	356
6.1.2.1. Proteína C Reactiva (PCR), RCV y de ECNT.....	356
6.1.2.2. Interleuquina 6 (IL-6), RCV y de ECNT.....	359
6.1.2.3. Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), RCV y de ECNT.....	362
6.1.2.4. Receptores Soluble de TNF- α de tipo 2 (sTNFR2), RCV y de ECNT.....	368
6.1.2.5. Antagonista de los Receptores de IL-1 (IL-1ra), RCV y de ECNT.....	372
6.1.2.6. Componente Celular Inmune y Riesgo Cardiovascular.....	375
6.1.2.7. Relaciones entre Parámetros Inflamatorios Sanguíneos.....	378
6.1.3. Condición Física, RCV y de ECNT.....	379
6.1.3.1. Condición Anatómica: Obesidad, Indicadores Antropométricos de Adiposidad en el RCV y de ECNT.....	380
A. Análisis de los Indicadores de Adiposidad.....	380
B. Indicadores de Adiposidad y Estimación Clásica de RCV	382
C. Indicadores de Adiposidad y Biomarcadores Inflamatorios.....	383
6.1.3.2. Condición Muscular en el Riesgo Cardiovascular y de ECNT.....	385
A. Análisis de los Indicadores de Condición Muscular.....	385
B. Indicadores de Condición Muscular y Estimación Clásica del RCV.....	392
C. Indicadores de Condición Muscular entre sí.....	394
D. Indicadores de Condición Muscular y Biomarcadores Inflamatorios.....	395
E. Indicadores de Condición Muscular y de Adiposidad.....	397

6.1.3.3. Condición Cardiorrespiratoria y Actividad Física de la Vida Diaria (AFVD).....	398
A. Análisis de los Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria y AFVD....	398
B. Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Parámetros Clásicos de RCV-ECNT.....	402
C. Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios...	403
C.1. Análisis de Indicadores de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios.....	403
C.2. Correlaciones entre Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios.....	405
D. Condición Cardiorrespiratoria-AFVD e Indicadores de Adiposidad.....	408
E. Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Condición Muscular.....	411
6.2. Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio.....	413
6.2.1. Comportamiento del Componente Celular Inmune y otros Parámetros Hematológicos en Respuesta al Ejercicio.....	414
6.2.1. 1. Comportamiento del Componente Celular Inmune en Respuesta al Ejercicio.....	414
6.2.1.2. Comportamiento de las Series Roja y Plaquetaria en Respuesta al Ejercicio.....	418
A. Comportamiento de la Serie Roja en Respuesta al Ejercicio.....	418
B. Comportamiento de la serie Plaquetaria en Respuesta al Ejercicio.....	420
6.2.2.1. Comportamiento de los Marcadores Sanguíneos de Daño Muscular en Respuesta al Ejercicio.....	423
6.2.2.2. Comportamiento Observado en los Test de Fuerza tras el Ejercicio.....	428
6.2.3. Comportamiento del Componente Humoral Inmune en Respuesta al Ejercicio: Citoquinas y Proteína C Reactiva.....	435
6.2.3.1. Comportamiento de las Citoquinas en Respuesta al Ejercicio....	435
A. Comportamiento del Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) en Respuesta al Ejercicio.....	438

B. Comportamiento de la Interleuquina 6 (IL- 6) en Respuesta al Ejercicio.....	445
C. Comportamiento del Antagonista del Receptor de la Interleuquina 1 (IL-1ra) en Respuesta al Ejercicio.....	455
D. Comportamiento del Receptor Soluble del Factor de Necrosis Tumoral α tipo 2 (sTNFR2) en Respuesta al Ejercicio.....	458
6.2.3.2. Comportamiento de la Proteína C Reactiva (PCR) en Respuesta al Ejercicio.....	461
7. CONCLUSIONES.....	463
7.1. Conclusiones sobre el Sedentarismo y sus Consecuencias: Riesgo de Enfermar por Procesos Cardiovasculares y Crónicos no Transmisibles, Estado Inflamatorio Basal y Condición Física.....	465
7.1.1. Conclusiones sobre la Estimación del RCV por Métodos Clásicos.....	465
7.1.2. Conclusiones sobre el Estado Inflamatorio Basal, RCV y de ECNT... 	466
7.1.2.1. Proteína C Reactiva (PCR), RCV y de ECNT.....	466
7.1.2.2. Interleuquina 6 (IL-6), RCV y de ECNT.....	467
7.1.2.3. Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), RCV y de ECNT.....	468
7.1.2.4. Receptor Soluble de TNF- α de tipo 2 (sTNFR2), RCV y de ECNT.....	468
7.1.2.5. Antagonista de los Receptores de IL-1 (IL-1ra), RCV y de ECNT.....	469
7.1.2.6. Componente Celular Inmune y Riesgo Cardiovascular.....	469
7.1.2.7. Relaciones entre Parámetros Inflamatorios Sanguíneos.....	470
7.1.3. Conclusiones sobre Condición Física, RCV y de ECNT.....	470
7.1.3.1. Condición Anatómica: Obesidad, Indicadores Antropométricos de Adiposidad en el RCV y de ECNT.....	470
A. Análisis de los Indicadores de Adiposidad.....	470
B. Indicadores de Adiposidad y Estimación Clásica de RCV.....	471
C. Indicadores de Adiposidad y Biomarcadores Inflamatorios.....	472
7.1.3.2. Condición Muscular en el Riesgo Cardiovascular y de ECNT....	472

A.	Análisis de los Indicadores de Condición Muscular.....	472
B.	Indicadores de Condición Muscular y Estimación Clásica del RCV.....	473
C.	Indicadores de Condición Muscular entre sí.....	474
D.	Indicadores de Condición Muscular y Biomarcadores Inflamatorios.....	474
E.	Indicadores de Condición Muscular y de Adiposidad.....	475
7.1.3.3.	Condición Cardiorrespiratoria y Actividad Física de la Vida Diaria (AFVD).....	476
A.	Análisis de los Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria y AFVD.....	476
B.	Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Parámetros Clásicos de RCV-ECNT.....	477
C.	Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios....	477
D.	Condición Cardiorrespiratoria-AFVD e Indicadores de Adiposidad.....	468
E.	Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Condición Muscular....	468
7.1.4.	Conclusiones Finales de la Primera parte del estudio: Evaluación del RCV, Estado Inflamatorio Basal y Estado de Condición Física. Cumplimiento de Objetivos y Respuesta al Grupo A de Hipótesis.....	479
7.2.	Conclusiones sobre las Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio.....	480
7.2.1.	Conclusiones sobre el Comportamiento del Componente Celular Inmune y otros Parámetros Hematológicos en Respuesta al Ejercicio.....	480
7.2.1. 1.	Comportamiento del Componente Celular Inmune en Respuesta al Ejercicio.....	480
7.2.1.2.	Comportamiento de las Series Roja y Plaquetaria en Respuesta al Ejercicio.....	481
A.	Comportamiento de la Serie Roja en Respuesta al Ejercicio.....	481
B.	Comportamiento de la serie Plaquetaria en Respuesta al Ejercicio.....	481
7.2.2.1.	Comportamiento de los Marcadores Sanguíneos de Daño Muscular en Respuesta al Ejercicio.....	482
7.2.2.2.	Comportamiento Observado en los Test de Fuerza tras el Ejercicio.....	482

7.2.3. Conclusiones sobre el Comportamiento del Componente Humoral Inmune en Respuesta al Ejercicio: Citoquinas y Proteína C Reactiva.....	483
7.2.3.1. Comportamiento de las Citoquinas en Respuesta al Ejercicio.....	483
A. Comportamiento del Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) en Respuesta al Ejercicio.....	483
B. Comportamiento de la Interleuquina 6 (IL- 6) en Respuesta al Ejercicio.....	484
C. Comportamiento del Antagonista del Receptor de la Interleuquina 1 (IL-1ra) en Respuesta al Ejercicio.....	484
D. Comportamiento del Receptor Soluble del Factor de Necrosis Tumoral α tipo 2 (sTNFR2) en Respuesta al Ejercicio.....	485
7.2.3.2. Comportamiento de la Proteína C Reactiva (PCR) en Respuesta al Ejercicio.....	485
7.2.3. Conclusiones Finales de la Segunda parte del estudio: Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio. Cumplimiento de Objetivos y Respuesta al Grupo B de Hipótesis.....	485
8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	487
9. BIBLIOGRAFIA.....	497
ANEXOS.....	585
❏ ANEXO I. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPA-Q).....	587
❏ ANEXO II. Cuestionario de Aptitud para el Ejercicio Físico (PAR-Q).....	591
❏ ANEXO III. Historia Clínica y Hojas De Recogida de Datos.....	593

0	ANEXO IV. <i>Tabla Basada en la Escala de FRAMINGHAM (versión de WILSON) de Riesgo Coronario, Adaptada a la Población Española: REGICOR.....</i>	597
0	ANEXO V. <i>Tabla SCORE del riesgo estimado de Mortalidad Cardiovascular Aterosclerótica en 10 Años, Calibrada para Población Española.....</i>	599
0	ANEXO VI. <i>Tablas de Riesgo Relativo de Futuros Eventos Coronarios para Varones, Basado en Quintiles de Proteína C Reactiva (PCR) y Razón Colesterol Total/Colesterol de Alta Densidad (CT/HDL-c).....</i>	601

LISTADO DE FIGURAS-GRÁFICAS

LISTADO DE FIGURAS-GRÁFICAS

 <i>Figura I.1.: Representación esquemática de factores de riesgo cardiovascular integrados (mayores, condicionales y predisponentes).....</i>	<i>37</i>
 <i>Figura I.2.: Representación esquemática de la producción de los principales marcadores y moléculas involucradas en la fisiopatología del proceso inflamatorio vascular.....</i>	<i>46</i>
 <i>Figura I.3.: Representación esquemática de la respuesta inflamatoria de fase aguda.....</i>	<i>47</i>
 <i>Figura I.4.: Estructura molecular de la proteína C reactiva.....</i>	<i>50</i>
 <i>Figura I.5.: Esquema representativo de las interrelaciones existentes entre la enfermedad cardiovascular y el proceso inflamatorio, con la proteína C reactiva.....</i>	<i>51</i>
 <i>Figura I.6.: Estructura molecular de la interleuquina 6 (IL-6) y sus principales acciones sobre diferentes órganos.....</i>	<i>58</i>
 <i>Figura I.7.: Acciones de la IL-1 sobre diferentes órganos.....</i>	<i>69</i>
 <i>Figura I.8.: Sarcopenia. I.8.a. Representación esquemática de la fisiopatología de la sarcopenia y su morbi-mortalidad asociada. I.8.b. Representación esquemática de los factores etiopatogénicos más frecuentemente relacionados con la sarcopenia.....</i>	<i>85</i>
 <i>Figura I.9.: Representación gráfica de las acciones del ejercicio físico en el equilibrio interno. Principios generales del entrenamiento.....</i>	<i>91</i>
 <i>Figura I.10.: Representación gráfica de las vías metabólicas de obtención de energía durante el ejercicio físico.....</i>	<i>94</i>
 <i>Figura I.11.: Representación porcentual de la contribución de las distintas vías metabólicas de obtención de energía, en función de la duración del ejercicio.....</i>	<i>95</i>
 <i>Figura I.12.: Representación porcentual de la contribución de las distintas vías metabólicas de obtención de energía, en función de la intensidad del ejercicio....</i>	<i>95</i>
 <i>Figura I.13.: Efectos agudos del ejercicio sobre niveles de parámetros inflamatorios.....</i>	<i>106</i>
 <i>Figura I.14.: Estructura molecular de un anticuerpo.....</i>	<i>131</i>
 <i>Figura I.15.: Representación esquemática del eje neuroendocrino relacionado con el estrés físico producido por el ejercicio.....</i>	<i>136</i>

	<i>Figura I.16.: Representación esquemática de la relación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune en la respuesta de estrés originada por el ejercicio físico.....</i>	<i>136</i>
	<i>Figura I.17.: Representación esquemática de los mecanismos de acción de los principales agentes inductores del proceso inflamatorio.....</i>	<i>143</i>
	<i>Figura I.18.: Representación esquemática de los componentes del tejido muscular esquelético basada en el modelo mecánico de Hill.....</i>	<i>153</i>
	<i>Figura I.19.: Estructura microscópica del tejido muscular esquelético.....</i>	<i>153</i>
	<i>Figura I.20.: Representación gráfica de la curva tensión muscular-velocidad de alargamiento-acortamiento.....</i>	<i>157</i>
	<i>Figura I.21.: Curva tensión-longitud musculoesquelética.....</i>	<i>158</i>
	<i>Figura I.22.: Daño muscular inducido por el ejercicio y procesos subsecuentes de inflamación y regeneración muscular.....</i>	<i>163</i>
	<i>Figura I.23.: Participación de la troponina en el mecanismo de contracción del músculo esquelético.....</i>	<i>168</i>
	<i>Figura I.24.: Componentes de la troponina.....</i>	<i>169</i>
	<i>Figura I.25.: Acción de los receptores solubles de las citoquinas.....</i>	<i>180</i>
	<i>Figura I.26.: Cascada de señales intracelulares para el receptor tipo II del TNF-α</i>	<i>181</i>
	<i>Figura I.27.: Caracteres anatómicos comunes de Phlebodium decumanum, Phlebodium Pseudoaureum, Phlebodium Aureum.....</i>	<i>188</i>
	<i>Figura I.28.: Caracteres exomorfológicos no comunes: soros y caracteres anatómicos comunes de Phlebodium decumanum, Phlebodium Aureum, Phlebodium Pseudoaureum.....</i>	<i>189</i>
	<i>Figura II.1.: Referencias anatómicas de la posición de Frankfort.....</i>	<i>222</i>
	<i>Figura II.2.: Referencias anatómicas para la medición de pliegue cutáneos.....</i>	<i>225</i>
	<i>Figura II.3.: Principios del procedimiento del análisis de la mioglobina por método inmunoenzimático realizado en dos fases (sandwich).....</i>	<i>242</i>
	<i>Figura III.1.: Composición corporal de los sujetos de la muestra.....</i>	<i>260</i>
	<i>Figura III.2.: Somatotipo de los sujetos de la muestra.....</i>	<i>260</i>
	<i>Figura III.3.: Somatocarta de los sujetos de la muestra.....</i>	<i>261</i>
	<i>Figura III.4.: Distribución porcentual de la muestra por estratos de riesgo coronario-cardiovascular, según los métodos Framingham-REGICOR y SCORE... </i>	<i>265</i>

 Figura III.5.: IMC-Distribución muestral por categorías.....	271
 Figura III.6.: ICC-Distribución muestral por categorías.....	272
 Figura III.7.: Correspondencia de la distribución IMC con ICC.....	273
 Figura III.8.: Niveles de biomarcadores inflamatorios por categorías de IMC...	278
 Figura III.9.: Niveles de biomarcadores inflamatorios por categorías de ICC....	281
 Figura III.10.: Actividad física de la vida diaria. Distribución muestral bicategorica.....	283
 Figura III.11.: Consumo máximo de oxígeno (VO2max). Distribución muestral por cuartiles.....	291
 Figura III.12.: Niveles de biomarcadores inflamatorios por categorías de VO2max....	297
 Figura III.13.: Niveles de biomarcadores inflamatorios por categorías de AFVD.....	300
 Figura III.14.: Parámetros de adiposidad por categorías de VO2max.....	305
 Figura III.15.: Parámetros de adiposidad por categorías de AFVD.....	307
 Figura III.16.: Parámetros de condición muscular por categorías de VO2 max..	311
 Figura III.17.: Parámetros de condición muscular por categorías de AFVD.....	313
 Figura III.18.: Leucocitos totales en respuesta al ejercicio.....	320
 Figura III.19.: Porcentaje de cambio de leucocitos en respuesta al ejercicio.....	321
 Figura III.20.: Hematíes en respuesta al ejercicio	325
 Figura III.21.: Hemoglobina en respuesta al ejercicio	325
 Figura III.22.: Hematocrito en respuesta al ejercicio	326
 Figura III.23.: Plaquetas en respuesta al ejercicio	326
 Figura III.24.: Porcentaje de cambio de las series roja y plaquetaria.....	327
 Figura III.25.: Mioglobina en respuesta al ejercicio	330
 Figura III.26.: Creatinfosfokinasa en respuesta al ejercicio	330
 Figura III.27.: Lactato deshidrogenasa en respuesta al ejercicio	331
 Figura III.28.: Troponina I cardiaca en respuesta al ejercicio	331
 Figura III.29.: Porcentaje de cambio de enzimas de daño muscular en respuesta al ejercicio.....	332

	Figura III.30.: Squat Jump en respuesta al ejercicio	336
	Figura III.31.: Countermovement Jump en respuesta al ejercicio	336
	Figura III.32.: Índice de elasticidad en respuesta al ejercicio	337
	Figura III.33.: Fuerza máxima de presión manual en respuesta al ejercicio	337
	Figura III.34.: Porcentaje de cambio en los test de fuerza en respuesta al ejercicio....	338
	Figura III.35.: Factor de necrosis tumoral alfa en respuesta al ejercicio	343
	Figura III.36.: Interleuquina 6 en respuesta al ejercicio	344
	Figura III.37.: Antagonista del receptor de interleuquina 1 en respuesta al ejercicio.....	344
	Figura III.38.: Receptor soluble tipo 2 de TNF- α en respuesta al ejercicio	345
	Figura III.39.: Proteína C reactiva de alta sensibilidad en respuesta al ejercicio.....	346
	Figura III.40.: Temperatura corporal en respuesta al ejercicio	346
	Figura III.41.: Porcentaje de cambio de citoquinas, PCRhs y temperatura en respuesta al ejercicio.....	347
	Figura IV.1.: Modelo teórico de respuesta de fase aguda al ejercicio planteado para el grupo <u>control</u>	451
	Figura IV.2.: Modelo teórico de respuesta de fase aguda al ejercicio planteado para el grupo <u>experimental</u>	453



I Figuras del apartado Marco Teórico



II Figuras del apartado Metodología y Plan de Trabajo



III Figuras del apartado Resultados



IV Figuras del apartado Discusión

LISTADO DE TABLAS

LISTADO DE TABLAS

 Tabla I.1.: Evidencias de relación causal entre actividad física y disminución del riesgo de enfermedades crónicas, de acuerdo con los criterios de causalidad de Hill	30
 Tabla I.2.: Factores mayores “tradicionales” de riesgo cardiovascular.....	34
 Tabla I.3.: Factores “emergentes” de riesgo cardiovascular.....	35
 Tabla I.4.: Comparación de las principales diferencias existentes entre las tablas de REGICOR y SCORE.....	39
 Tablas I.5. y I.6.: Tablas basadas en la escala de Framingham (versión de Wilson) de riesgo Coronario, adaptadas a la población española: REGICOR.....	40
 Tabla I.7.: Tablas SCORE del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, calibrada para población española.....	41
 Tabla I.8.: Estratos de riesgo cardiovascular Framingham-REGICOR calibrados población española.....	41
 Tablas I.9. y I.10.: Tablas de riesgo relativo para futuros eventos coronarios para varones, basado en quintiles de proteína C reactiva (PCR) y razón colesterol total/colesterol de alta densidad (CT/HDL-c).....	54
 Tabla I.11.: Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definatorios de sobrepeso y obesidad en grados, según el índice de masa corporal (IMC).....	75
 Tabla I.12.: Criterios de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) definatorios de sobrepeso y obesidad en grados, según el índice de masa corporal (IMC).....	76
 Tabla I.13.: Valores límite de riesgo para varones y mujeres, establecidos en base a la determinaciones antropométricas teniendo en cuenta distribución de la grasa corporal, según criterios de instituciones especializadas en la materia.....	77
 Tabla I.14.: Efectos del ejercicio sobre la función inmune y el riesgo de enfermar.....	119
 Tabla I.15.: Clasificación y nomenclatura de las principales citoquinas.....	127
 Tabla I.16.: Nomenclatura de citoquinas y sus receptores.....	129
 Tabla I.17.: Tipos de inflamación según principales estímulos desencadenantes.....	134
 Tabla I.18.: Mediadores en la respuesta de estrés al ejercicio.....	137
 Tabla I.19.: Características ideales de los marcadores de daño muscular.....	167
 Tabla I.20.: Indicadores de daño muscular y sus características.....	174

	Tabla I.21.: Efectos de TNF- α sobre las funciones fisiológicas según su concentración.....	176
	Tabla I.22.: Efectos de las interleuquinas 1 y 6 sobre las funciones fisiológicas.....	178
	Tabla I.23.: Reactantes de fase aguda y su modificación plasmática.....	183
	Tabla II.1.: Ecuaciones para el cálculo del componente graso por rangos de edad, a través de la fórmula de Durnin y Womersley.....	228
	Tabla II.2.: Cronograma de los procedimientos aplicados para la recogida de datos.....	252
	Tabla III.1.: Características generales de la muestra. Estadística descriptiva....	259
	Tabla III.2.: Parámetros sanguíneos para la estimación clásica del riesgo cardiovascular. Estadística descriptiva.....	262
	Tabla III.3.: Otros parámetros para la estimación clásica del riesgo cardiovascular. Estadística descriptiva.....	263
	Tabla III.4.: Estimación del riesgo cardiovascular según métodos de Framingham - REGICOR y SCORE calibrados. Estadística Descriptiva.....	264
	Tabla III.5.: Concordancia escalas Framingham-REGICOR y SCORE.....	266
	Tabla III.6.: Biomarcadores inflamatorios (PCRhs y citoquinas) en el RCV y de ECNT. Estadística descriptiva.....	267
	Tabla III.7.: Biomarcadores inflamatorios (leucocitos) en el RCV y de ECNT. Estadística descriptiva.....	267
	Tabla III.8.: Coeficientes de correlación entre biomarcadores inflamatorios.....	268
	Tabla III.9.: Coeficientes de correlación entre biomarcadores inflamatorios y parámetros de RCV clásicos y de ECNT.....	269
	Tabla III.10.: Indicadores antropométricos de adiposidad. Estadística descriptiva.....	271
	Tabla III.11.: Coeficientes de correlación entre indicadores de adiposidad.....	274
	Tabla III.12.: Coeficientes de correlación entre parámetros de adiposidad y parámetros de RCV clásicos.....	275
	Tabla III.13.: Biomarcadores inflamatorios por categorías de índice de masa corporal. Estadística descriptiva y de contraste.....	277
	Tabla III.14.: Biomarcadores inflamatorios por categorías de índice de cintura-cadera.....	280
	Tabla III.15.: Coeficientes de correlación entre parámetros de adiposidad monocategoricos y biomarcadores inflamatorios.....	282

■ Tabla III.16.: Parámetros de condición muscular. Estadística descriptiva.....	283
■ Tabla III.17.: Coeficientes de correlación entre parámetros de condición muscular.....	284
■ Tabla III.18.: Coeficientes de correlación entre parámetros de condición muscular y parámetros de RCV clásicos.....	285
■ Tabla III.19.: Coeficientes de correlación entre parámetros de condición muscular y biomarcadores inflamatorios.....	287
■ Tabla III.20.: Coeficientes de correlación entre parámetros de condición muscular y de adiposidad.....	288
■ Tabla III.21.: Parámetros de condición cardiorrespiratoria. Estadística descriptiva....	289
■ Tabla III.22.: Coeficientes de correlación entre parámetros de condición cardiorrespiratoria y actividad física de la vida diaria.....	292
■ Tabla III.23.: Coeficientes de correlación entre parámetros de condición cardiorrespiratoria-AFVD y de RCV clásicos.....	293
■ Tabla III.24.: Biomarcadores inflamatorios por categorías de consumo máximo de oxígeno (VO ₂ max). Estadística descriptiva y de contraste.....	296
■ Tabla III.25.: Biomarcadores inflamatorios por categorías de AFVD. Estadística descriptiva y de contraste.....	299
■ Tabla III.26.: Coeficientes de correlación entre condición cardiorrespiratoria-AFVD y biomarcadores inflamatorios.....	301
■ Tabla III.27.: Parámetros de adiposidad por cuartiles de consumo máximo de oxígeno. Estadística descriptiva y de contraste.....	304
■ Tabla III.28.: Indicadores de adiposidad por categorías de AFVD. Estadística descriptiva y de contraste.....	306
■ Tabla III.29.: Coeficientes de correlación entre condición cardiorrespiratoria-AFVD y parámetros de adiposidad.....	307
■ Tabla III.30.: Parámetros de condición muscular por categorías de consumo máximo de oxígeno.....	310
■ Tabla III.31.: Parámetros de condición muscular por categorías de AFVD. Estadística descriptiva y de contraste.....	312
■ Tabla III.32.: Coeficientes de correlación entre condición cardiorrespiratoria-AFVD y parámetros de condición muscular.....	314
■ Tabla III.33.: Componente celular inmune en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste.....	318

	<i>Tabla III.34.a. y b.: Series roja y plaquetaria en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste.....</i>	<i>322</i>
	<i>Tabla III.35.: Parámetros sanguíneos de daño muscular en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste.....</i>	<i>328</i>
	<i>Tabla III.36.: Test de fuerza en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste.....</i>	<i>334</i>
	<i>Tabla III.37.: Componente humoral inmune en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste.....</i>	<i>340</i>
	<i>Tabla IV.1.: Cálculo del porcentaje de cambio de volúmenes sanguíneos, plasmáticos y línea roja celular en la deshidratación, según fórmulas de Dill y Costill.....</i>	<i>420</i>



I *Tablas del apartado Marco Teórico*



II *Tablas del apartado Metodología y Plan de Trabajo*



III *Tablas del apartado Resultados*



IV *Tablas del apartado Discusión*

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACTH - Hormona adrenocorticotropa

AGL - Ácidos grasos libres

AMP - Adenosín monofosfato

AMP- K - Adenosín monofosfato kinasa

ATP - Adenosín trifosfato

CA - Capacidad aeróbica

CAT - Catalasa

CF - Condición física

CHS - Cardiovascular Health Study

CMJ – Countermovement Jump

CPK - Creatinfosfoquinasa

CRH - Hormona liberadora de corticotropina

Dav O₂ - Diferencia arteriovenosa de oxígeno

DOMS- Dolor muscular de aparición tardía

ECC – Enfermedad cardiaca coronaria

ECNT – Enfermedades crónicas no transmisibles

ECV - Enfermedades cardiovasculares

eNOS - Óxido nítrico sintetasa endotelial

EUROFIT -Test Europeo de Aptitud Física

EWGSOP - Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia

Fc - Frecuencia cardiaca

FN-κB - Factor nuclear κB

FRCV - Factores de Riesgo Cardiovasculares

GH - Hormona de crecimiento

- GLUT-4** - Transportador de glucosa tipo 4
- GSP-PX** - Glutation Peroxidasa
- HDL-c** (o c-HDL)- Colesterol de alta densidad
- HLA** - Complejo mayor de histocompatibilidad
- HMG-CoA** - Hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A
- HSL** - Lipasa hormono-sensible
- ICAM -1** - Molécula soluble de adhesión intercelular tipo 1
- ICC** - Índice de cintura-cadera
- IF- γ** - Interferón gamma
- IL-1Ra** - Antagonista del receptor de interleuquina 1
- IL-1RAcP** - Proteína accesoria del receptor de IL-1
- IL-6** - Interleuquina 6
- IMC** - Índice de masa corporal
- IPA-Q** - Cuestionario Internacional de Actividad Física
- IRFC** - Índice de recuperación de la frecuencia cardiaca
- IRS-1** - Sustrato receptor de la insulina intracelular tipo 1
- LDH** - Láctico deshidrogenasa
- LDL-c** (o c-LDL)- Colesterol de baja densidad
- LPL** - Lipoproteinlipasa
- MCP-1**- Factor quimioatractivo de los macrófagos de tipo 1
- MET** - Equivalente metabólico (consumo de O₂ de una persona sana, en reposo y sentada, equivalente a unos 3,5 ml/Kg/minuto de O₂)
- MG** - Mioglobina
- MRFIT** - Multiple Risk Factor Intervention Trial
- OMS** - Organización Mundial de la Salud
- PAd** - Presión arterial diastólica
- PAF** - Factor activador de plaquetas

- PAI-I** - Inhibidor del activador tisular del plasminógeno
- PAR-Q** - Cuestionario de Aptitud para el Ejercicio Físico
- PAs** - Presión arterial sistólica
- PCR-hs** - Proteína C reactiva de alta sensibilidad
- PD**- Phlebotidium Decumanum
- PPAR- γ** - Receptor gamma de activación-proliferación peroxisomal
- Q** - Gasto cardiaco,
- RFA**- Reactantes de fase aguda
- RHPP** - Rural Health Promotion Project
- SEC**- Sociedad Española de Cardiología
- SEEDO** - Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
- sICAM-1** - Forma soluble de la molécula de adhesión intercelular de carácter inmunoglobulina tipo 1
- sIL-1RI/II** - Receptor soluble de la IL-1 tipo I/II
- SJ** - Squat Jump
- SOCS** - Supresor de señal de citoquinas
- SOD** - Superóxido dismutasa
- sTNFR2** - Receptor soluble del factor de necrosis tumoral alfa de tipo 2
- TGF- β** - Factor transformante del crecimiento beta
- TnC**-Subunidad fijadora de Ca^{++} de la troponina
- TNF- α** - Factor de necrosis tumoral alfa
- TnI**- Subunidad inhibidora de la troponina
- TncI**- Troponina cardiaca I
- TnsI** – Troponina esquelética I
- TnT**- Subunidad fijadora de tropomiosina
- VLDL** - Lipoproteínas de muy baja densidad
- VO_{2max}** - Consumo máximo de oxígeno

Vs - Volumen sistólico

VSG - Velocidad de sedimentación globular

WHI - Women's Health Initiative

WHS - Women's Health Study

RESUMEN

Introducción

Aunque el sedentarismo, fue identificado hace años como uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, con mayor poder predictivo incluso, que los ya conocidos factores clásicos de riesgo (hipertensión arterial, diabetes, dislipemias, etc); y a pesar de que también se ha demostrado que la condición física, cuando es cuantificada a través de variables como el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), se convierte en una potente herramienta predictiva de mortalidad, tanto por causas cardiovasculares como no cardiovasculares, paradójicamente, ni la condición física, ni los hábitos de ejercicio están siendo computados en la actualidad, en las escalas habitualmente utilizadas para la estimación del riesgo de enfermar por estas enfermedades denominadas crónicas no transmisibles o de la civilización y más específicamente, por su entidad más paradigmática: la referenciada patología cardiovascular.

Por todo ello, se hace manifiesta la doble necesidad de: redefinir por una parte, las estrategias de estimación de riesgos, planteando metodologías no sistemáticamente utilizadas hasta ahora que incrementen las probabilidades de identificar aquellas situaciones de enfermedad en fase subclínica, que los procedimientos clásicamente utilizados no suelen detectar, y reajustar por otra parte, los criterios de detección de sujetos insuficientemente activos, objetivo último que pasa por la identificación de instrumentos/metodologías fiables, de sencilla aplicación e interpretación, consensuados, que posibiliten la cuantificación adecuada de la actividad física diaria, dada la proporcionalidad inversa que ha demostrado mantener ésta, con el riesgo de enfermar y/o morir por cualquier causa.

Hoy día, se acepta que el estado inflamatorio crónico de bajo grado, y la regulación inadecuada de la respuesta inflamatoria constituyen el denominador común de estas enfermedades de la civilización, tratándose además, de situaciones que pueden ser modificadas favorablemente, mediante cambios adecuados en los estilos de vida, y especialmente través del ejercicio físico regular. De hecho, numerosas evidencias científicas apoyan la hipótesis de que la más profunda explicación fisiopatológica de las acciones beneficiosas del ejercicio sobre los factores de riesgo tradicionales tiene su verdadero origen en la acción positiva que ejerce sobre el estado inflamatorio basal y de respuesta a determinados estímulos.

Por otra parte, analizando la situación desde su prisma opuesto, puede decirse que la privación de estímulos físicos regulares que supone la práctica adecuada de ejercicio, capaces de inducir cambios adaptativos beneficiosos en todos y cada uno de los sistemas y aparatos participantes en el movimiento (cardiovascular, respiratorio, muscular, etc), confiere característicamente a los organismos sedentarios una gran vulnerabilidad, en el más amplio sentido del término. El sistema inmune, es asimismo, otro de los grandes blancos del sedentarismo, y su falta de adaptación al ejercicio, se suele expresar como un estado inflamatorio persistente con una respuesta exaltada o no controlada ante los diversos estímulos desequilibrantes o agresiones, entre los que se incluye paradójicamente la propia actividad física, sobre todo, si esta es intensa. De hecho, en el binomio condición física-inflamación parece reconocerse una correspondencia inversa. La insuficiente práctica de actividad física, configura en definitiva, un ambiente biológico hostil, que incrementa tanto el riesgo de padecer estas enfermedades crónicas no transmisibles descritas, incluyendo las entidades cardiovasculares, como el de sufrir toda una serie de menoscabos durante o inmediatamente después de la ejecución del ejercicio: lesiones musculoesqueléticas, y fenómenos inflamatorios en grado variable que a pesar de tener un comienzo local en el tejido dañado, y considerarse al menos inicialmente parte de la respuesta normal al ejercicio, si son muy intensos y/o no existe un periodo adecuado de recuperación entre los mismos, pueden llegar a amplificarse sistémicamente, con repercusiones deletéreas, incluso, a nivel cardiovascular.

De todo ello, se desprende el gran interés que posee para la estimación del riesgo de enfermar por estas entidades patológicas altamente prevalentes en las sociedades modernas, y también para la aplicación precoz de las pertinentes medidas preventivas y el control periódico de su eficacia, la selección adecuada tanto de parámetros de naturaleza inflamatoria e inmune, como de condición física en sus diversos componentes (capacidad aeróbica, condición muscular y perfil adipocitario esencialmente), unos hechos que justifican parte de los planteamientos de este estudio.

Por otra parte, los individuos sedentarios, además de precisar cambios drásticos en los estilos de vida, entendiéndose incuestionablemente implícitos los referentes a los hábitos de ejercicio, también se consideran beneficiarios potenciales de otro tipo de medidas interventivas como son las ayudas nutricionales/ergogénicas con capacidad de reforzar/modular sus deteriorados sistemas defensivos, minimizando así los riesgos que supone para la salud cualquier tipo de agresión recibida, incluida la propia ejecución de actividades físicas más o menos intensas.

Muchas terapias antioxidantes e inmunomoduladoras han demostrado en el ámbito del rendimiento deportivo, su eficacia a medio-largo plazo, en la atenuación de los efectos lesivos tisulares y las alteraciones inmunes ligadas al ejercicio físico de alta intensidad. Se conoce mucho menos sobre los posibles efectos protectores derivados de su suplementación a corto plazo, en sujetos insuficientemente activos sometidos a una carga intensa de ejercicio. Con el fin de profundizar en este último aspecto, se ha planteado este estudio de intervención nutricional utilizando un preparado denominado *Phlebodium Decumanum* (PD), con atribuidas propiedades inmunomoduladoras y antioxidantes, científicamente contrastadas en sujetos deportistas o al menos físicamente activos, pero de efectos aún no evaluados en personas de perfil eminentemente sedentario, siendo administrado a bajas dosis, en el preesfuerzo inmediato de un ejercicio de gran potencial lesivo musculoesquelético.

Objetivos e Hipótesis

1) Demostrar la existencia de una asociación entre: a) el bajo estado de condición física y el más desfavorable perfil de riesgo cardiovascular y metabólico, b) la baja condición física y el mayor grado de inflamación basal subclínica, c) el peor perfil de condición física y la menor actividad física diaria estimada través de un cuestionario diseñado para tales fines (IPA-Q) y d) los hábitos de ejercicio así cuantificados, y el riesgo de enfermar, centrado este último, en los aspectos cardiovascular y metabólico, así como en la expresión analítica de un estado inflamatorio crónico de bajo grado.

2) Evaluar en un grupo de sujetos sedentarios, el papel de la administración oral preesfuerzo de *Phlebodium Decumanum*, en la atenuación de los procesos inflamatorios, inmunes y de daño muscular que forman parte de la respuesta inmediata al ejercicio físico intenso de predominio excéntrico.

Metodología y Plan de trabajo

Ámbito de realización: Centro Andaluz de Medicina del Deporte de Granada.

Muestra: 33 varones sedentarios (48,3 ± 5,9 años), pertenecientes al colectivo de trabajadores del Servicio Público del Taxi de Granada.

Diseño:

1) **Primera parte-Consecuencias del sedentarismo: Evaluación del riesgo cardiovascular, estado inflamatorio basal y condición física:** Estudio observacional, transversal, con análisis no categorizado de la muestra, dirigido a evaluar el riesgo cardiovascular-coronario de los sujetos a través de procedimientos clásicos adaptados a nuestro medio, como las tablas de Framingham-REGICOR, el estado inflamatorio basal mediante la determinación de biomarcadores inflamatorios sanguíneos, relacionados empíricamente con el riesgo cardiovascular (leucocitos, plaquetas, PCRhs, IL-6, TNF- α , IL-1ra, sTNFR2), el estado de condición física en sus componentes de capacidad aeróbica, condición muscular y perfil adipocitario mediante pruebas funcionales y anatómicas específicas, y la actividad física diaria estimada a partir del cuestionario IPA-Q validado para tales fines. A partir de estas agrupaciones de parámetros, se llevó a cabo un análisis correlacional, valorando la presencia o no de asociaciones entre tres grandes categorías de variables: las relacionadas con la estimación clásica de riesgo cardiovascular, las de perfil inflamatorio-inmunológico, y las de condición física y actividad física diaria.

2) **Segunda parte-Respuestas inflamatorias e inmunes, daño muscular y ejercicio:** estudio experimental a doble ciego, multigrupo, randomizado en base al consumo máximo de oxígeno (VO₂max), con un grupo experimental (n=17) al que se le administró una formulación de PD (3.6 g/sujeto distribuidos en 9 dosis de 400 mcg desde el 2º día pretest), y un grupo control (n=17) que tomó una sustancia placebo. A cada uno de los participantes se le realizó una ergoespirometría en tapiz rodante, con protocolo de ejercicio de predominio excéntrico en estado estable (2 tandas de 5 minutos separadas por 2 minutos de recuperación activa, a una intensidad comprendida entre el 70 y el 80% del consumo máximo de oxígeno individual, con pendiente descendente constante del 14 %). La valoración de la respuesta del organismo a la carga de ejercicio físico aplicada, se realizó mediante la comparación intragrupo del cambio cuantitativo pre-postesfuerzo experimentado por cada una de las variables dependientes, tanto sanguíneas (enzimas de daño muscular: creatinfosfoquinasa (CPK), mioglobina (MG) y láctico deshidrogenasa (LDH) séricas, parámetros inflamatorios e inmunológicos: recuento de leucocitos, proteína C reactiva de alta sensibilidad sérica (PCR-hs), citoquinas plasmáticas: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 6 (IL-6), receptores solubles de TNF- α (sTNFR2), y antagonistas de los receptores de interleuquina 1 (IL-1Ra), y celularidad sanguínea: leucocitos, eritrocitos, plaquetas), como funcionales físicas (fuerza máxima de prensión manual y test de salto vertical). La evaluación de los efectos de PD, se realizó mediante comparación intergrupos del porcentaje de cambio de dichas variables entre el pre y el postesfuerzo.

Resultados

1) **Respecto a la primera parte:** el análisis de correlación entre riesgo coronario estimado por Framingham-REGICOR y parámetros de condición física, ha mostrado asociaciones inversas, de fuertes a muy fuertes y estadísticamente significativas con las variables de condición cardiorrespiratoria: VO₂max e índice de recuperación de la frecuencia cardiaca (IRFC), y de condición muscular: porcentaje magro, siendo directa la correlación con la variable de perfil adipocitario: índice cintura cadera (ICC). El análisis riesgo Framingham-estado inflamatorio basal, ha resultado significativo, directo, y de intensidad fuerte, con la variable PCRhs. En cuanto a las correlaciones entre parámetros de condición física y marcadores inflamatorios, tanto el índice de masa corporal (IMC) como el índice cintura cadera (ICC), han establecido una asociación significativa directa en grado de fuerte a muy fuerte, con la PCRhs. Las variables de condición muscular: fuerza isométrica máxima manual y salto vertical (SJ y CMJ), han evidenciado asociaciones en sentido inverso, fuertes y significativas con la PCRhs, siendo semejante pero de intensidad débil, la relación entre IL-6 y fuerza máxima manual por una parte, y entre IL-6 y CMJ por otra. La capacidad aeróbica evaluada a través del VO₂max ha manifestado una correlación positiva, fuerte y significativa con los hábitos de ejercicio cuantificados mediante el cuestionario IPA-Q, siendo inversa, muy fuerte y también significativa la asociación de ambas variables por sí solas con los marcadores PCRhs e IL-6.

Todos los parámetros de condición muscular categorizados por consumo máximo de oxígeno han mostrado de manera concluyente que la peor condición muscular está asociada a una más baja capacidad aeróbica, siendo los resultados de la relación condición muscular-actividad física de la vida diaria, superponibles a los anteriores. En general, los hallazgos de los análisis de correlación de la actividad física de la vida diaria con el resto de variables dependientes, se han evidenciado paralelos a los manifestados por el VO₂. Finalmente, entre las variables cardiorrespiratorias evaluadas, el IRFC también ha revelado asociaciones inversas, fuertes y significativas con los marcadores inflamatorios PCRhs y TNF- α .

2) Respecto a la segunda parte: El análisis intragrupos pretest-postest para evaluar las respuesta de las variables dependientes al protocolo de ejercicio aplicado, ha evidenciado elevaciones significativas de los valores de hemáties, hemoglobina, hematocrito, y plaquetas en ambos grupos. En cuanto al componente celular inmune, se han objetivado aumentos sanguíneos significativos de los niveles de leucocitos en los dos grupos, con una alteración de la fórmula leucocitaria que ha implicado un descenso porcentual de las series de eosinófilos y monocitos. Los enzimas de daño muscular MG, CPK y LDH, han mostrado en ambos grupos elevaciones significativas postest y, la troponina, como marcador de daño miocárdico no ha sufrido variaciones significativas tras el ejercicio en ninguno de los casos. Los parámetros de funcionalidad muscular SJ y CMJ han experimentado reducciones reseñables tras el ejercicio también en los dos grupos. Asimismo, se ha observado una disminución significativa de la fuerza máxima de presión manual en el postest, pero sólo en el grupo placebo.

En cuanto a los resultados del análisis pretest-postest intragrupo, referentes a los parámetros inflamatorio-inmunológicos, se han objetivado en el grupo experimental, elevaciones significativas de IL-1ra, sTNFR2 y PCR-hs tras el ejercicio, y reducciones, aunque no significativas de los parámetros TNF- α e IL-6. Aunque la temperatura corporal ha manifestado una tendencia al ascenso, su magnitud no ha resultado matemáticamente relevante. Respecto al grupo placebo, este, ha mostrado un aumento significativo tras el ejercicio de las variables inflamatorias-inmunológicas: TNF- α , IL-6, sTNFR2, y PCR-hs, no así de IL-1ra, que ha sufrido una reducción no significativa. La variable T^a ha llegado a mostrar en estos sujetos, un incremento significativo tras la realización de la actividad física. Ello indica que el protocolo de ejercicio aplicado ha inducido cambios de estas variables en ambos grupos, pero en sentido diferente, de modo que en el grupo PD, se ha producido un aumento preferente de citoquinas antiinflamatorias y sólo en pequeño grado del reactante de fase aguda PCR-hs, y una disminución de parámetros inflamatorios. Por el contrario, en el grupo placebo, el ejercicio ha puesto de manifiesto una marcada respuesta proinflamatoria, y una más atenuada respuesta simultánea antiinflamatoria, cuya diferencia respecto al grupo experimental, ha sido objetivada a través de los correspondientes contrastes postest.

Conclusiones

1) Respecto a la primera parte: los individuos con peor estado de condición física han presentado un mayor riesgo cardiovascular-metabólico y un perfil inflamatorio basal más desfavorable que los sujetos mejor acondicionados físicamente, aún tratándose todos ellos de organismos insuficientemente activos. También se confirma: a) la asociación positiva entre la actividad física de la vida diaria estimada a través del cuestionario IPA-Q y el estado de condición física, b) la relación inversa entre cada uno de ellos por separado, y el riesgo de enfermar por procesos cardiometabólicos, c) la relación inversa tanto de la condición física en sus distintos componentes, como de los hábitos de ejercicio, con el estado inflamatorio crónico de bajo grado.

2) Respecto a la segunda parte: La suplementación oral a corto plazo de *Phlebodium Decumanum*, ha demostrado atenuar el daño muscular y los fenómenos inflamatorios-inmunológicos implicados en la respuesta inmediata al ejercicio físico intenso de predominio excéntrico, en el grupo experimental. Estos resultados son concordantes con las teorías subyacentes y con los hallazgos de otros estudios semejantes, que no obstante, han sido realizados con sujetos deportistas. Los datos derivados del presente trabajo, pueden ser extrapolados a grupos poblacionales de características similares a la muestra: varones sanos sedentarios de mediana edad; un amplio sector de la población general, con el que hasta el momento, no se habían desarrollado estudios bajo las directrices de esta línea de investigación.

Descriptor

Ejercicio (D015444), **Esfuerzo físico** (D005082), **Acondicionamiento físico** (D010809), **Estado de salud** (D006304), **Estilo de vida sedentario** (D057185), **Grupos de riesgo** (16843), **Enfermedad crónica** (D002908), **Fatiga muscular** (D018763), **Inflamación** (D007249), **Mediadores de inflamación** (D018836), **Interleucinas** (D007378), **Factores inmunológicos** (D007155), **Polipodiaceas** (D029621)

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del Problema de Investigación

A menos que el ser humano esté literalmente dispuesto a retroceder hacia un primitivismo pretecnológico y a aceptar todas sus consecuencias –una vida más breve, dolor, hambre, y un largo etcétera de penurias- parece claro que, siempre intentará avanzar hacia sociedades más diferenciadas. Sin embargo, toda evolución socio-cultural, termina condicionando modificaciones físicas, que a su vez, reclaman un precio fisiológico de cuantía directamente proporcional a la magnitud de dichas transformaciones (Toffler, 1993). De hecho, hace ya algunos años que esta deuda comenzó a ser cobrada al hombre, siendo una de las monedas de cambio, el aumento exponencial de la incidencia de un gran número de patologías, que han sido denominadas genéricamente “enfermedades propias de la civilización” (enfermedades cardiovasculares, degenerativas, metabólicas, etc).

La necesidad de hablar de las aportaciones de la actividad física a la salud, entendida ésta en sus dimensiones bio-psico-social, es un hecho cultural e histórico, ocasionado en gran medida, por la disminución y falta de esfuerzo físico en países con alto nivel de desarrollo industrial y tecnológico. Por lo tanto, es predominantemente el incremento del sedentarismo, el factor que está potenciando en los momentos actuales, el estudio pormenorizado del binomio actividad física-salud, y de la relación de este, con la calidad de vida.

En la actualidad, disponemos de numerosas evidencias experimentales, que muestran el impacto potencialmente beneficioso que posee la práctica regular del ejercicio físico sobre ese término tan complejo, lleno de matices y hasta de personalismos, que es el de Salud, quedando fuera de toda duda, su papel como arma preventiva y terapéutica de primer nivel. Por ello, los efectos derivados de un estilo de vida físicamente activo, más que ser considerados como elementos meramente ventajosos para el bienestar psicofísico de la población, podrían preconizarse como componentes ineludibles de la integridad del ser humano.

En efecto, el ejercicio físico, constituye un estímulo fisiológico y necesario, para todos aquellos órganos y sistemas implicados durante su actividad (cardiovascular, respiratorio, metabólico, osteomuscular, etc) que, a través de la capacidad que posee para desestabilizar la homeostasis de estos componentes del organismo, promueve toda una serie de respuestas y adaptaciones morfológicas y funcionales de defensa, por parte de los mismos. Los cambios referidos, producidos durante el período de recuperación tras el ejercicio, tienen como objetivo prioritario, la protección de dichos sistemas ante potenciales nuevas acciones desestabilizadoras, que conducen a una optimización de la eficacia funcional de todos y cada uno de los elementos orgánicos implicados en la actividad física, lo que condiciona finalmente, una reducción de la vulnerabilidad de éstos, ante nuevos estímulos desequilibrantes (De Teresa *et al.*, 2005a).

Así pues, analizando el mismo hecho, desde su perspectiva inversa, podría afirmarse que, el sedentarismo supone para el hombre, la privación de las valiosas herramientas naturales de las que dispone, para dotar a sus propios sistemas orgánicos de elementos defensivos, capaces de protegerlo de manera eficaz frente a las continuas agresiones a las que se encuentra expuesto, entre las que se incluye paradójicamente, y como se argumentará a lo largo del presente trabajo, la propia actividad física, sobre todo, si ésta es intensa. La desprotección inducida por la falta de ejercicio, implica de manera inexorable, un aumento significativo de la fragilidad humana en el más amplio de los sentidos, una situación que, cuando se mantiene en el tiempo, puede ser traducida en última instancia, en enfermedad, e incluso, en muerte.

Las enfermedades cardiovasculares, osteoarticulares degenerativas, el cáncer y algunas alteraciones psíquicas como la depresión, son algunas de las patologías de creciente incidencia, asociadas a unos hábitos de vida inadecuados, en el seno de los cuales, el sedentarismo, desempeña sin lugar a dudas, un papel protagonista como agente etiopatogénico, tanto directo como indirecto. De entre todas estas entidades patológicas propias de la civilización, las enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares y enfermedad tromboembólica venosa) han llegado a constituir una de las grandes “epidemias” tanto del siglo pasado como de los albores del presente, considerándose actualmente, el principal grupo de agentes productores de morbi-mortalidad en las sociedades occidentales.

Son muchas las investigaciones epidemiológicas, que han identificado asociaciones entre determinados factores o hábitos de riesgo, y el incremento en la probabilidad de enfermar o morir por enfermedades cardiovasculares en aquellas personas en los que inciden, demostrándose por otra parte que, el control adecuado de los primeros, disminuye las posibilidades de instauración de dichas patologías. Este hecho, ha determinado hasta el momento, estrategias de prevención cardiovascular, basadas en la detección y control de sus factores de riesgo (World Health Organization, 2002). De ahí que la monitorización poblacional de dichos factores, se considere tan importante para la planificación y la evaluación de estrategias preventivas.

Por otra parte, la fuerte asociación entre enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y biomarcadores de inflamación, ha quedado patente a través de un gran número de estudios. El hecho de que la inflamación crónica, aún de baja intensidad, y la regulación inapropiada de la respuesta inflamatoria, hayan sido identificados como elementos potencialmente favorecedores del desarrollo de la ECC y en general de las patologías cardíacas y vasculares, justifica la incorporación a lo largo de los últimos años, de marcadores sanguíneos de inflamación, tales como la proteína C reactiva y diversas citoquinas, en la cuantificación del riesgo de padecerlas. (Ridker *et al.*, 1997; Ridker *et al.*, 2001; Blake & Ridker, 2002; Carbayo *et al.*, 2013).

Pero en verdad, el fenómeno inflamatorio no establece lazos aislados con las patologías cardiovasculares, y podría decirse que, tampoco directo con las mismas, al menos en un sentido estricto, sino que ha demostrado conformar la base etiopatogénica de un gran número de entidades como la diabetes, la hipertensión arterial, la obesidad, las dislipemias, etc, todas ellas, relacionadas a su vez, con el riesgo incrementado de sufrir enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, la inflamación puede considerarse vinculada a las patologías cardíacas y vasculares, a través de sus situaciones de riesgo predisponentes.

Volviendo al papel del ejercicio como herramienta para prevenir y curar determinadas patologías, o siendo más precisos, dada la expresión por oposición de términos, si se centra el análisis en la deficiente práctica física como factor de riesgo para la salud, ya desde el estudio *Framingham*, hace varias décadas, el sedentarismo, fue identificado como uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, habiéndose demostrado mediante estudios posteriores que, la condición física, cuando es cuantificada a

través de variables como el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), se convierte en una potente herramienta predictora de mortalidad, tanto por causas cardiovasculares como no cardiovasculares (Laukkanen *et al.*, 2001).

Así pues, diversos grupos de investigación, no sólo han llegado demostrar que la capacidad de ejercicio, y concretamente el consumo máximo de oxígeno, como expresión más objetiva de la misma, es un factor pronóstico independiente del riesgo cardiovascular, sino que han podido cuantificar este hecho, indicando que por cada incremento de una unidad metabólica equivalente a un consumo de oxígeno de 3,5 ml/kg peso corporal/minuto de la capacidad aeróbica, se proyecta un descenso de mortalidad cercano a un 18%, por cualquier causa. Por lo tanto, teniendo en cuenta que, de manera general, el ejercicio practicado regularmente determina mejoras del consumo de oxígeno de hasta un 20% con relación a los grupos de población más sedentarios, resulta patente que una vida físicamente activa constituye en gran medida, una garantía de salubridad (American College of Sports Medicine, 2000).

Además, se considera que, el aumento de la capacidad aeróbica máxima condiciona una reducción tanto del riesgo cardiometabólico, como del estado inflamatorio basal, unos hechos que sugieren una vez más, el nexo de unión entre enfermedad cardiovascular e inflamación, al que se añade en este caso, otro elemento: la actividad física; cuyos complejos vínculos con el binomio anterior, son modulados por multitud de factores como son, el tipo, la intensidad y duración del ejercicio, el estado inmunológico del individuo, su condición física, etc.

Aunque las estadísticas evidencian una insuficiente práctica de ejercicio en las civilizaciones modernas, contradictoriamente, la identificación del deporte como actividad saludable, parece haber sido aceptada de manera unánime, no sólo por la comunidad científica, sino también, por un sector muy importante de la sociedad. Esta consideración generalizada ha alcanzado tal grado de convicción, que ha llegado incluso a reforzar la idea, de que cualquier tipo de actividad físico-deportiva es beneficiosa para la salud; una creencia errónea y en cierta forma peligrosa, ya que una actividad física no controlada o programada de manera inadecuada, puede convertirse de manera paradójica, en un elemento potencialmente agresor para el organismo, capaz de comprometer tanto el estado somático, como la integridad psíquica del sujeto la ejecuta así.

Los problemas de salud derivados de una práctica deportiva inapropiada, pueden llegar a ser enormemente variados, representando curiosamente los accidentes cardiovasculares y las lesiones músculo-esqueléticas, dos de las complicaciones más relevantes; las primeras, por su extrema gravedad, y las segundas, por su elevada incidencia, por la repercusión en las actividades de la vida cotidiana, e incluso, por su indirecta influencia negativa sobre la salud cardiovascular. En todos estos procesos, se han descrito mecanismos oxidativos, inflamatorios, e inmunológicos de gran complejidad, hasta hace pocos años insospechados, que pueden llegar a explicar muchas de las interconexiones existentes entre estas y otras situaciones patológicas vinculadas a la práctica física inadecuada.

A pesar de que parece claro que es el ejercicio debidamente controlado, planificado e individualizado, el que debe ser propuesto y utilizado como estrategia preventiva o terapéutica, por desgracia, no es infrecuente que en un intento de conseguir apresuradamente dichos objetivos, su ejecución se lleve a cabo a intensidades superiores a las deseables.

En relación con lo anterior, una actitud habitualmente manifiesta por parte de determinados sectores de la población urbana, sobre todo, por colectivos de trabajadores que desarrollan actividades laborales con bajo componente dinámico, unido a jornadas dilatadas que restringen severamente su disponibilidad de tiempo libre diario, es la de pretender compensar mediante sesiones esporádicas e intensas de actividad física, toda la “carga” de sedentarismo y otros malos hábitos de vida, acumulados a lo largo de la semana.

La mayoría de estas personas, no es consciente de que, la elección de la práctica deportiva como actividad de ocio así planteada, es decir, ocasional, irregular, realizada a intensidades desmesuradas, y no controlada adecuadamente por parte de profesionales de la salud y del ejercicio, en lugar de reportar ventajas, incide de manera amenazante sobre el propio organismo. Dichos perjuicios, son especialmente evidentes si la condición física del participante es baja; lo que de hecho, constituye una asociación muy habitual, puesto que, es precisamente la deficiente forma física, el elemento promotor por excelencia, de este tipo de conductas.

En síntesis, estos comportamientos que acaban de describirse, podrían ser calificados como intentos forzados de homeostasis, que además de encontrarse abocados irremediablemente al fracaso, poseen la capacidad de inducir graves menoscabos en la salud integral del sujeto.

Para comprender la paradoja del ejercicio, dado su papel preventivo y terapéutico por una parte, y su capacidad agresora y potencialmente lesiva por otra, es preciso analizar algunos de sus complejos mecanismos de actuación, que parten de la premisa ya referenciada al comienzo de este capítulo, que atribuye al ejercicio físico, una función estimulante sobre los diversos sistemas orgánicos participantes en la actividad, que es ejecutada a través de acciones desestabilizadoras sobre los mismos. El objetivo de dichos desequilibrios homeostáticos, es inducir por parte de todos estos sistemas (cardiovascular, respiratorio, neuroendocrino, muscular, inmune, etc.), respuestas inmediatas y adaptaciones tendentes a proporcionar de manera diferida, una defensa eficaz, ante futuras nuevas agresiones.

En definitiva, desde la perspectiva de los procesos metabólicos, oxidativos y sobre todo, inflamatorios-inmunológicos participantes, en los que se centra especialmente el presente trabajo, puede afirmarse que el efecto neto de todas estas fases, es claramente compensador, anabólico, antioxidante y antiinflamatorio, siempre y cuando, la aplicación de cargas de ejercicio, se lleve a cabo en tiempo y modo adecuados.

Así pues, un hecho muy importante que debe ser puntualizado acerca de este último aspecto, es que todos los estímulos no inducen cambios idénticos, ni tampoco por parte de los mismos sistemas orgánicos. Las respuestas al ejercicio físico dependen de multitud de variables, como son el tipo de contracción muscular (concéntrica, excéntrica, isotónica, isométrica), la intensidad de la carga aplicada, los sustratos energéticos empleados (carbohidratos, lípidos, proteínas), las vías metabólicas preferentemente utilizadas (aeróbicas, anaeróbicas lácticas, anaeróbicas alácticas), etc., que determinan la especificidad del estímulo, y también, la de las respuestas y adaptaciones consecuentes (Helmrich *et al.*, 1991).

En cuanto al aludido factor temporal, se conoce el desempeño primordial del mismo en todos estos procesos, en tanto que, para que puedan producirse cambios adaptativos beneficiosos para el organismo, es necesario que transcurra un periodo mínimo de tiempo entre la aplicación de un estímulo y de otro que, debe ser directamente proporcional a la magnitud de la carga de ejercicio en cuestión.

Los esfuerzos físicos muy intensos, y más específicamente, aquellos que superan el umbral anaeróbico de obtención de energía (intensidad de ejercicio que traduce un fracaso de la participación exclusiva de las vías energéticas aeróbicas, en la que predominan rutas metabólicas alternativas para degradar sustratos, que no utilizan oxígeno, y que favorecen en última instancia, un estado de agotamiento físico precoz de etiología multifactorial), son considerados especialmente deletéreos para el organismo, una situación metabólica que los sujetos sedentarios alcanzan con cargas de trabajo relativamente bajas, respecto a las de los individuos con cierto nivel de entrenamiento. La etiología de estos perjuicios orgánicos es habitualmente multifactorial, y aunque las causas responsables se muestren en apariencia dispares y su confluencia se crea fortuita, en verdad, responden a mecanismos patogénicos estrechamente vinculados entre sí.

Por lo tanto, en los individuos con baja condición física, el ejercicio de alta intensidad relativa (la necesaria adjetivación de relatividad, obedece a que la magnitud real de toda carga de actividad física depende de una gran diversidad de factores individuales, y por lo tanto, debe dimensionarse a los mismos, v.g. al grado de acondicionamiento físico, con el que por su parte, mantiene una relación inversa), no sólo provoca una fatiga rápida, favorecida en gran medida por la acumulación de detritus metabólicos, y por otros factores periféricos, sino que dispara respuestas neuroendocrinas y cardiocirculatorias que aumentan el riesgo de sufrir eventos adversos, de manera más especial durante el transcurso, e inmediatamente después de dicha actividad (arritmias severas, complicaciones coronarias, muerte súbita...).

Analizando estos hechos bajo un enfoque biológico celular y molecular, muchos estudios científicos, han podido demostrar a lo largo de los últimos años que, la actividad física intensa, es capaz de generar una serie de daños de severidad variable, en las células musculares, habiéndose postulado diferentes hipótesis para intentar explicar su génesis. Aunque la sobreproducción de radicales libres, es hoy día, una de las teorías más aceptadas

para explicar estas lesiones celulares, también, determinados factores mecánicos como son las contracciones musculares excéntricas, los desequilibrios metabólicos diversos, las alteraciones en la microcirculación, y las depleciones de los depósitos energéticos, se consideran entre los probables mecanismos iniciadores y/o amplificadores de este daño muscular asociado al ejercicio.

Al margen de todas estas propuestas etiopatogénicas, lo que parece claro es que, el ejercicio provoca habitualmente una respuesta inflamatoria de mayor o menor grado, que resulta tanto más evidente, cuanto mayor es la intensidad de la actividad física realizada, y más grande el daño tisular originado, tan es así que, de un tiempo a esta parte, un gran número de estudios, ha venido utilizando el ejercicio físico como modelo de inflamación. Cierta tipo de actividades como las que implican la realización de contracciones musculares excéntricas, se han considerado especialmente lesivas, y potenciadoras de fenómenos inflamatorios e inmunológicos, siendo este el motivo principal por el que en la presente investigación, se ha elegido un protocolo experimental de ejercicio de predominio excéntrico, por lo tanto, un perfil de estímulo capaz de poner de manifiesto de manera más ostensible todos estos procesos, al trasladarlos a su polo más lesivo, esto es, a su expresión eminentemente patológica, lo que sucede de manera especialmente intensa cuando incide en organismos altamente vulnerables, como es el prototipo del sujeto sedentario.

En verdad, estrés oxidativo, daño muscular, inflamación y alteración inmune, integran toda una concatenación de eventos, que se generan como respuesta al ejercicio físico de alta intensidad relativa, y que tanto en base a esta magnitud de carga física, como a otros muchos factores condicionantes endógenos y exógenos, pueden activar vías predominantemente fisiológicas, hipercompensadoras, dirigidas hacia modificaciones adaptativas netamente beneficiosas para la salud a medio-largo plazo, o por el contrario, abocar en una cascada de cambios patológicos de carácter funcional, acompañados o no, de sustrato estructural.

En términos generales, puede argumentarse científicamente que, la práctica regular de actividades físicas aeróbicas, es la forma más saludable de lograr máximos beneficios con mínimos riesgos para la salud, lo que se consigue por muy diversos mecanismos: reducción significativa del daño oxidativo celular, con estimulación natural de las defensas antioxidantes en el organismo que, incrementarían así la protección celular, y contribuirían

a la optimización funcional de las vías aeróbicas de obtención de energía, disminución de la liberación de catecolaminas y paralelamente, del riesgo de sufrir accidentes coronarios, modulación de las reacciones inflamatorias e inmunológicas que forman parte de la respuesta habitual al ejercicio, mejoría de la economía gestual, descenso del reclamo energético en la unidad de tiempo: disminución de la degradación de glucosa, que es sustituida por una mayor utilización de lípidos como sustrato metabólico para la obtención de energía, etc, etc.

Partiendo de todas estas premisas, es fácil percibir la importancia de disponer de unos mecanismos defensivos adecuados, tales como unos sistemas antioxidante, e inmunológico, capaces de proteger eficazmente al organismo de las agresiones externas y/o internas, entre las que se incluye el daño tisular inducido por la propia actividad física, fundamentalmente la de alta intensidad de carga.

Aunque numerosas evidencias científicas, vienen constatando desde hace algunos años que, el entrenamiento físico, es el proceso natural por excelencia, capaz de reforzar de manera óptima, a medio-largo plazo, los propios mecanismos defensivos biológicos, atenuando así, los procesos oxidativos, inflamatorios e inmunológicos que sustentan la base etiopatogénica de enfermedades cardiovasculares, y que acompañan también, de forma habitual a la práctica del ejercicio físico de cierta intensidad, la realidad es que puede resultar altamente complejo lograr las máximas ventajas sobre estos sistemas protectores, única y exclusivamente a partir de los cambios adaptativos derivados del entrenamiento.

En este sentido, son cuantiosos los trabajos que han podido demostrar que, la administración exógena de suplementos dietéticos con propiedades antioxidantes, inmunomoduladoras y antiinflamatorias, contribuye por su parte, a optimizar el funcionalismo de todos estos sistemas biológicos, tanto por la influencia ventajosa que ejercen sobre el estado basal de los mismos (que lleva también implícito un mejor perfil de riesgo cardiovascular), como tras el ejercicio físico.

En relación con esta segunda circunstancia, se sabe que, la protección conferida por dichas sustancias, no sólo es aplicable a las alteraciones funcionales y/o microestructurales producidas en el organismo inmediatamente tras la actividad física, esto es, como parte

habitual de la respuesta a la misma (no olvidemos que, este daño, en sujetos con baja condición física y sobre todo, durante ejercicios de elevada intensidad relativa, puede llegar a manifestarse en su grado más severo), sino que actuaría también amplificando los beneficios y demostrados cambios que se derivan de una práctica regular y adecuada de ejercicio a largo plazo, es decir, de las adaptaciones del organismo al entrenamiento.

Desafortunadamente, no es muy elevado el número de sujetos que puede disponer del tiempo libre suficiente, y distribuido de tal forma, que le permita llevar a cabo una práctica física regular, y lo que es incluso más importante, que cuente con un asesoramiento adecuado para la planificación, cuantificación, control y seguimiento de dichas actividades deportivas.

1.2. Justificación del Estudio

Intentando sintetizar los motivos más relevantes que justifican la pertinencia de nuestra investigación, y comenzando en este caso, por los que atañen de manera más directa a la parte experimental de la misma (con objeto de dar continuidad a los últimos planteamientos descritos en el apartado anterior), argumentamos que, puesto que las deficiencias cualitativas y cuantitativas en lo que a hábitos deportivos se refiere, tan patentes en nuestra sociedad actual, son más acentuadas si cabe, en el medio urbano, donde a lo expuesto, se suma el carácter sedentario de la gran mayoría de ocupaciones laborales, se ha considerado de gran interés, plantear este estudio, seleccionando precisamente como población muestral a uno de los sectores más representativos de la baja condición física derivada de unos estilos de vida inapropiados, entre los cuales, los hábitos sedentarios destacan sin lugar a dudas, por su desempeño troncal, y por su amplias y graves consecuencias sobre la salud.

El sedentarismo transforma pues, los organismos en los asienta, en verdaderos blancos de agresiones de todo tipo, incluyéndose paradójicamente entre sus principales agentes amenazantes, la propia actividad física, que para una misma intensidad de esfuerzo es capaz de generar un grado mayor de estrés psicofísico, en el más amplio sentido del término, que el que ocasionaría en cuerpos físicamente activos o entrenados.

Por otra parte, estos individuos insuficientemente activos, se consideran especialmente beneficiarios de una intervención nutricional/ergogénica eficaz, que sea capaz de reforzar sus sistemas de defensa, con el objetivo fundamental de minimizar los riesgos que implica la ejecución de la actividad física en este contexto, esto es, en el seno de un estado somático hostil, de gran vulnerabilidad para la salud, justificado en gran medida, por un déficit cualitativo/ cuantitativo de recursos protectores.

Aunque hoy día contamos con muestras avaladas por trabajos científicos consistentes, que revelan la eficacia de terapias antioxidantes e inmunomoduladoras en la atenuación de los efectos lesivos a nivel tisular, las alteraciones inflamatorias, inmunes etc, que forman parte de la respuesta aguda del organismo al ejercicio físico intenso; la mayor parte de estos estudios se ha llevado cabo en el ámbito deportivo de alto nivel y con la administración de dichas sustancias, durante lapsos temporales más o menos prolongados. Poco se conoce aún sobre los posibles efectos protectores derivados de la suplementación a corto plazo, en sujetos sedentarios.

Por todo ello, y con el fin de profundizar en este último aspecto, se ha considerado de interés, plantear un estudio de intervención nutricional, con un preparado de administración oral, sobre el que se tienen sólidas evidencias empíricas de sus propiedades inmunomoduladoras y antioxidantes. Se trata de *Phlebodium Decumanum* (PD), un tipo de helecho cultivado en Honduras, cuya formulación es obtenida a partir de una fracción hidrosoluble de fronde purificada y estandarizada mediante extracción hidroalcohólica. A pesar de que sus efectos beneficiosos sobre el rendimiento deportivo, la prevención del daño oxidativo, y la disfunción inmune ligados al sobreesfuerzo físico, han quedado patentes en diversas investigaciones, estas, se han realizado con deportistas de nivel competitivo.

Puesto que hasta el momento, no se han llevado a cabo investigaciones específicas sujetas a esta línea de trabajo, y más específicamente con PD, en sectores de la población general con perfil antagónico al evaluado en otras experiencias semejantes en lo que hábitos de ejercicio se refiere, es decir, sobre individuos insuficientemente activos, se ha considerado de gran relevancia, el diseño y desarrollo de un estudio, con las características concretas que hemos planteado aquí, y que resumimos a continuación: partiendo de una muestra poblacional sedentaria y homogénea, evaluando los efectos de este producto

nutricional a corto plazo, tras la aplicación protocolizada de una carga intensa y uniforme de ejercicio, esto es, de una misma intensidad relativa ajustada al nivel de condición física individualizado (más específicamente, a la capacidad aeróbica de cada sujeto), que incluya además un grupo control, permitiendo incrementar el grado de validez interna y la fiabilidad de los resultados obtenidos, y que en definitiva, pueda constituir un referente documental que facilite futuras comparaciones interestudios.

Dado que además, en términos generales, toda medida de prevención y promoción de la salud requiere idealmente un conocimiento adecuado de la situación específica del problema en la población diana, es decir, una información particularizada aplicable al terreno concreto de actuación, resulta evidente que:

- En primera instancia, es necesaria la evaluación del estado de salud de dicha población, y de su perfil de riesgo, mediante una metodología adecuada que incluya tanto los hábitos de ejercicio, como la condición física de los sujetos que la integran (capacidad aeróbica, condición muscular y perfil adipocitario esencialmente). Por otra parte, teniendo en cuenta que el estado inflamatorio crónico de bajo grado, y la regulación inadecuada de la respuesta inflamatoria constituyen el denominador común de las enfermedades crónicas no transmisibles (incluidas las patologías cardiovasculares), y que además, se trata de procesos que pueden ser modificados favorablemente, mediante cambios adecuados en los estilos de vida, y más específicamente a través del ejercicio físico regular, también se otorga un gran interés al estudio de biomarcadores de naturaleza inflamatoria para la consecución de los objetivos de estimación de riesgos y preventivos anteriormente planteados. Esta consideración constituye precisamente, la principal justificación de la primera de las dos secciones en las que ha sido estructurada la presente investigación, la referida a la evaluación del perfil inflamatorio-inmune basal del sujeto sedentario, de su condición física y la estimación del riesgo que posee de enfermar por este grupo de patologías.
- Por otro lado, para realizar cualquier tipo de análisis de la morbi-mortalidad de la población de estudio, ya sea probabilístico o real (sobre incidencias/prevalencias), así como de sus muchos aspectos relacionados, como pueden ser los efectos derivados de la modificación de los hábitos físico-

conductuales, los factores que incrementan el riesgo de enfermar sobre los que se proyecta actuar, e incluso, cualquier evaluación de la efectividad de posibles medidas nutricionales o ergogénicas aplicables, como en este caso, deberían ser convenientemente planteados, al menos bajo nuestro punto de vista, desde la perspectiva fisiopatológica de los procesos orgánicos presumiblemente implicados y/o bien, analizarse de forma paralela a la misma.

En este sentido, con el trabajo que se desarrolla en esta memoria de tesis, se pretende contribuir en cierta medida, a profundizar en el conocimiento de algunos de los mecanismos biológicos implicados en un hábito de vida con importante repercusión sobre el estado de bienestar de la sociedad: EL EJERCICIO FÍSICO, un arma potencial de doble filo, cuyas formas de uso, condiciones de aplicación, y factores moduladores de muy diversa índole (tanto extrínsecos como intrínsecos al sujeto que lo realiza), sabemos que determinan invariablemente, el sentido de sus efectos, y concretamente, el resultado neto que ejerce sobre el estado de salud de cada individuo. El fin último de este estudio, y por lo tanto, nuestro principal interés a través del mismo, reside en la futura proyección de sus resultados u otros sectores de la sociedad, con perspectivas de prevención de la enfermedad y promoción de la salud a nivel poblacional.

2. MARCO TEÓRICO

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Estilos de Vida, Salud y Enfermedad

2.1.1. Hacia una Aproximación Terminológica: Estilos de vida, Actividad Física, Ejercicio Físico, Deporte, Aptitud Física, Condición Física, Sedentarismo

Teniendo en cuenta que el presente trabajo de investigación se centra en el estudio de los efectos de un tipo de ejercicio físico de características bien definidas, sobre el organismo de un grupo de sujetos con un perfil homogéneo en lo que respecta a determinados hábitos de comportamiento con repercusión sobre el estado de salud, en este caso, sujetos sedentarios, y puesto que existen además, múltiples orientaciones conceptuales que hacen referencia a estas formas de vida, se estima conveniente iniciar este primer apartado del marco teórico con la definición de “estilo de vida”.

El concepto “estilo de vida” fue utilizado por primera vez en el año 1939, probablemente, por tratarse del momento en que comenzó a hacerse evidente la pluralidad de sociedades postindustriales, la denominada explosión de las “subculturas”. Por lo tanto, se considera que fue la heterogeneidad de las poblaciones, y más específicamente, la diversificación de patrones de conducta relacionados con las actividades de la vida cotidiana, lo que condicionó en gran medida, las ostensibles diferencias entre el estado de salud de sus integrantes; una relación causa-efecto, de la que no se tuvo consciencia hasta varias décadas después.

En Sociología, el estilo de vida, puede definirse como “la manera en que vive una persona o un grupo de personas, incluyendo aspectos tan diversos como las relaciones interpersonales, el consumo, la hospitalidad, la forma de vestir, las actitudes, los valores, o la visión del mundo” (Colaboradores de Wikipedia 2010).

En Psicología de la Salud, el estilo de vida, posee matices algo diferentes, habiendo sido definido como “el conjunto de pautas de conducta y hábitos cotidianos de una persona” (Guerrero y León, 2008). Esta misma concepción también puede expresarse como la adopción de una forma de vida específica que implica una opción consciente o inconsciente dentro de un sistema de comportamientos que, por su parte, ha demostrado mantener vínculos directos con muchos aspectos de la salud, especialmente con las tres causas de muerte más importantes en las sociedades modernas: las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y los accidentes de tráfico.

Ya en 1986, Costa y López, pusieron de manifiesto la repercusión de los estilos de vida sobre la salud, advirtiendo que el control dietético, el ejercicio físico, la supresión del hábito tabáquico, la moderación de la ingesta de alcohol y el mantenimiento de la presión arterial dentro del rango recomendado por las instituciones sanitarias, constituían medidas altamente eficaces para reducir la incidencia de las diez principales causas de muerte por enfermedad, en las poblaciones occidentales (Costa y López, 1986).

Hoy día, también es posible afirmar a partir de evidencias científicas consistentes que, muchos de los problemas que acompañan al envejecimiento, no son consecuencia directa del mismo, sino que resultan de la confluencia de diversos factores de riesgo potencialmente modificables, y relacionados con las pautas de conducta de las sociedades actuales, cada vez menos activas físicamente, y peor alimentadas. Por lo tanto, esta elevada morbilidad, que no sólo está deteriorando la calidad de vida de nuestra población, sino que también es causa de muerte, puede y debe ser evitada en gran medida, con tan sólo modificar los factores de riesgo condicionados por los estilos de vida (McGinnis, 1992).

Una de las evidencias más interesantes que refuerzan la veracidad de lo expuesto, fue un estudio publicado por Lindsted y su grupo, en el que se demostró que los Adventistas del 7º día, cuya religión lleva implícita una dieta vegetariana, y la abstención del consumo de alcohol, café y tabaco, poseían los índices de mortalidad por todas las causas más bajos, respecto al resto de sus conciudadanos. Incluso, quienes de entre ellos, practicaban ejercicio físico de intensidad moderada-alta, demostraron una mayor longevidad (Lindsted *et al.*,1991a; Lindsted *et al.*1991b).

Numerosos estudios epidemiológicos y de intervención, han puesto de manifiesto inequívocamente que, la actividad física realizada de acuerdo con unos criterios de tipo, duración, intensidad, frecuencia y progresión adecuados (American College of Sports Medicine, 1990; Heyward, 1996), y siendo adaptada a las necesidades individuales de cada sujeto, reporta grandes beneficios al estado de salud de los individuos que la practican. De hecho, hoy día, son ampliamente aceptadas sus aplicaciones en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y degenerativas, y reconocida su participación en la homeostasis de la mayor parte de los procesos metabólicos del organismo, lo que también justifica sus indicaciones en multitud de situaciones y enfermedades metabólicas (Blohm *et al.*, 2012; Oldridge, 2012).

En este punto del capítulo, tras haber sido manifestada la importancia de una vida físicamente activa como hábito comportamental saludable integrado en un estilo de vida, queremos justificar la inclusión a lo largo de los siguientes párrafos, de una serie de conceptos relacionados con la actividad física y sus distintas acepciones, en tanto que todas ellas, son de amplio uso popular y por lo tanto, podrían ser consideradas innecesarias en este contexto. No obstante, fundamentamos la pertinencia de su exposición, en base a las siguientes argumentaciones: la frecuente e inapropiada atribución de un mismo concepto a prácticas físicas diferentes, la gran diversidad de definiciones relacionadas con la práctica física, y la gran confusión terminológica que las secunda.

Toda esta heterogeneidad léxica, viene generando severas limitaciones en la interpretación de los resultados de las investigaciones desarrolladas en este ámbito, en las comparaciones interestudios y en las aplicaciones prácticas derivadas de sus conclusiones, incluyendo los aspectos de diseño y ejecución de programas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad. (Corbin *et al.*, 2000; Speack, 2002).

No obstante, a pesar de la importancia que otorgamos a la adecuada diferenciación terminológica, se reconoce la posibilidad de que a lo largo del texto, pueda cometerse algún tipo de error de matices conceptuales, en un intento de evitar redundancias literarias.

Actividad Física: puede ser definida como “todo movimiento corporal producido por la contracción esquelética que incrementa el gasto de energía por encima del nivel metabólico de reposo” (Corbin *et al.*, 2000). Si bien, cabe añadir otras definiciones encontradas, como: “cualquier actividad que involucre movimientos significativos del cuerpo o de los miembros” (Spain & Franks, 2001), y “todos los movimientos de la vida diaria, incluyendo el trabajo, la recreación, el ejercicio, y actividades deportivas” (López y Lucía, 2000).

La Actividad Física también puede categorizarse en base a criterios mecánicos y metabólicos. En el primer supuesto, se tiene en cuenta si la contracción muscular es dinámica, es decir, si genera movimiento, ya sea en acortamiento (contracción muscular concéntrica) o en alargamiento (contracción muscular excéntrica) o es estática, en cuyo caso, aunque se genera tensión, no existe cambio en la longitud del músculo (USDHHS, 1996).

Por otra parte, la categoría metabólica se clasifica según el tipo de transferencia energética durante el ejercicio a diferentes intensidades. En base a ello, se vienen diferenciando dos grandes vías para la metabolización de sustratos y por lo tanto, para la obtención de energía en forma de ATP (fuente química de energía): aquellas que no utilizan oxígeno (**sistema anaeróbico**) y las que si lo emplean (**sistema aeróbico**). La duración y la intensidad del esfuerzo son los factores que van a determinar en mayor medida, la ruta metabólica empleada. No obstante, la disponibilidad de los principios inmediatos requeridos (glucosa, grasa y proteínas) también va a condicionar el procedimiento.

Ejercicio Físico: Definido como “cualquier movimiento del cuerpo estructurado y repetitivo, que tiene por objeto, una mejora o mantenimiento de la condición física”. Por lo tanto, la diferencia esencial entre el ejercicio físico y la actividad física radica en la intencionalidad y la sistematización (Spain & Franks, 2001).

Deporte: Es “el ejercicio físico que se realiza dentro de unas reglas que conjugan actividades físicas con otras características donde generalmente se compite, planteándose diversas subcategorías: deporte recreativo y deporte de alto rendimiento” (Fletcher *et al.*, 1995).

Aptitud Física: La mayoría de las definiciones que se han encontrado de Aptitud Física, coinciden en que es “la habilidad que posee la persona para realizar las tareas que demanda su vida diaria con el objetivo de mejorar la calidad de vida” (Corbin *et al.*, 2000; Spain & Franks, 2001; Speack, 2002).

Algunas de las definiciones específicas son: “Habilidad para llevar a cabo tareas diarias con vigor, sin fatiga indebida y con suficiente energía para disfrutar del tiempo libre empleado y encarar situaciones de emergencia”, (USDHHS, 1996) y “estado caracterizado por la habilidad para realizar actividades diarias con vigor, y una demostración de las características y capacidades que están asociadas con un bajo riesgo de desarrollar enfermedades hipocinéticas”.

Otras definiciones de Aptitud Física, consideran sus atributos como son: resistencia cardiorrespiratoria, resistencia muscular, fuerza muscular, velocidad, flexibilidad, agilidad, balance, tiempo de reacción y composición corporal. (USDHHS, 1996; Corbin *et al.*, 2000).

Condición física: Aunque la OMS la definió hace más de cuatro décadas como “la habilidad de realizar adecuadamente trabajo muscular” (Organización Mundial de la Salud, 1968) que implica la capacidad de los individuos de abordar con éxito una determinada tarea física dentro de un entorno físico, social o psicológico, el concepto ha ido evolucionando de manera ostensible a partir de entonces, hacia un enfoque biomédico, esto es, orientado hacia la salud, centrándose así su objetivo, en el bienestar del propio sujeto, y en la obtención de un beneficio individual.

En este sentido, dos de las definiciones que reflejan este cambio son la de Bouchard & Shepard (1993) “el estado dinámico de energía y vitalidad que permite a las personas llevar a cabo las tareas habituales de la vida diaria, disfrutar del tiempo de ocio activo y afrontar las posibles emergencias imprevistas sin una fatiga excesiva, a la vez que ayuda a evitar enfermedades hipocinéticas y a desarrollar el máximo de capacidad intelectual experimentando plenamente la alegría de vivir”, y la de Caspersen (1985) que, entiende como condición física “la capacidad de llevar a cabo las tareas diarias con vigor y vivacidad sin excesiva fatiga y con suficiente energía para disfrutar del tiempo libre u ocio y para afrontar emergencias inesperadas”, lo que relaciona ya la condición física con los

conceptos de salud, definida esta como un “estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente como la ausencia de enfermedad” y calidad de vida, entendida esta sencillamente como el bienestar subjetivo de cada persona (Organización Mundial de la Salud, 1978).

Mientras que los factores de la condición física (CF) relacionada con el rendimiento, dependen fundamentalmente de factores genéticos, los componentes de la CF relacionada con la salud, se ven más influenciados por las prácticas físicas, asociándose estos, con un bajo riesgo de desarrollar prematuramente, enfermedades derivadas del sedentarismo. La valoración de la CF, en la medida que se relaciona con los hábitos de vida, y específicamente con los niveles de AF de una población en concreto, permite obtener información sobre el estado de salud y la calidad de vida de esa población. Estos datos, son muy importantes para atender programas de actividad física y salud, a nivel individual, y también resultan imprescindibles para orientar programas generales de promoción de la salud (Zaragoza *et al.*, 2004).

El sedentarismo: A pesar de la sencillez intuitiva del término, aún no ha llegado a aprobarse un concepto unánime de sedentarismo (Ricciardi, 2005). Algunos autores, tomando la totalidad del gasto energético diario, conceptualizan el sedentarismo como una fracción entre el consumo energético realizado en actividades que requieren al menos 4 equivalentes metabólicos (MET) y el consumo energético total (Gal *et al.*, 2005), definiendo a la persona sedentaria como “aquella que invierte menos del 10% de su gasto energético diario a la realización de actividades físicas que requieren al menos 4 MET” (actividad física equivalente o superior en gasto a caminar a paso rápido) (Bernstein *et al.*, 1999). Otros autores demarcan los niveles límite de actividad, según criterios de temporalidad, distinguiendo también por grupos de género, de manera que, definen el sedentarismo como la inversión diaria inferior a un número determinado de minutos en actividades de ocio que consumen 4 o más MET, estableciendo unos valores en torno a 25 minutos para el sexo femenino y 30 para varones, existiendo ligeras diferencias cuantitativas entre las distintas publicaciones consultadas (Cabrera de Leon *et al.*, 2007).

Por otra parte, un obstáculo más, añadido a la falta de una definición universal de sedentarismo, es la carencia de un instrumento “gold standard” para su detección y cuantificación. La aplicación de métodos o protocolos diferentes para establecer los niveles

de actividad física o sedentarismo, condiciona que los resultados obtenidos por los distintos estudios sean escasamente comparables, lo que explicaría por qué investigaciones aparentemente análogas muestran resultados tan divergentes (Varo y Martínez-González MA, 2007).

Realmente, los conceptos basados en el gasto energético son de difícil aplicación en la práctica clínica diaria, al requerir cálculos laboriosos. Teniendo en cuenta que, la lucha contra el sedentarismo precisa términos de fácil manejo, la mayoría de los investigadores han venido proponiendo en los últimos años, procedimientos fundamentados en preguntas sencillas sobre el tiempo diario de actividad física. Algunos de estos estudios han demostrado una buena concordancia entre el concepto de sedentarismo basado en el tiempo de ocio activo (cualquier ejercicio de intensidad igual o superior a caminar a paso rápido) y el que se fundamenta en la energía consumida activamente, cuando se han evaluado desde la perspectiva de la detección de riesgo cardiovascular asociado (Cabrera de León *et al.*, 2007).

El diseño de herramientas breves, fiables y de fácil introducción en la actividad clínica permitiría identificar a aquellos sujetos con estilos de vida más sedentarios y proporcionarles un consejo médico bien contextualizado a su situación individual. Algunos instrumentos considerados hoy día de utilidad para este objetivo, son la versión breve (7 preguntas) del International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), que ha sido empleado en la fase de selección de la muestra de esta tesis (Craig *et al.*, 2003) o el cuestionario autoadministrable utilizado en España en la cohorte SUN (Martínez-González *et al.*, 2005).

Hoy día, sigue siendo necesario un reajuste de estos criterios de detección, quizás, a través de la combinación de varios elementos como la cantidad de tiempo, el tipo de actividad física y la intensidad de ésta, con el fin de poder clasificar de una manera más precisa a una persona como activa o sedentaria. Por otra parte, la utilización universalmente consensuada de marcadores biológicos eficaces y de bajo costo que, permitieran valorar de una forma objetiva, y lo más específica posible, determinados cambios en el organismo sedentario, representaría una ventaja extraordinaria. Aunque ya han sido propuestos y aceptados algunos de estos indicadores denominados “emergentes”, que posteriormente se describirán, aún se está lejos de que su empleo sea sistemático en la

clínica diaria, y su significado preciso en lo que respecta a las directrices preventivas y terapéuticas que deberían marcar (Varo y Martínez-González, 2007).

Esta misma limitación de la cuantificación rigurosa de la actividad física diaria, es análoga a la de la determinación de los niveles de actividad física que deben desarrollarse para una prevención aceptable de las denominadas “enfermedades de la civilización” (cardiovasculares, cáncer de colon y de mama, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, osteoporosis o depresión) (Brown, 2004; Warburton *et al.*, 2006), por lo tanto, puede afirmarse que, hoy día, existe aún un problema de fondo a la hora de establecer un criterio sólido dosis-respuesta del binomio actividad física (o sedentarismo) y salud (Elosua, 2005b).

A pesar de esta falta de precisión, la mayoría de las Instituciones de referencia, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2004), el American College of Sport Medicine (ACSM) (2000) y la American Heart Association (AHA) (2003), parecen estar de acuerdo en que las personas de entre 18 y 65 años, pueden lograr beneficios saludables realizando al menos: (1) 30 minutos de ejercicio aeróbico moderado (por ejemplo, caminar rápido o brisk walking) cinco días a la semana; o (2) 20 minutos de ejercicio aeróbico intenso (por ejemplo, footing) tres días a la semana, o (3) una combinación de ambos tipos de trabajo. Además, señalan que se pueden mejorar estos resultados si se aumenta la duración de las actividades aeróbicas y si se complementan con trabajo de fuerza y resistencia muscular al menos uno o dos días por semana (Blair, 2004; Haskell *et al.*, 2007).

2.1.2. Epidemiología de la práctica de la Actividad Física en España

Aunque los hábitos de ejercicio de la población no pueden conocerse con absoluta fiabilidad, sí existe información suficiente como para afirmar sin riesgo alguno de equivocarse, que la práctica de la actividad física en nuestra sociedad actual, se encuentra muy por debajo de los niveles deseables. En efecto, las encuestas oficiales sobre grandes muestras poblacionales representativas, aportan una información valiosa pero no definitiva, ya que sólo recogen la exposición declarada por el encuestado.

Por otra parte, muchos de los estudios realizados por equipos de investigadores que incluyen valoraciones, a priori, más objetivas que las anteriores, y cuyos resultados han sido publicados en la literatura científica, no se consideran representativos de la población general, o lo son sólo de poblaciones muy específicas y no extrapolables, o bien, son estudios de reducido tamaño muestral.

No obstante, a pesar de todas estas objeciones, no podemos conformarnos con una estimación estadística tan vaga, se necesitan referencias que aunque no reflejen la realidad que estamos abordando en su totalidad, sean al menos, lo más objetivas y representativas posibles. En este sentido, una de las fuentes de información nacional, que aporta datos más específicos y actuales sobre los hábitos de vida de la población de nuestro país, es la Encuesta Nacional de Salud Española (ENS). En ella, son analizados diversos factores relacionados con el estilo de vida de la población, entre los que se incluyen el consumo de tabaco y alcohol, el sedentarismo y la práctica de actividad física, los hábitos alimenticios, y la prevalencia de obesidad.

Centrándonos en la práctica de la actividad física, las estadísticas procedentes de las (ENS), muestran los datos relacionados con el tipo de actividad física que realiza la población en su actividad principal, y la practicada según las preferencias y actitudes individuales, esto es, la actividad física de tiempo libre.

En la actualidad, casi la mitad de la población adulta (a partir de los 16 años) ocupada, estudiante o que realiza actividades del hogar, desarrolla dicha actividad habitualmente de pie, sin llevar a cabo esfuerzos físicos importantes, y aproximadamente una tercera parte, lo hace casi siempre sentada.

Los últimos resultados oficiales publicados por el INE, referentes a 2006 (INE, 2006), muestran porcentajes muy semejantes a los registrados desde el año 1993, continuando con una ligera tendencia a la disminución tanto de trabajos realizados en sedestación, como de ocupaciones mayoritariamente en bipedestación con mínimos desplazamientos (del 3 % y 4 % respectivamente).

Por otra parte, el grupo de los trabajos caminando con algún peso y efectuando desplazamientos frecuentes que no requieren gran esfuerzo, ha experimentado un alza de casi 4 puntos porcentuales respecto a 2001 (13 % en 2001 frente a 15% en el último

registro disponible). Sin embargo, a pesar de estos sutiles incrementos de la actividad física en el trabajo a lo largo de las 2 últimas décadas, el componente dinámico laboral de la mayor parte de nuestra población sigue siendo muy inferior al deseable, ya que en los momentos actuales, las personas adultas que desarrollan actividades profesionales de predominio estático (sedestación o bipedestación con mínimo desplazamiento) representan aproximadamente un 80% del total (INE, 2006).

En cuanto a la actividad física de tiempo libre, el último informe llevado a cabo por el Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS) sobre los hábitos deportivos en España correspondiente a la encuesta realizada en 2010, indica que la práctica de actividad física y deportiva ha experimentado un moderado aumento en los últimos años: mientras que entre los años 2000 y 2005 el 37% de la población practicaba uno o más deportes, en el año 2010 el porcentaje se elevó hasta el 43%, con diferencias etarias importantes, siendo la relación edad-práctica inversamente proporcional (60% en el grupo más joven de entre 15 y 25 años, frente a un 19% en la población mayor de 65 años). Otras de las conclusiones que analizadas a modo evolutivo, han sido sustraídas del citado informe, quedan resumidas a continuación (García y Llopis, 2010):

- El deporte se realiza cada vez de forma más “desinstitucionalizada”, es decir, por propia cuenta.
- Cada vez menos con un fin competitivo.
- Cada vez más en lugares abiertos.
- Los principales motivos son: mejorar la salud (61%), relajarse (40%) y mejorar la condición física (29%).
- Sigue existiendo asimetría de género.
- El incremento de la práctica deportiva en el grupo de mayores ha sido mucho mayor que en los jóvenes.
- Cada vez más españoles otorgan mayor importancia al deporte y a la educación física.

A pesar de estas esperanzadoras tendencias evolutivas, la última Encuesta Nacional de Salud publicada, indica que un 40% aproximadamente de la población adulta, no alcanza los niveles de ejercicio físico que se consideran recomendables desde el punto de vista preventivo (INE, 2006).

2.1.3. Ejercicio Físico como Hábito de Vida Saludable

Antes de abordar las consecuencias del sedentarismo en el organismo humano, se enumerarán algunos de los cuantiosos e importantes efectos beneficiosos del ejercicio sobre la salud (Blain *et al.*, 2000; Marcos y Galiano, 2004):

- Mejora la capacidad aeróbica y es útil en la prevención y rehabilitación de las enfermedades cardiovasculares. Además, el consumo máximo de oxígeno, como expresión más objetiva de la capacidad aeróbica, es un factor pronóstico independiente que disminuye el riesgo cardiovascular.
- Aumenta la sensibilidad a la insulina, mejorando el control glucémico.
- Mejora la función endotelial y la vasodilatación producida por el óxido nítrico (NO). También mejora los niveles de presión arterial y el control lipídico, aumentando los niveles de HDL, incrementando las defensas antioxidantes, y protegiendo así a las partículas LDL del daño oxidativo potencial ligado al riesgo aterogénico (Green *et al.*, 2004; Kelley *et al.*, 2004).
- A nivel del sistema nervioso simpático, aumenta la sensibilidad de los receptores beta a las catecolaminas, lo que determina una reducción en la estimulación simpática para un mismo esfuerzo, con lo que se reduce la presión arterial y las fuerzas de cizallamiento vascular (Richterova *et al.*, 2004).
- Disminuye la grasa corporal y aumenta la masa magra.
- Aumenta la fuerza y la resistencia de la musculatura.
- Aumenta el contenido mineral del hueso.
- Previene contra la aparición de las lesiones y disminuye el tiempo de recuperación de las mismas.
- Previene contra las caídas y las fracturas.
- Acorta el periodo de recuperación tras el esfuerzo físico.
- Mejora la función inmunitaria.
- Facilita el descanso nocturno.
- Favorece la evolución del embarazo y el parto.

- Disminuye las complicaciones peroperatorias.
- Previene contra el estrés, la depresión, la ansiedad y mejora la autoestima.
- Es útil en la lucha contra las adicciones (tabaco, alcohol y drogas).
- Es útil en la prevención de la delincuencia y facilita la reinserción de los penados en la sociedad.
- Es útil en la disfunción eréctil.
- Mejora el aspecto físico.
- Reduce el declive de la capacidad física característica de las edades avanzadas, mejora el equilibrio, ejerce un efecto beneficioso sobre la función psicológica al mejorar el rendimiento cognitivo, aumenta la longevidad y retrasa las comorbilidades asociadas al envejecimiento, por lo que favorece en definitiva, la calidad de vida en las personas mayores.

Disease or condition	Criteria					
	Strength of association*	Consistency	Temporal sequence	Biological plausibility	Experimental evidence	Dose-response
Cardiovascular disease	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓
Type 2 diabetes	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓
Overweight and obesity	✓✓✓	✓✓	✓	✓✓✓	✓	✓
Post-menopausal breast cancer	✓✓	✓✓	✓✓	✓		✓
Colon cancer	✓	✓✓	✓✓	✓		✓
Psychological well-being	✓	✓		✓		✓
Clinical depression	✓✓	✓	✓			✓
Cognitive impairment	✓	✓✓	✓			
Prostate cancer #	✓	✓	✓			
Anxiety disorders						

✓ = moderate evidence. ✓✓ = strong evidence. ✓✓✓ = very strong evidence. *'Very strong' strength of association refers to a two-fold increase in risk associated with inactivity after adjustment for confounding variables. # Evidence refers to the incidence of advanced prostate cancer observed in large cohort studies.

Tabla 1.1.: Evidencias de relación causal entre actividad física y disminución del riesgo de enfermedades crónicas, de acuerdo con los criterios de causalidad de Hill (1965), mencionados por O'Donovan et al. (2010)

2.1.4. Consecuencias del Sedentarismo

2.1.4.1. El Paradigma de las Enfermedades de la Civilización: La Enfermedad Cardiovascular y sus Factores de Riesgo

Entre las patologías claramente influenciadas por los estilos de vida, las enfermedades cardiovasculares (ECV), constituyen uno de los problemas sanitarios más relevantes de la sociedad actual. Sus temibles secuelas de muerte e invalidez, y sus cifras de alto impacto epidemiológico, están generando hoy día, una gran preocupación entre los responsables de la salud poblacional. Puesto que estas patologías se vinculan fuertemente a una serie de condiciones previas, que facilitan el desarrollo de la arteriosclerosis y que son responsables de muchas de sus complicaciones, el conocimiento adecuado de estos factores de riesgo cardiaco y vascular, debería ayudar, al menos desde el punto de vista teórico, a planificar acciones de detección y modificación a gran escala, como estrategia tendente a controlar la expansión de esta verdadera epidemia contemporánea.

La American Heart Association enunció explícitamente en su *Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level* (2003), que los comportamientos y estilos de vida deletéreos, deberían ser considerados como causas más importantes y potencialmente modificables de enfermedad cardiovascular, que las condiciones médicas o las predisposiciones genéticas. También puso de manifiesto que el patrón de distribución geográfico de estas patologías, se encuentra estrechamente relacionado con las condiciones sociales y culturales específicas de cada población.

Pensar en la prevención cardiovascular en pleno siglo XXI, puede resultar un desafío intelectual altamente motivador para muchos especialistas de la salud, pero paradójicamente frustrante, al menos, mientras se mantengan en activo las mismas herramientas que han venido utilizándose para su abordaje a lo largo de las últimas décadas.

La pluralidad de escenarios de intervención posibles, y las frustrantes respuestas a dichas actuaciones, denotan la sobresaliente complejidad del problema, y demandan imperativamente, una redefinición de patrones de pensamiento estratégico, y una propuesta global multidisciplinaria e innovadora para la acción, esto es, un cambio drástico de las tradicionales sistemáticas de actuación. Ya en 2002, la Organización Mundial de la Salud, hizo manifiesta la necesidad de crear nuevos planes estratégicos para superar las múltiples barreras en el manejo de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (World Health Organization, 2002).

También los estudios EUROASPIRE I y II, denotaron un fallo colectivo en la práctica médica en Europa, para alcanzar el potencial necesario dirigido a reducir eficazmente el riesgo de enfermedad recurrente y de muerte por causas evitables; y afirmaron asimismo, que los estilos de vida adversos entre pacientes europeos con enfermedad coronaria, eran responsables de la falta de mejoría observada, en las metas de presión arterial y lípidos plasmáticos, considerados factores de riesgo de primera línea de enfermedades cardiovasculares (Gohlke & Gohlke-Bärwolf, 1998; Pajak *et al.*, 2009).

La ECV es en sí misma, una denominación amplia, que incluye diversas entidades: la enfermedad cardíaca coronaria (ECC), la enfermedad cerebrovascular y la vasculopatía periférica como integrantes principales. Todas estas patologías, constituyen un primer referente entre las amenazas que afectan a las sociedades actuales, ya que se han convertido en la primera causa de muerte a nivel mundial, considerándose responsables de más de 10 millones de defunciones anuales, que representan la quinta parte del total de las muertes producidas cada año en el mundo (World Health Organization, 2002).

Aunque las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular ajustadas por edad en España, y en el conjunto de países mediterráneos, se encuentran entre las más bajas del mundo, sus valores no dejan de ser preocupantes, estimándose que 2 de cada 5 muertes producidas en nuestro país, tienen su causa en las patologías cardiovasculares, existiendo diferencias porcentuales significativas (8%) entre la letalidad que ocasiona en hombres y mujeres, en perjuicio del sexo femenino (Masana, 2004).

Además, puesto que el número de individuos que sobreviven a un primer episodio cardiovascular es cada vez mayor, el porcentaje de pacientes afectado por este grupo de

enfermedades y sus secuelas, viene incrementándose considerablemente en los últimos años. Son consecuentemente, tanto la mortalidad como la morbilidad, los hechos que convierten a esta entidad en uno de los principales problemas de salud pública no sólo en España sino también en el resto del mundo (Villar *et al.*, 2003a).

Teniendo en cuenta estos alarmantes datos epidemiológicos referentes a las enfermedades cardiovasculares, resulta obvia la necesidad de dotarnos de herramientas que permitan identificar a los sujetos, cuyo riesgo de padecerlas, sea significativamente elevado. Por ello, durante la última década, la estimación del riesgo cardiovascular, se ha convertido en la piedra angular de las guías de práctica clínica de prevención de este tipo de patologías, para el manejo global de los factores de riesgo en dicho ámbito (Peak *et al.*, 2012).

En este sentido, y partiendo de que el sedentarismo constituye sin lugar a dudas, uno de los principales factores que abocan a estas situaciones/patologías de riesgo, a continuación, se describen algunos de los parámetros relacionados con el estado de condición física de un sujeto, que también son considerados indicadores del riesgo de enfermar por problemas cardiovasculares. La pretensión fundamental de este abordaje, es evaluar el estado basal de nuestra población de estudio en cuanto a condición física y perfil de riesgo cardiovascular, al tiempo que profundizar en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos que integran la respuesta al ejercicio físico en sujetos sedentarios, lo que en último término, va a permitir una optimización de las pautas interventivas sobre la salud, tanto desde su perspectiva preventiva, como terapéutica.

A. Factores de Riesgo Cardiovascular: Tradicionales y Emergentes.

Un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) es una característica biológica o una conducta que aumenta la probabilidad de padecer o morir de enfermedad cardiovascular (ECV) en los individuos que la presentan (Kannel *et al.*, 1961). El concepto de factor de riesgo fue introducido en el Estudio *Framingham* (Dawber *et al.*, 1951) hace más de 5 décadas, y desde entonces, las investigaciones epidemiológicas han podido identificar una

serie de elementos o situaciones que incrementan el riesgo de la ECV, y que actuarían como inductores de la formación de la placa de ateroma. Para considerar que una determinada característica biológica, factor ambiental o hábito es un FRCV, es necesario que su método de medida sea estandarizado, que los estudios prospectivos sean concordantes, que exista un efecto aditivo cuando en un individuo concurren varios factores de riesgo y que, la modificación de ese factor suponga una disminución del riesgo (Wilson *et al.*,1998).

Actualmente, en la práctica clínica diaria, los factores de riesgo cardiovascular que más frecuentemente se vienen utilizando para estimar las probabilidades futuras de desarrollar este tipo de enfermedades, aún siguen siendo los denominados “factores clásicos”, entre los que se incluyen la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes, la obesidad, el tabaquismo y el sedentarismo como elementos modificables; asumiendo la edad, sexo, raza y los antecedentes patológicos familiares, como elementos de riesgo no subsidiarios de modificación (Tabla I.2.).

FACTORES MAYORES "TRADICIONALES" DE RIESGO CARDIOVASCULAR
Edad y sexo (hombre ≥ 45 años, mujer ≥ 55 años) Tabaquismo Hipertensión arterial (PA $\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento antihipertensivo) Aumento de colesterol LDL Disminución de colesterol HDL (< 40 mg/dl) ^a Antecedente familiar de enfermedad cardíaca coronaria prematura Hombre familiar en primer grado < 55 años Mujer familiar en primer grado < 65 años Diabetes mellitus ^b Estilo de vida (sobrepeso/obesidad, sedentarismo, dieta aterogénica) ^c
PA: presión arterial; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad. Adaptada del Panel III del National Cholesterol Education Program ^d . ^a Si el colesterol HDL es ≥ 60 mg/dl, se considera como factor de riesgo “negativo”. ^b La diabetes mellitus se equipara al riesgo equivalente a la situación de prevención secundaria. ^c Estos factores no se computan en los algoritmos para estratificar el riesgo.

Tabla I.2.: Factores mayores “tradicionales” de riesgo cardiovascular. Modificada de Terrados *et al.* (2010)

No obstante, hace ya algunos años que comenzaron a considerarse en este sentido, otros factores denominados “emergentes”, como son la hiperhomocisteinemia, los factores trombogénicos como la hiperfibrinogenemia o los factores inflamatorios. La pretensión futura de estos nuevos elementos, es que sean incorporados sistemáticamente en la evaluación y estratificación del riesgo cardiovascular, mejorando la capacidad pronóstica y las decisiones preventivas y terapéuticas (*Tabla I.3.*).

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EMERGENTES
Factores de riesgo lipídicos
Cociente colesterol total/colesterol HDL
Apolipoproteínas
Subclases de las HDL
Triglicéridos
Partículas de LDL “pequeñas y densas”
Lipoproteínas residuales o remanentes
Factores de riesgo no lipídicos
Marcadores de inflamación
Homocisteinemia
Glucemia en ayunas alterada
Factores trombogénicos/hemostáticos
HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Tabla I.3.: Factores “emergentes” de riesgo cardiovascular. Modificada de Terrados et al. (2010)

Estos factores de riesgo también han sido clasificados en base a otros criterios, por ejemplo, desde una perspectiva epidemiológica, es decir, según el grado de evidencia sobre su asociación causal y el papel etiopatogénico en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Según esto, se han establecido los tres siguientes grupos:

- Factores causales o mayores, cuando existe una clara evidencia de la relación causal independiente (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, tabaquismo, edad).
- Factores condicionales, cuando existe una clara asociación pero no se puede establecer una evidencia definitiva de su relación causal (hipertrigliceridemia, aumento de homocisteinemia, fibrinógeno, PAI -inhibidor del activador del plasminógeno-, LP(a) -lipoproteína a-microalbuminuria).

- Factores predisponentes, que ejercen su acción a través de factores de riesgo intermedios o empeoran los factores de riesgo independientes (obesidad, antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz, género masculino, y hasta hace poco tiempo el sedentarismo). Aunque dos de estos factores (la obesidad y el sedentarismo) además de relacionarse con la aparición de los otros factores de riesgo, han demostrado ser factores causales, paradójicamente aún no computan en los algoritmos más aceptados para estratificar el riesgo cardiovascular, sólo la obesidad se ha incluido en las tablas de cuantificación DORICA (Grundy *et al.*, 1999).

Verdaderamente, desde un punto de vista interventivo, el mayor interés reside en la clasificación de los factores de riesgo atendiendo a su carácter modificable o no.

Aunque se acepta que en general, las enfermedades vasculares poseen un sustrato fisiopatológico común, la expresión clínica, depende del territorio en que se produzca la isquemia. Así pues, la angina de pecho, el accidente cerebrovascular y la claudicación intermitente de las extremidades inferiores tienen una patogenia similar, pero son diferentes en sus manifestaciones. Probablemente, el factor patogénico más importante es la HTA, que estrechamente vinculado a la aterosclerosis, es la vía final común de la patología cardiovascular. Sobre estas situaciones actúan, con desigual intensidad, diversos factores de riesgo, congénitos o adquiridos. En la *Figura 1.1.* que se muestra a continuación se integran los factores de riesgo a los que ha venido haciendo referencia.

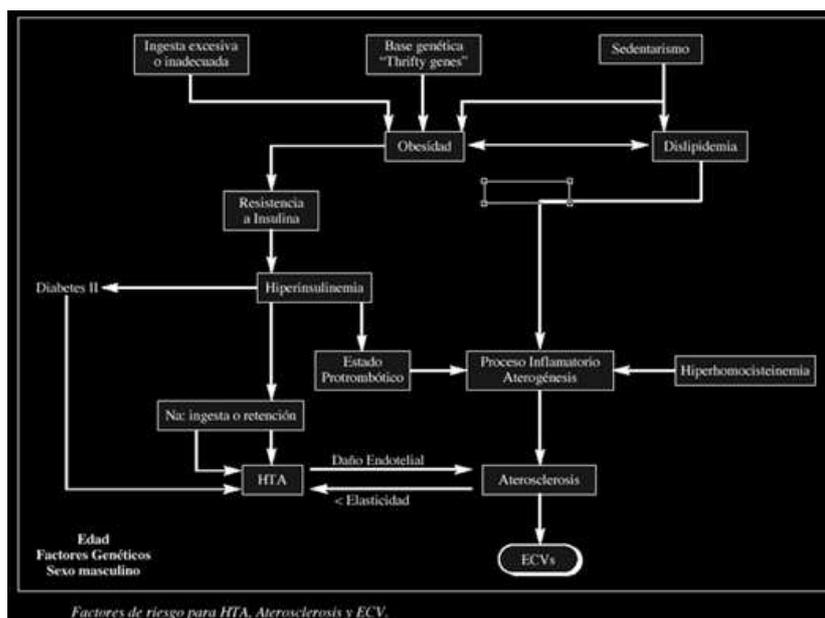


Figura 1.1.: Representación esquemática de factores de riesgo cardiovascular integrados (mayores, condicionales y predisponentes). Modificada de Esteller (2005)

B. Estimación del Riesgo Cardiovascular por Métodos Clásicos

Las guías de práctica clínica de prevención cardiovascular o del abordaje de los factores de riesgo, recomiendan realizar de forma sistemática el cálculo del riesgo cardiovascular (RCV) con el objeto doble de diseñar un plan terapéutico más eficiente para cada caso y evaluar también los resultados de las intervenciones realizadas (Villar *et al.*, 2003b). Sin embargo, en la consulta diaria habitualmente se plantean grandes dudas sobre la escala más adecuada a utilizar, ya que existen múltiples tablas con resultados discrepantes entre ellas.

En verdad, los diferentes métodos empleados para estimar el riesgo futuro de padecer una enfermedad de origen cardiaco o vascular, no valoran exactamente el mismo tipo de evento, un hecho que, deriva en gran medida, de la falta de consenso terminológico. Esta realidad, unida a que los instrumentos de evaluación a los que se hace referencia, han sido diseñados a partir de estudios realizados en poblaciones muy heterogéneas, justifica las limitaciones de su aplicabilidad, las dificultades de interpretación de sus resultados, y consecuentemente, también complica las decisiones interventivas.

Realmente, el riesgo cardiovascular (que no exclusivamente coronario), se define como la probabilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o arteriopatía periférica) en un período de tiempo definido, habitualmente 10 años.

Por su parte, el riesgo coronario, predice sólo el desarrollo de una enfermedad coronaria y puede ser total (angina estable, inestable, infarto de miocardio y muerte por enfermedad coronaria) o restringido (angina inestable, infarto y muerte por enfermedad coronaria). En general, el riesgo coronario, se convierte en una buena aproximación del riesgo cardiovascular, pero no se trata del mismo concepto, ni mide los mismos eventos, por lo que diversos autores recomiendan multiplicar por 4/3 el riesgo coronario para obtener el riesgo cardiovascular de manera más aproximada (Jackson, 2000).

Las tablas para calcular el riesgo cardiovascular (coronario o cardiovascular global) más ampliamente utilizadas en nuestro entorno son: la tabla de *Framingham*, la tabla de *REGICOR* (Registre Gironí del Cor) y la tabla de *SCORE* (Systematic Coronary Risk Evaluation) (Anderson *et al.*, 1991; Conroy *et al.*, 2003) que diferencian el cálculo por sexo y por edad como factores de riesgo no modificables y, adicionalmente, consideran las cifras de presión arterial y de colesterol, el estado de fumador o no y, en ocasiones, la presencia de diabetes. Posteriormente, a partir del estudio DORICA, se diseñó otra escala con la misma denominación, con una estimación más general del riesgo (Aranceta *et al.*, 2004).

El estudio de *Framingham* ha sido pionero en la elaboración de las escalas de estimación del riesgo, disponiendo de varias versiones. Las más conocidas son la de Anderson (1991) por tratarse de la primera que se generalizó y, posteriormente, la de Wilson (1998) y la de Grundy (1999). Estas escalas estiman el riesgo de padecer un evento coronario en los próximos 10 años. Su utilidad ha sido contrastada en múltiples estudios llevados a cabo en diferentes países, entre ellos España (Brotons *et al.*, 2003) y actualmente sigue siendo el estándar con el que se comparan las nuevas escalas. Sin embargo, en los países con baja incidencia de enfermedad cardiovascular, como es el nuestro, al estar basadas en poblaciones americanas, suelen sobrestimar dicho riesgo (Brindle *et al.*, 2006; D'Agostino *et al.*, 2008), lo que ha motivado el desarrollo de modelos predictivos con datos poblacionales propios, en los que se ha tenido en cuenta la

media de edad, la prevalencia de los factores de riesgo, y la tasa promedio de eventos coronarios de la población, en este caso española (Marrugat *et al.*, 2003b).

Así pues, las tablas de *REGICOR* son la calibración de la ecuación de *Framingham* en nuestro entorno, y estiman el riesgo de morbimortalidad coronaria en individuos de 35 a 74 años, diferenciando a los pacientes diabéticos de los que no lo son e incluyendo la valoración del colesterol HDL (Marrugat *et al.*, 2007).

Las tablas de *SCORE* se han elaborado a partir de los datos de 12 cohortes europeas y estiman el riesgo de mortalidad cardio y cerebrovascular en la población de hasta 65 años. Incluye un factor de corrección para los sujetos diabéticos. Actualmente son las escalas recomendadas por las distintas sociedades europeas en las guías de prevención cardiovascular que se han ido elaborando en los últimos años (Conroy *et al.*, 2003).

En la *Tabla I.4.*, se muestran las principales características diferenciales entre las escalas de *REGICOR* y *SCORE*:

	REGICOR	SCORE
Tipo de medida	Morbimortalidad	Mortalidad
Eventos incluidos	Infarto de miocardio mortal o no mortal o silente, angina	Muerte coronaria, enfermedad vascular cerebral, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca entre otras
Definición de alto riesgo	>10%	>5%
Metodología	Calibración de una ecuación basada en un estudio de cohortes Validada en nuestro medio	Ecuación basada en un estudio de cohortes Calibrada en nuestro medio
Valoración específica de los pacientes diabéticos	Sí	No*

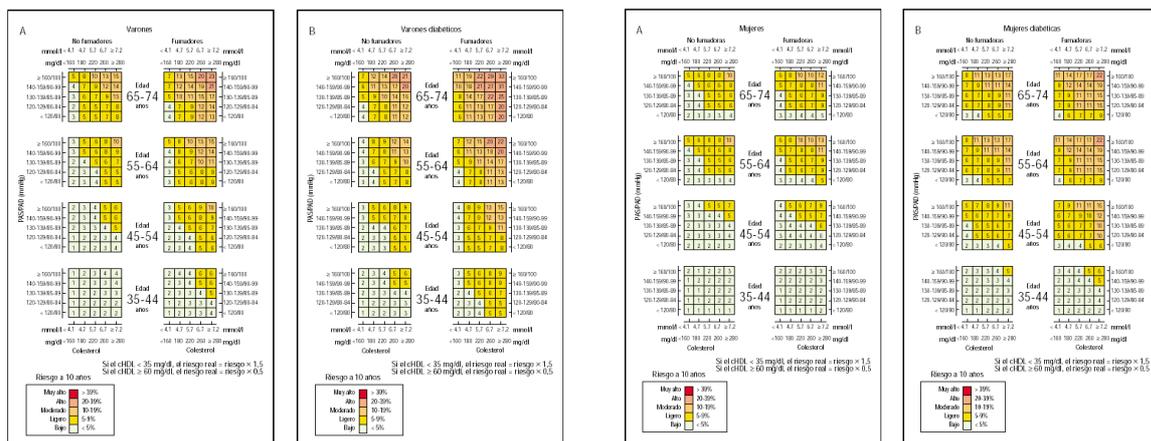
*La ecuación SCORE los considera de alto riesgo.

Tabla I.4.: Comparación de las principales diferencias existentes entre las tablas de REGICOR y SCORE. Modificada de Llibre Blanc (2005)

A partir de los diferentes estudios de calibración, validación y análisis comparativo de las distintas tablas, se ha podido observar que, en general, proporcionan estimaciones poco precisas, y que las diferencias entre ellas, para ciertos grupos de sujetos, pueden llegar a ser significativas (Buitrago *et al.*, 2006; Comin *et al.*, 2007; Sans *et al.*, 2007). Por todo ello, actualmente, se consideran una herramienta diagnóstica útil, pero en definitiva

parcial, complementaria, y por lo tanto, los datos que proporcionan deben ser considerados conjuntamente, con las características individuales de cada sujeto (Graham *et al.*, 2007). Quizás, una de las razones que pueda explicar las limitaciones de estas tablas, sea que se han construido basándose en unos pocos parámetros que no son representativos de la totalidad de los condicionantes más importantes del riesgo de enfermar por estas causas, como por ejemplo, los referidos a los hábitos de ejercicio, a la condición física, y al estado inflamatorio.

En verdad, el análisis detallado de los múltiples métodos de valoración del riesgo cardiovascular, excede el alcance de este trabajo, por ello, sólo se muestran gráficamente, las escalas que han sido utilizadas para valorar el riesgo de los sujetos de nuestro estudio: las *Tablas I.5 y I.6.* corresponden a la escala de *Framingham* por estadíos *Wilson*, adaptada a la población Española (*REGICOR*) para la valoración del riesgo coronario (Marrugat *et al.*, 2007) y la *Tabla I.7.* corresponde a la escala *SCORE* calibrada a la población Española para la valoración del riesgo cardiovascular total (Fitzgerald *et al.*, 2007). Ambas tablas (*REGICOR Y SCORE*) se encuentran ampliadas en los *ANEXOS IV y V* respectivamente.



Tablas I.5. y I.6.: Tablas basadas en la escala de *FRAMINGHAM* (versión de *WILSON*) de riesgo Coronario, adaptada a la población española: *REGICOR*. Tomada de Marrugat *et al.* (2003b)

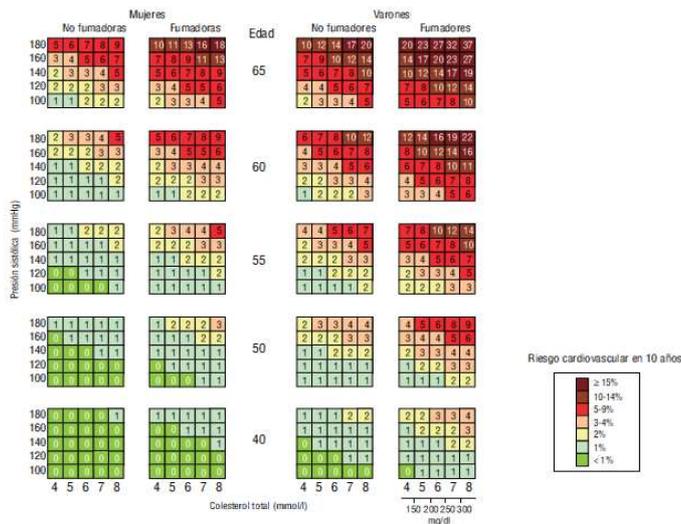


Tabla I.7.: Tabla SCORE del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, calibrada para población española. Tomada de Fitzgerald et al. (2007)

En la *Tabla I.8.*, se muestran los porcentajes de riesgo coronario-cardiovascular a los 10 años, definidos por los métodos *REGICOR* y *SCORE* para las distintas categorías de riesgo en que son estratificados cada uno de ellos:

ESTRATOS RIESGO CARDIOVASCULAR FRAMINGHAM-REGICOR Y SCORE CALIBRADOS		
Categorías de Riesgo	Riesgo Coronario Framingham-REGICOR*	Riesgo Cardiovascular SCORE
Bajo	< 5%	<1%
Ligero	5-9%	1-2%
Moderado	10-19%	3-4%
Alto	20-39%	5-9%
Muy alto	>39%	>10%

Tabla I.8.: Estratos de riesgo cardiovascular Framingham-REGICOR calibrados
Porcentajes de riesgo coronario-cardiovascular estratificado a los 10 años, definidos por cada método: REGICOR y SCORE. Elaborada a partir de la fuente Comin et al. (2007)

2.1.4.2. El Sustrato Inflamatorio de las Enfermedades de la Civilización y sus Marcadores de Riesgo

Numerosas evidencias científicas a lo largo de la última década, han dejado claro que los mecanismos inflamatorios, desempeñan un papel clave en la etiopatogenia de diversas enfermedades crónicas que constituyen la principal causa de mortalidad en el mundo occidental, se trata de las comúnmente conocidas como enfermedades de la civilización: patologías cardiovasculares (Hallenbeck, 2002; Hansson, 2005), cáncer (sobre todo colorrectal) (Landi, 2003), diabetes de tipo II (Pradhan *et al.*, 2001), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Gan *et al.*, 2004), y enfermedad de Alzheimer (Akiyama *et al.*, 2000), entre las más representativas.

Constituyendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de morbimortalidad por enfermedad en las sociedades modernas, y habiendo adquirido los mecanismos inflamatorios un protagonismo mayor si cabe en su etiopatogenia, que el constatado para el resto de estas entidades de elevada incidencia y prevalencia en nuestros días, se ha considerado oportuno, realizar una breve reseña a la cascada de eventos que forman parte de la iniciación y progresión de la aterosclerosis, un proceso que afecta a las paredes de las arterias, y que se considera responsable, de gran parte de las enfermedades cardiovasculares entre las que se incluyen la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares y la vasculopatía periférica (Ross, 1999; Glass & Witztum, 2001).

Se denomina aterosclerosis al engrosamiento y la acumulación focal de lípidos y macrófagos en la íntima de los vasos arteriales que origina un endurecimiento de la pared de dichas arterias y que puede complicarse con fenómenos trombóticos. Se trata de un proceso dinámico durante el cual, se establecen interacciones bidireccionales tanto con el endotelio vascular y la sangre, como con las células musculares lisas de la capa media. Es preciso reseñar que el término aterosclerosis no es sinónimo de arteriosclerosis, siendo este último un concepto más amplio, que engloba a la aterosclerosis y a otras dos entidades más: la arteriosclerosis de Mönckberg, que se caracteriza por calcificaciones en la media de las arterias musculares y suele cursar de manera asintomática, y la arteriolosclerosis, que consiste en un engrosamiento de la íntima (hialina o hiperplásica) de arterias pequeñas y arteriolas, pudiendo producir estenosis e isquemias localizadas (por ejemplo, nefropatías) (Esteller, 2005).

Centrándonos pues en la aterosclerosis, se sabe que, determinados factores de transcripción nuclear, macrófagos y linfocitos, participan y modulan los mecanismos inflamatorios asociados a la rotura o la erosión de la placa, que en muchos casos culmina con un evento clínico agudo, frecuentemente de perfil coronario o cerebrovascular. Estas biomoléculas constituyen objetivos de medición para tratar de identificar y monitorizar el proceso inflamatorio (García-Moll, 2008; Páramo *et al.*, 2008).

Sin embargo, aunque la lista de biomarcadores de naturaleza inflamatoria propuestos como indicadores de riesgo cardiovascular y de lesión vascular latente o subclínica, se ha expandido rápidamente en los últimos tiempos, desde que fuese aceptado que el proceso inflamatorio de la pared arterial constituía el mecanismo fisiopatológico y estructural elemental de este grupo de patologías, la utilización rutinaria para la detección precoz de eventos cardiovasculares, aún no se está llevando a cabo de manera sistemática. (Blankenberg *et al.*, 2001).

Durante la última década se ha acumulado un número significativo de experiencias que implican a células y a moléculas ligadas a la respuesta inmunológica, en el proceso de la lesión vascular relacionada con la arteriosclerosis y la ateromatosis, pero el papel que todas ellas desempeñan en el daño de los vasos, no es propiamente inmunitario, sino expresión de las consecuencias fisiopatológicas que integran la cascada de eventos que relaciona la inmunidad con la inflamación.

Hasta el momento, se ha podido demostrar que existe una estrecha correlación entre estos parámetros celulares y humorales de riesgo, y los factores de riesgo clásicos, lo que ha llevado a pensar que más que "nuevos" factores de riesgo, parece tratarse de una aproximación a la explicación etiopatogénica última del daño vascular de la dislipemia, hipertensión, tabaco, alcohol, hormonas, factores dietéticos, sedentarismo, etc. A su vez, el efecto beneficioso del tratamiento de las situaciones clínicas que comportan daño vascular se ejerce, al menos parcialmente, a través de la inhibición de procesos moleculares relacionados con la interacción celular inflamatoria.

A. Oxidación Lipídica y Aterosclerosis.

La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se considera uno de los elementos patogénicos fundamentales en el inicio de la lesión aterosclerótica. Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas, han demostrado ser capaces de lesionar directamente el endotelio vascular, y comprometer el proceso de producción de óxido nítrico (ON), alterando así el tono vascular, induciendo vasoconstricción, aumentando la síntesis de moléculas de adhesión para monocitos en el endotelio, favoreciendo la entrada de macrófagos que a su vez se convierten en células espumosas, y promoviendo la síntesis de factores quimiotácticos, así como la proliferación de las células musculares lisas. Toda esta secuencia de eventos se traduce en una disminución del calibre arterial, una mayor facilidad para la ruptura de las placas inflamatorias, y un estado protrombótico que, favorecen en último término, la instauración de isquemia aguda o crónica de cualquier territorio vascular del organismo (Raines & Ferri, 2005).

La oxidación de las partículas LDL, como evento iniciador, es un proceso complejo que depende de diversos factores:

- De la formación de radicales libres (RL): los RL son moléculas inestables (y como consecuencia muy reactivas) que se producen en las reacciones en las que interviene el oxígeno (Ballester, 1996). La reacción de los RL con los ácidos grasos es la responsable de la oxidación de las LDL, en lo que se denomina la reacción de peroxidación lipídica.
- De las sustancias antioxidantes: para protegerse de la acción de los RL, el organismo dispone de un sistema de defensa antioxidante (Sen, 1995), formado por sustancias de origen endógeno, sintetizadas por el propio organismo, como la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión reductasa (GPX) o la paraminoxonasa (POX); y otras de origen exógeno, procedentes de la dieta, como las vitaminas E y C, los b-carotenos y los polifenoles.

- De las características de las partículas LDL: el mayor tamaño y la menor densidad de la partícula, guardan una relación directa con la resistencia a la oxidación (Beard *et al.*, 1996); mientras que su mayor contenido en ácidos grasos poliinsaturados y la glicosilación, determinan una mayor susceptibilidad al proceso oxidativo.

B. El Proceso Inflamatorio Vascular y Sistémico

Como consecuencia de la presencia subendotelial de monocitos que son convertidos en macrófagos por la aparición en el medio de sustancias activadoras (M-CSF o factor estimulante de colonias de monocitos), y por otras moléculas estimuladoras de la transcripción de genes implicados en la producción de sustancias proinflamatorias (NF- κ B o factor nuclear kappa B), se producen unas moléculas denominadas citoquinas entre las que cabe mencionar la interleuquina 1 (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que amplifican los fenómenos inflamatorios locales, activando a otras células, como los linfocitos, que participan en la cascada inflamatoria con otras muchas interleuquinas como la interleuquina 6 (IL-6) (Daugherty *et al.*, 2005).

Si la lesión producida es de pequeño calibre, la respuesta inflamatoria suele quedar confinada localmente, pero si el estímulo inflamatorio es de gran magnitud, puede desencadenarse una reacción sistémica denominada “respuesta de fase aguda”, que posteriormente, disminuye hasta retornar a la normalidad. Cuando el estímulo inflamatorio es persistente o de repetición, puede generarse una inflamación crónica, favoreciendo la destrucción tisular y/o la pérdida de la funcionalidad del órgano afectado. Así pues, ante lesiones de gran magnitud o muy recidivantes, el efecto general se expresa como una estimulación doble, al generarse tanto una respuesta inmune local, como sistémica, comenzando esta última, con la producción de proteínas de fase aguda en el hígado. El TNF- α es por otra parte, un potente inductor de NF- κ B, estimulando también la liberación hepática de reactantes agudos, como también lo son la IL-6 y la IL-1 β , con lo que cierra un círculo de lesión inflamatoria automantenida (Thurberg & Collins, 1998).

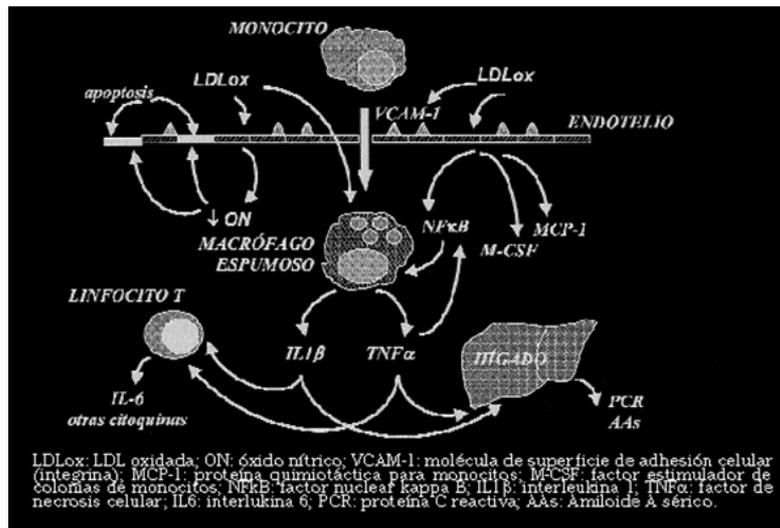


Figura I.2.: Representación esquemática de la producción de los principales marcadores y moléculas involucradas en la fisiopatología del proceso inflamatorio vascular. Modificada de Serrano et al (2004)

Otras de las sustancias de interés que participan en estos procesos son el factor transformante del crecimiento (TGFb), que también posee importantes implicaciones en la génesis de la fibrosis que acompaña a la inflamación vascular y de los órganos diana del proceso patológico cardiovascular. Existen no obstante, otros factores de crecimiento secretados por células activadas, como el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF), o el PDGF antes mencionado, cuyas acciones sobre la proliferación de las células musculares lisas, es inhibida por otras citoquinas linfocitarias como el interferón gamma ($IFN\gamma$) (Koyanagi *et al.*, 2000).

La inflamación arterial, favorece en última instancia la rotura de la placa, puesto que los macrófagos activados producen además, una serie de enzimas conocidos como metaloproteínasas (MMP), capaces de destruir la matriz extracelular del tejido conectivo y consecuentemente, aumentar la fragilidad de la placa de ateroma. Este hecho, podría traducirse en episodios de isquemia de distinta localización, con manifestaciones clínicas variables según el territorio afectado.

Volviendo a la respuesta de fase aguda al daño tisular, esto es, a la reacción desencadenada a nivel sistémico a partir de la respuesta local producida en el seno del endotelio vascular dañado, es preciso indicar que, la primera, no queda confinada a la

producción hepática de reactantes de fase aguda, sino que es mucho más amplia, afectando al eje neuroendocrino, médula ósea, y sistema inmune entre otros, lo que se ampliará en el apartado 2.2. de esta sección introductoria, que data sobre inflamación, inmunidad, y ejercicio (Figura 1.3.)

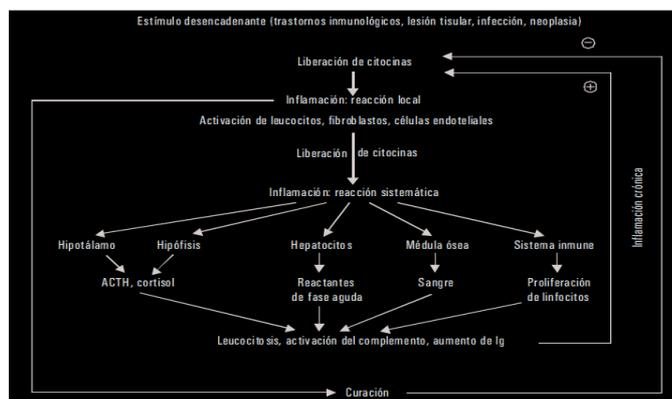


Figura 1.3.: Representación esquemática de la respuesta inflamatoria de fase aguda. Modificada de García-Moll y Kaski (2000)

C. Marcadores Inflamatorios de Riesgo Cardiovascular

Hace ya algunos años que viene siendo reconocida la utilidad de la cuantificación sérica/plasmática de diversos parámetros inflamatorio-inmunológicos, en su mayoría de naturaleza proteica, no sólo como indicadores importantes de la función inmune, sino también del funcionalismo integrado de otros muchos sistemas: endocrino-metabólico, coagulación y función cerebral, por ejemplo. Gracias a este espectro de sustancias, cada vez más amplio, se ha podido demostrar que el estado inflamatorio crónico de bajo grado, definiéndose como tal, el incremento de un 2 a un 4% en los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, y reactantes de fase aguda, así como elevaciones menores en el recuento de neutrófilos y linfocitos natural killer (NK), se encuentra asociado a un riesgo elevado de muerte por enfermedad cardiovascular y por todas las causas; y lo que es más, se considera un predictor de mortalidad independiente de gran potencia, fundamentalmente en personas de edad avanzada (Reuben *et al.*, 2002; Bruunsgaard *et al.*, 2003a; Bruunsgaard *et al.*, 2003b; Bruunsgaard & Pedersen, 2003c; Cappola *et al.*, 2003; Roubenoff *et al.*, 2003; Yeh *et al.*, 2004).

A pesar de su fuerte valor pronóstico, estos niveles séricos que caracterizan al estado inflamatorio crónico de bajo grado, distan significativamente de los observados en el seno de infecciones agudas severas, siendo mucho más elevados en estas últimas situaciones. Por otra parte, la inflamación mantenida de baja intensidad, además de asociarse a la senescencia, se encuentra fuertemente vinculada a factores relacionados con los estilos de vida, como el tabaquismo, la obesidad, los hábitos dietéticos, y probablemente como consecuencia de ello, también al riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, diabetes de tipo II, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deterioros cognitivos, sarcopenia, caquexia, etc. (Di Francia *et al.*, 1994; Ferrucci *et al.*, 2002; Esposito *et al.*, 2004; Willerson & Ridker, 2004). Todas estas asociaciones, aún siendo lógicas, enmascaran en verdad, la identificación precisa del papel de cada uno de los marcadores analíticos en la patogenia de dichas enfermedades, y en sus circunstancias de riesgo, dificultando por lo tanto, la interpretación exacta de sus valores y las medidas preventivas-terapéuticas idóneas que habría que adoptar.

Aunque los desórdenes inflamatorios de bajo grado, son el denominador común de las principales causas de morbi-mortalidad de las sociedades modernas, teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares conforman el paradigma de tan variado grupo de patologías a las que hacemos referencia, y puesto que además, se dispone de mayor número de evidencias en investigación con las que poder contrastar los resultados del presente estudio, se ha focalizado este apartado introductorio en el análisis de los factores inflamatorios de riesgo, desde una perspectiva esencialmente cardiovascular, insistiendo en que el marco conceptual es extrapolable a la mayoría de las patologías conocidas genéricamente como enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) o de la civilización o de las sociedades modernas (Yaffe *et al.*, 2003).

Así pues, los factores inflamatorios de riesgo cardiovascular integran un grupo de marcadores denominados emergentes, con los que en la última década se vienen llevando a cabo multitud de investigaciones intentando verificar su valor pronóstico (agregado al ya constatado por los factores tradicionales) y el eventual impacto que su adecuado manejo, posee en la prevención de eventos cardiovasculares futuros. Discernir entre si estos elementos constituyen “marcadores de riesgo”, es decir, si son meros indicadores de la necesidad de reforzar el control de los factores de riesgo tradicionales, o verdaderos

factores de riesgo “per se”, que requieren una acción directa e independiente del manejo de los factores clásicos, determina cambios sustanciales en la práctica médica.

Inicialmente, los marcadores de inflamación propuestos de manera más consistente y, con los que se han venido desarrollando mayor número de estudios científicos con objetivos de valoración del riesgo cardiovascular, han sido proteínas no relacionadas directamente con la lesión vascular inflamatoria, sino con la respuesta hepática inespecífica común a situaciones de estrés metabólico, infecciones o inflamación de diversa etiología. En este sentido, algunas de las moléculas más representativas son la Proteína C reactiva (PCR), el amiloide A en suero, y el fibrinógeno (Margaglione *et al.*, 1998).

De todas estas sustancias expuestas, es probablemente la PCR sérica, el parámetro más investigado hasta ahora, habiendo sido aceptado como un fiable indicador de procesos inflamatorios subyacentes, al haberse evidenciado además, su fuerte correlación con otros marcadores de riesgo cardiovascular, como los niveles séricos de ICAM-1, IL-6, fibrinógeno, activador tisular del plasminógeno (tPA), PAI-1, y factor VII (Peter *et al.*, 1997; Zwaka *et al.*, 2001).

Aunque se ha podido demostrar que los niveles circulantes de parámetros inflamatorios como la PCR, TNF α , IL-6, IL-2, IL-7, IL-8, IL-18, sCD40L (ligando soluble CD40) y factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF), están asociados a modificaciones del riesgo cardiovascular, e incluso 3 de ellos (PCR, TNF α e IL-6) han emergido como factores de riesgo cardiovascular independientes y de gran poder predictivo, distinguir hoy día, si son verdaderamente causa o consecuencia de estas entidades patológicas, constituye todavía un reto para la investigación (Tedgui & Mallat, 2006).

Además, identificar la contribución de cada una de las citadas variables en el desarrollo de estas enfermedades es altamente complejo, dada la gran cantidad de interacciones entre factores pro y antiinflamatorios que definen la inflamación crónica general, y la del proceso ateroscleroso en particular, lo que por otra parte, se agrava por el hecho de que la mayoría de las citoquinas son rápidamente reguladas por otras células y/o inactivadas por inhibidores solubles, y porque sus niveles circulantes tampoco reflejan necesariamente, su actividad biológica en los tejidos (Cesari *et al.*, 2003).

Puesto que el análisis de cada una de estas sustancias en el proceso aterosclerótico excede los objetivos de este trabajo, se centrará el interés en los siguientes parámetros: PCR, IL-6, TNF- α y su receptor soluble sTNFR2, IL-1ra, y poblaciones leucocitarias, que justificamos tanto por su científicamente constatado poder predictivo de morbi-mortalidad en las enfermedades crónicas no transmisibles, como por sus implicaciones en las respuestas y adaptaciones del organismo al ejercicio, que serán desarrolladas más ampliamente en el apartado 2.2. de esta tesis. El orden de exposición de estos parámetros, a lo largo de este apartado, no obedece al de concatenación fisiopatológica, sino al grado decreciente de evidencias científicas consultadas, que apoyan actualmente, su utilidad predictiva.

C.1. Proteína C Reactiva (PCR)

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda sintetizado en el tejido hepático que, fue identificada hace más de 7 décadas en el plasma de pacientes afectados de neumonía, denominándose así, por su capacidad para unirse al polisacárido C del neumococo (Liuzzo *et al.*, 1994). La PCR pertenece al grupo de las alfa globulinas, un conjunto de proteínas que estructuralmente, están conformadas por cinco subunidades cíclicas idénticas, cuyo peso molecular oscila entre 110 y 140 kilodalton (*Figura I.4.*).

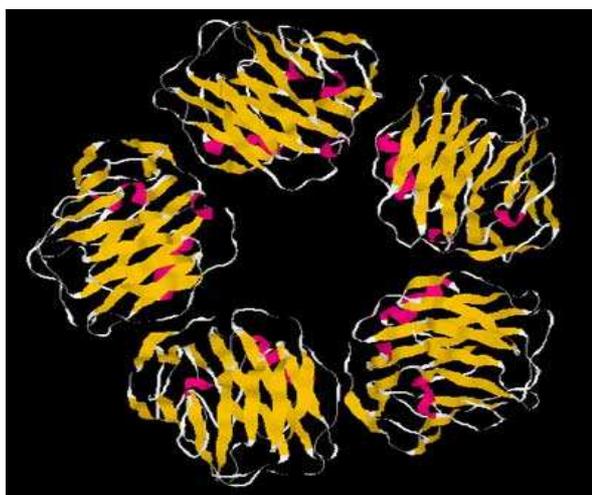


Figura I.4.: Estructura molecular de la proteína C reactiva

Aunque las funciones *in vivo* de la proteína C reactiva aún no han podido ser identificadas con absoluta precisión, las experiencias científicas muestran su clara participación en el reconocimiento y en la eliminación de patógenos extraños y otros elementos endógenos potencialmente tóxicos, relacionados con el daño tisular (Best *et al.*, 2005).

Numerosos estudios analíticos, han podido evidenciar su elevación plasmática y sérica en una gran variedad de situaciones, entre las que se encuentran procesos inflamatorios e infecciosos de diversa etiología, incluyendo un gran número de patologías inflamatorias del aparato locomotor, procesos necróticos tisulares, traumatismos quirúrgicos, etc (Dowling & Cook,1972; Kushner, 1991).

En el año 1940, se postuló la hipótesis de que los niveles de PCR podían tener utilidad pronóstica en pacientes con infarto agudo de miocardio, al observar que sus valores se incrementaban como parte de la respuesta de fase aguda asociada con isquemia. Desde entonces, un gran número de estudios, han demostrado la asociación entre los niveles de proteína C reactiva, y el riesgo de futuros eventos cardiovasculares (Figura 1.5.). Aunque aún no se conoce con exactitud su implicación en la patogénesis de este tipo de enfermedades, y a pesar de su inespecificidad para discriminar la naturaleza del proceso responsable de su elevación, hoy día, se considera un potente predictor de eventos cardiovasculares y de enfermedades vasculares periféricas (Best *et al.*, 2005).

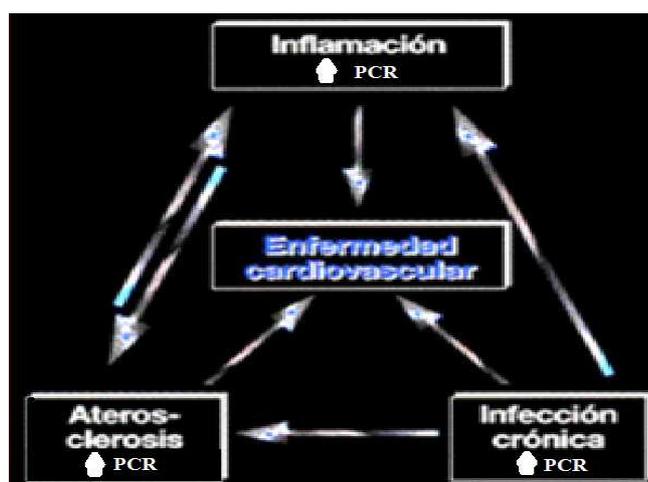


Figura 1.5.: Esquema representativo de las interrelaciones existentes entre la enfermedad cardiovascular y el proceso inflamatorio, con la proteína C reactiva (PCR)

Realmente, la utilización clínica de marcadores de inflamación para la predicción del riesgo cardiovascular tuvo su punto de inflexión más marcado, en el Women's Health Study (WHS) (Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study, 1998), un estudio longitudinal realizado con una muestra de 28.263 mujeres, en el que se demostró que la PCR ultrasensible constituía el marcador de riesgo cardiovascular con mayor asociación independiente, junto con el índice aterogénico colesterol total /HDL-colesterol, tras ajustar otros parámetros plasmáticos inflamatorios y metabólicos, incluyendo la homocisteína y factores de riesgo clásicos como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y los antecedentes familiares de infarto agudo de miocardio. Resultados de diversos trabajos prospectivos epidemiológicos como el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (Kuller *et al.*, 1996), el Cardiovascular Health Study (CHS) y el Rural Health Promotion Project (RHPP) (Tracy *et al.*, 1997) realizados con muestras de sujetos sin historia previa de enfermedad cardiovascular, también demostraron que los niveles sanguíneos de PCR, constituían un fuerte predictor de futuros eventos cardiovasculares, incluso a largo plazo, verificándose un valor predictivo mantenido hasta 20 años después de la obtención de las muestras.

Antiguamente, la medición de la PCR para la detección de procesos inflamatorios e infecciosos activos, se realizaba mediante técnicas de laboratorio de baja sensibilidad como la inmunoturbidimetría y la inmunonefelometría, que no permitían la detección de concentraciones sanguíneas de PCR por debajo de 3 mg/L (que representan el percentil 90 de los valores hallados en la población general), siendo por lo tanto, poco apropiados para la determinación de niveles de PCR con objetivos de cuantificación de riesgo cardiovascular en sujetos aparentemente sanos. Afortunadamente, en los últimos años se han desarrollado técnicas inmunoquímicas mucho más sensibles, capaces de medir concentraciones serológicas o plasmáticas de hasta 0,15 mg/L, unos niveles situados por debajo del percentil 2,5 de la población general (Pradhan *et al.*, 2001).

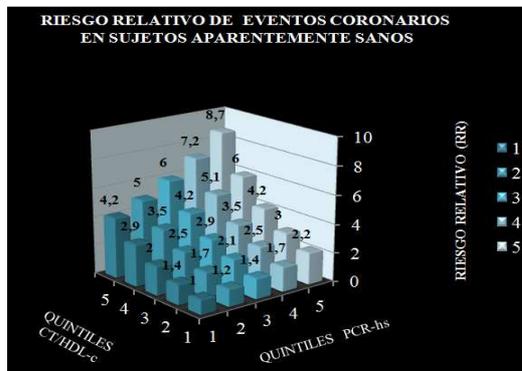
Aunque la utilidad de la PCR ultrasensible (PCR-hs) como herramienta predictora de eventos cardiovasculares, ha quedado patente en cuantiosos estudios prospectivos, su adecuada interpretación exige tener en cuenta una serie de consideraciones:

- Los antecedentes clínicos personales del paciente, puesto que se trata de un parámetro inespecífico que, puede elevarse en multitud de procesos inflamatorios, infecciosos y traumáticos.
- La distribución en la población de estudio.
- La metodología empleada para su medición, ya que a pesar de que la sensibilidad de los métodos actualmente utilizados, es significativamente mayor que la de los procedimientos clásicos, la gran variabilidad que existe entre ellos, en relación a los niveles mínimos de detección, pone de manifiesto la importancia de considerar los métodos utilizados, a la hora de comparar los valores obtenidos con estándares de referencia, siendo necesaria por otra parte, la homogeneización de los procesos analíticos empleados para su cuantificación (Roberts *et al.*, 2000).
- La magnitud del riesgo de futuros eventos cardiovasculares que puede esperarse, según los niveles séricos de esta proteína.

En prevención primaria, la utilidad de la PCR-hs como factor predictor de futuros eventos cardiovasculares, ha sido apoyada por diversos estudios epidemiológicos con sentido anterogrado, realizados en individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular, demostrando ser un factor independiente de la edad, el hábito tabáquico, la obesidad, la hipertensión, la historia familiar de patología cardiovascular y la diabetes (Ramos, 2009).

Aunque los resultados derivados tanto del Physicians' Health Study (PHS) (Ridker *et al.*, 1998), como del Women's Health Study (WHS) (Ricker *et al.*, 2000) pusieron de manifiesto que el valor predictivo de la PCR-hs era significativamente más elevado que el de los factores de riesgo de enfermedad coronaria tradicionales (niveles serológicos de colesterol total, HDL-colesterol, y LDL-colesterol), e incluso, otros más recientemente identificados (lipoproteína a, homocisteína, y apolipoproteínas AI y B), también se demostró que este valor pronóstico se incrementaba considerablemente, cuando sus niveles eran evaluados junto a los de lípidos sanguíneos.

Por ello, en base a los resultados obtenidos a partir de todos estos trabajos, comenzó a valorarse la PCR-hs junto a la ratio colesterol total / HDL-colesterol, de tal forma que el riesgo relativo de futuros eventos coronarios primarios para varones y para mujeres, así como los niveles de lípidos sanguíneos, fueron distribuidos en un espectro basado en quintiles (Rifai & Ridker, 2001), determinando los rangos a partir de los resultados obtenidos en los estudios PHS (Ridker *et al.*,1997) y WHS (Ricker *et al.*,2000), para varones y mujeres respectivamente, encontrando que por cada incremento de PCR ultrasensible en un quintil, el riesgo relativo para eventos cardiovasculares se incrementaba en un 26% para varones y en un 33% para mujeres, ajustándose la estratificación por edad, hábito tabáquico, historia familiar de evento agudo coronario precoz, diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, nivel de condición física e índice de masa corporal (Tablas I.9. y I.10., que por haber sido utilizadas para la evaluación muestral de este estudio, se han incluido de forma ampliada en el ANEXO VI).



RR ESTIMADO PARA FUTUROS EVENTOS CORONARIOS EN HOMBRES BASADO EN QUINTILES DE PCR-hs y RATIO COLESTEROL TOTAL / HDL-c						
QUINTILES Chol.tot / cHDL	QUINTILES DE PCR-hs (mg /L)					
	1	2	3	4	5	
	<0,7	0,7-1,1	1,2-1,9	2,0-3,8	3,9-15,0	
1	<3,4	1	1,2	1,4	1,7	2,2
2	3,4-4,0	1,4	1,7	2,1	2,5	3
3	4,1-4,7	2	2,5	2,9	3,5	4,2
4	4,8-5,5	2,9	3,5	4,2	5,1	6
5	>5,5	4,2	5	6	7,2	8,7

Tablas I.9. y I.10.: Tablas de riesgo relativo para futuros eventos coronarios para varones, basado en quintiles de proteína C reactiva (PCR) y razón colesterol total/colesterol de alta densidad (CT/HDL-c). Elaboradas a partir de la fuente Rifai & Ridker (2001)

La utilización de quintiles se llevó a cabo, en base a la distribución de PCR en la población general donde los niveles medios se encontraban en torno a 0,16 mg/L. Puesto que la estimación del riesgo parece ser lineal a través del espectro de inflamación, esta secuencia de quintiles puede representar en términos clínicos la presencia de un riesgo relativo cardiovascular bajo, medio, moderado, alto y muy alto.

En cuanto a la relación colesterol-LDL y PCR, también se ha evidenciado que los pacientes con niveles de ambos parámetros elevados poseen un riesgo cardiovascular sensiblemente superior al de los individuos con PCR y LDL bajos, llegándose a demostrar que este riesgo es superior en aquellos sujetos con concentraciones de PCR elevadas y LDL bajas, que en aquellos otros con cifras de PCR bajas y LDL elevadas. Unos resultados, que dada su repercusión en la salud pública, promovieron la puesta en marcha de estrategias preventivas con el objetivo de reducir los niveles de PCR por debajo de 2 mg/L aún tratándose de sujetos con cifras de LDL-colesterol normales (por debajo de 130 mg/dl); planteándose también, la conveniencia de determinar los niveles de glucemia basal en aquellos casos en los que las concentraciones de PCR superaban el valor de 2 mg/L con LDL < 130 mg/dl o de 1 mg/L si los niveles de LDL eran superiores a 130 mg/dl, dada la elevada probabilidad de asociarse al síndrome metabólico (Rifai & Ridker, 2001).

Aunque lo comentado hasta ahora sobre PCR y riesgo cardiovascular, es aplicable esencialmente a prevención primaria, en lo que respecta a la prevención secundaria, diversos estudios han podido demostrar que la PCR-hs también posee valor pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos, y que su evaluación como elemento independiente y/o en combinación con la Troponina T resulta de gran utilidad en la estratificación del riesgo de este grupo de pacientes (Mingels *et al.*, 2012).

Abbate *et al.* (2003), mostraron que, pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica documentada por la ausencia de Troponina T con PCR-hs superior a 3 mg/L al ingreso, presentaron un incremento de la incidencia de angina recurrente, revascularización coronaria, infarto de miocardio y fallecimiento por causas cardiovasculares. El mismo grupo demostró después, que unas concentraciones sanguíneas de PCR-hs superiores a 3 mg/L al ingreso de pacientes con angina inestable también se encontraban asociadas con un incremento de la readmisión por angina inestable recurrente e infarto agudo de miocardio. La PCR-hs, también ayudó a identificar a aquellos pacientes con Troponina T negativa que tuvieron un incremento de la mortalidad. Este, y otros estudios posteriores han sugerido que una buena estrategia para la estratificación del riesgo en pacientes con un síndrome coronario es utilizar la medición tanto de PCR ultrasensible, como de Troponina T (Möckel *et al.*, 2000; Tanaka *et al.*, 2006).

También existen múltiples evidencias de que concentraciones de PCR elevadas (algunos estudios cifran por encima de 5 mg/L) al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, se asocian con un incremento de la incidencia de eventos cardiacos mayores dentro de los siguientes 6 meses, independientemente de los valores de Troponina T (Tello-Montoliu *et al.*, 2007; De Winter *et al.*, 2000).

Aunque en párrafos anteriores, al abordar la relación de la PCR con el riesgo cardiovascular, ya se ha hecho mención a la vinculación de esta molécula con los lípidos sanguíneos, en términos globales, podemos decir que es ampliamente aceptada la estrecha relación existente entre los factores clásicos de riesgo cardiovascular y los más recientemente identificados, factores de riesgo de naturaleza inflamatoria, un hecho que, muestra una vez más, la nueva perspectiva etiopatogénica de estos fenómenos asociativos clásicamente conocidos.

Diversos estudios, han vinculado la obesidad con elevadas concentraciones sanguíneas de PCR ultrasensible, una relación que puede explicarse considerando que la interleuquina 6, el estimulante primario de la producción hepática de novo de PCR, es sintetizada en gran medida por el tejido adiposo (Visser *et al.*, 2002). Algunos de ellos, han concluido que la grasa corporal total constituye un potente predictor de los niveles de PCR, encontrándose una fuerte asociación con el síndrome metabólico (Bo *et al.*, 2004). De todos estos hechos se desprende que la disminución del porcentaje graso corporal, puede atenuar la respuesta inflamatoria sistémica, reduciendo consecuentemente el riesgo cardiovascular.

Se sabe que el hábito tabáquico también es capaz de incrementar las concentraciones de diversos marcadores inflamatorios, entre los que se incluyen la PCR-hs, la interleuquina 6, y la molécula soluble de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1), habiéndose demostrado que elevados niveles tanto de IL-6 como de ICAM-1, se encuentran directamente relacionados con el aumento del riesgo de futuros eventos cardiovasculares en ambos sexos (Ridker *et al.*, 2000a; Ridker *et al.*, 2001).

También se observó hace años que, los pacientes diabéticos mostraban niveles de PCR-hs más elevados que los detectados en la población no diabética, en relación con un estado proinflamatorio asociado a la resistencia insulínica (Festa *et al.*, 2000) y también que la elevación de la presión arterial, es capaz de promover por su parte, la expresión endotelial de citoquinas (Liu *et al.*, 1996); unos hallazgos que sugieren que, tanto el control de las cifras de glucemia, como de los valores tensionales, contribuyen conjuntamente a disminuir la respuesta inflamatoria, y por lo tanto, el riesgo cardiovascular.

La relación de esta proteína con el riesgo futuro de desarrollar hipertensión arterial, también ha quedado patente en numerosos trabajos. Sesso *et al.* (2003), publicaron hace casi una década los resultados de un estudio de cohorte prospectivo realizado en EEUU, con más de 20.000 mujeres de mediana edad, que fueron seguidas durante un periodo de 8 años, valorando el riesgo de desarrollar hipertensión arterial en función de los niveles basales de PCR. En él, se concluyó que los elevados niveles de PCR se encontraban asociados con el mayor riesgo de desarrollar esta patología, sugiriendo una vez más, la participación de los procesos inflamatorios en la hipertensión arterial.

Hasta el momento, no se han identificado muchas terapias específicas capaces de reducir de forma drástica los niveles de PCR, y tampoco existen evidencias directas y definitivas que indiquen que la reducción de PCR disminuya necesariamente el riesgo de eventos cardiovasculares, sin embargo, si se ha podido comprobar que algunas intervenciones conocidas para reducir el riesgo cardiovascular se han asociado a descensos de este reactante. En general, la pérdida de peso, la dieta, el ejercicio y el abandono del hábito tabáquico, son estrategias preventivas que se han asociado a menores niveles de dicha proteína, aunque la relación causa-efecto no parece estar demasiado clara.

C.2. Interleuquina 6 (IL-6)

La IL-6 es una proteína del grupo de las citoquinas, con un peso molecular comprendido entre 21 y 28 kilodalton, (dependiendo de que se encuentre en estado de glicosilación o fosforilación), que es sintetizada como un precursor proteico de 212 aminoácidos, con una secuencia señal de 28 aminoácidos y un segmento maduro de 185 aminoácidos. Su receptor posee dos unidades, una específica y otra común a la familia de

las glicoproteínas-130 (constituidas además por la IL-11, el factor neurotrófico ciliar, el factor inhibidor de la leucemia, la oncostatina M y la cardiotropina) (Figura I.6.).

La IL-6 es producida por numerosas extirpes celulares, siendo las principales, los monocitos-macrófagos, y linfocitos en respuesta a la IL-1 y al TNF- α , también los eosinófilos, mastocitos, fibroblastos, neutrófilos, células del endotelio vascular, queratinocitos, osteoblastos, miocitos, células β pancreáticas, y adipocitos (Figura I.6.). En este último tejido, es segregada por la matriz y las células vasculoestromales, esencialmente. Esta secreción está inducida por la insulina, catecolaminas, el TNF- α , y la propia IL-6. Constituyen también estímulos para la producción de esta molécula, diversas endotoxinas bacterianas y situaciones de hipoxia. (Scheller *et al.*, 2006; Bruunsgaard, 2005; Suárez *et al.*, 2009).



Figura I.6.: Estructura molecular de la interleuquina 6 (IL-6) (imagen izquierda) y sus principales acciones de la sobre diferentes órganos (imagen derecha). En el cerebro, disregula la temperatura corporal, en el hígado, induce proteínas de fase aguda, y también contribuye a la activación de monocitos y linfocitos B, junto con los restantes estímulos. Modificada de Suárez *et al.* (2009).

Su concentración plasmática es de aproximadamente 10 pg mL^{-1} , pudiéndose multiplicar dichos niveles hasta por 1000 en situaciones de inflamación aguda como la sepsis. Por el contrario, en estados inflamatorios crónicos de bajo grado, su incremento es mucho menos drástico (Hoene & Weigert, 2008).

En los últimos años, ha surgido una gran controversia en relación a sus efectos en el proceso inflamatorio, siendo incluida por algunos autores en el grupo de proteínas proinflamatorias, y considerada por otros, como proteína antiinflamatoria. En verdad, es una citoquina de acciones pleiotrópicas, por ello, se aceptan estas dos funciones aparentemente antagónicas. Se sabe que los efectos de la IL-6 en la inmunidad dependen del contexto y de su concentración local, así como de la presencia o ausencia de otras proteínas reguladoras que actúan en la vía de transducción de señales, o de la concentración de su receptor soluble (Choy, 2004; O'Malley & Moldawer, 2006).

En cuanto a su acción sobre la insulina, también se ha demostrado una doble función: insulinosensibilizante versus favorecedora de la resistencia a la insulina, en función del tejido diana. Actualmente se cuestiona su acción reguladora del gasto energético y la grasa corporal (Trayhurn & Wood, 2004).

Centrándonos en los efectos de la IL-6 sobre los procesos inflamatorios, se considera una citoquina proinflamatoria por ejercer una regulación positiva sobre otros reactantes de fase aguda hepáticos como la PCR, inducir el crecimiento y diferenciación de las células B y la activación de las T, interviniendo también en la estimulación de la hematopoyesis, en la diferenciación de los macrófagos y células dendríticas y en el reclutamiento leucocitario. Además, favorece la producción de factores proinflamatorios como el marcador quimioatractivo de los macrófagos de tipo 1 (MCP-1) (Hoene & Weigert, 2008). Pero por otra parte, sus efectos antiinflamatorios derivan de diversas acciones concomitantes, entre las que destacan la inhibición en la expresión de citoquinas proinflamatorias: el TNF- α a través de la endotoxina (Starkie *et al.*, 2003) y la IL-1, mediante la liberación del IL-1ra (antagonista del receptor de IL-1), que bloquea los receptores de IL-1 y consecuentemente, la transducción de la señal de esta citoquina (Choy, 2004; O'Malley & Moldawer, 2006). También justifican sus acciones antiinflamatorias, la inducción de la producción de IL-10 y de receptores solubles del TNF- α (sTNFR) (Petersen & Pedersen, 2005).

Los efectos netos de la IL-6 en la aterosclerosis, son también controvertidos. Algunos investigadores la consideran favorecedora del proceso aterosclerótico, no sólo por la estimulación del sistema nervioso simpático, sino por el posible aumento del colágeno de la pared vascular, la inducción de la síntesis de fibrinógeno, el incremento de actividad

plaquetaria y el aumento de la viscosidad sanguínea, correlacionándose positivamente, con el espesor de las capas íntima-media de la arteria carótida (Goyenchea *et al.*, 2005). Además, favorece la producción de moléculas de adhesión como la forma soluble de la molécula de adhesión intercelular de carácter inmunoglobulina tipo 1 (sICAM-1), el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) y el MCP-1, y la proliferación de las células del músculo liso (Chudek & Wiecek, 2006). La IL-6 disminuye la actividad de la LPL, y por lo tanto, los macrófagos capturan una mayor cantidad de lípidos, que se objetiva en las placas ateromatosas jóvenes.

No obstante, otros autores, basándose en estudios *in vivo* realizados con modelos animales, sostienen que la deficiencia de esta citoquina parece favorecer la aterosclerosis tanto en ratones deficientes en C57/B16 (Van Lenten *et al.*, 2001) como en apoproteína E (Apo E) (Schieffer *et al.*, 2004) sin evidenciarse efectos proaterogénicos en ratones deficientes en receptores LDL.

Se ha postulado que, puesto que el TNF- α estimula la producción de IL-6 por parte de células de distintos tejidos, quizás la elevación de esta última citoquina en procesos aterogénicos, caracterizados por un estado inflamatorio de bajo grado, no sea más que un indicador de los niveles de producción de TNF- α , sin participar de manera directa en su patogénesis (Wilund, 2007).

A pesar de las discordancias respecto al papel preciso de la IL-6 en la enfermedad cardiovascular, existen estudios consistentes que la vinculan estrechamente con sus distintas entidades patológicas. Se han descrito niveles séricos elevados de esta citoquina, asociados a la angina inestable (Biasucci *et al.*, 1996; Shu *et al.*, 2007), se ha relacionado con el incremento de riesgo de infarto de miocardio (Ridker *et al.*, 2000) considerándose además, un importante factor pronóstico de mortalidad tanto por enfermedades cardiovasculares como por todas las causas (Harris *et al.*, 1999; Jylhä *et al.*, 2007).

El papel de la IL-6 en el aumento de adiposidad y sus complicaciones, resulta verdaderamente polémico; así, mientras que muchos estudios la han implicado en el desarrollo de obesidad y sus comorbilidades, como la enfermedad hepática, la insulino-resistencia y la patología cardiovascular, otros trabajos han llegado a proponer a los ligandos del receptor gp130 como potenciales agentes terapéuticos para el tratamiento de la

obesidad y sus patologías asociadas (Kado *et al.*, 1999). Esto podría explicarse al menos parcialmente, por el hecho de que las citoquinas gp130 parecen ejercer su acción a través de un receptor que posee muchas similitudes con la señalización de la leptina, una hormona que promueve la inhibición de la ingesta, la activación del gasto energético y aumenta la sensibilidad a la insulina (Pickup *et al.*, 1997).

Los niveles circulantes de la IL-6, se han asociado consistentemente y de manera directa, con distintos indicadores de adiposidad, como el peso, el índice de masa corporal (IMC) y el índice de cintura-cadera (ICC), tanto en niños (Kapiotis *et al.*, 2006) como en adultos (Eder *et al.*, 2009), mientras que la reducción ponderal parece provocar una disminución en los niveles plasmáticos de esta citoquina en personas obesas de ambos sexos. Se ha sugerido que esos efectos son modulados en un sentido inverso, por el hábito tabáquico (Fernández-Real *et al.*, 2001). Por otra parte, se cree que el tejido adiposo visceral es capaz de producir 3 veces más cantidad de IL-6 que el subcutáneo, y puesto que el drenaje venoso del adipocito visceral llega directamente al hígado, el impacto metabólico sobre el incremento de la circunferencia de la cintura, se considera mayor. (Orban *et al.*, 1999; Kubaszek *et al.*, 2003). En cuanto a la asociación con otras adipocinas, los niveles plasmáticos de IL-6 se correlacionan inversamente con los de adiponectina y visfatina (Gualillo *et al.*, 2007).

En lo que respecta a la participación de la IL-6 en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, según numerosas investigaciones en humanos, los niveles de IL-6 circulante, se encuentran relacionados de manera negativa, con la acción de la insulina, habiéndole atribuido un fuerte valor predictivo en el desarrollo de diabetes mellitus tipo II. De hecho, algunos estudios, como el realizado por Pradhan *et al.* (2002), han utilizado esta citoquina para la estratificación del riesgo de desarrollar dicha enfermedad en mujeres, indicando que el grupo de personas situadas en el quintil superior de concentración de IL-6, tenía un riesgo relativo de desarrollar DM-II de 7,5 (intervalo de confianza del 95% de 3.7-15,4) respecto al quintil inferior.

Sin embargo, diversos estudios realizados con ratones, con bajos niveles de IL-6, han venido arrojando resultados discrepantes. Así, mientras que algunos han evidenciado que estos animales de experimentación no presentaban obesidad, ni hiperglucemia ni alteraciones del metabolismo lipídico, al margen de la edad (Mohamed-Ali *et al.*, 1997),

otros han llegado a afirmar que la deficiencia de IL-6 provoca una mayor susceptibilidad a desarrollar obesidad, insulino-resistencia e hígado graso en la edad adulta, lo cual es parcialmente revertido por la administración de IL-6 (Schobitz, 1993).

Algunas experiencias más recientes indican que en el tejido adiposo, la IL-6 aumenta la lipólisis incrementando la concentración de ácidos grasos libres y su oxidación, a través de la activación de la AMP- kinasa (AMP-K); también la promueve en el músculo esquelético y en el hígado, favoreciendo la beta oxidación de ácidos grasos y la inhibición de la lipogénesis (Wärnberg & Marcos, 2008) y por otra parte, estimula la acción de la LPL, aumentando la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de ácidos grasos libres (AGL), sin alterar la concentración de colesterol total. Por el contrario, otras investigaciones desarrolladas también en los últimos años, muestran resultados totalmente opuestos a los anteriores, asociando las concentraciones de IL-6 al desarrollo de dislipemia en sujetos con insulinoresistencia (disminución de HDL-c y aumento de trigliceridemia), inhibiendo en modelos animales, la actividad de la LPL adipocitaria, e incrementando la secreción de TG por parte del hepatocito (Fernández-Real, 2004).

En cuanto a las tendencias más recientes en lo que respecta a la acción insulínica, se cree que la IL-6 posee una regulación dependiente del tejido: en el hígado disminuye la gluconeogénesis, en el tejido adiposo reduce la captación de glucosa (suprime la transducción de señal insulínica por la vía del supresor de señal de citoquinas 1 y 3 (SOCS-1 y 3), y ejerce una regulación negativa sobre el sustrato receptor de la insulina intracelular-1 (IRS-1) y el transportador de glucosa- 4 (GLUT-4)) (Barnett, 2008) y en el músculo esquelético favorece la captación de glucosa y la gluconeogénesis. Tanto en el tejido adiposo como en el hígado, esta citoquina se comporta como favorecedora de la resistencia insulínica a diferencia del músculo, donde muestra efectos insulinosensibilizantes (Hoene & Weigert, 2008). Se considera que en asociación a la IL-1, predice mejor el riesgo de diabetes mellitus de tipo II que cualquier otra citoquina de manera aislada.

A su vez, la IL-6 estimula el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, lo que justifica según algunos autores, su asociación a hipertensión arterial, obesidad central y resistencia insulínica (Berg & Scherer, 2005). Si bien es cierto que la IL-6 y su receptor se expresan

en neuronas y gliales hipotalámicas, la deficiencia central de la IL-6, se considera causa probable de obesidad, pues la administración intracraneal de IL-6, parece disminuir la masa grasa (Goyenchea *et al.*, 2005). Se ha postulado que esta interleuquina podría actuar incrementando las cifras tensionales arteriales de diversas formas: además de los ya comentados efectos estimulantes sobre el sistema nervioso central y el simpático, también lo haría incrementando el colágeno de la pared vascular, y aumentando la expresión de angiotensinógeno, y secundariamente de angiotensina II, lo que provocaría una vasoconstricción consecuente, elevando así la presión arterial (Fernández-Real, 2004). A pesar de las discrepancias funcionales halladas en las publicaciones de los últimos años, lo que hasta ahora parece haber quedado claro, es la asociación significativa y directamente proporcional, entre las concentraciones de IL-6 circulantes, y los niveles de presión arterial en sujetos sanos (Chae *et al.*, 2001; Fernández-Real *et al.*, 2001).

Hoy día, se están investigando los polimorfismos génicos, tanto de la IL-6 como de su receptor. El más común encontrado es el C-174G. Otros son el -572G>C, - 373A(n)T (n) y el -596G>A. El alelo 174C se correlaciona con niveles bajos de IL-6 en personas sanas. Por el contrario, en homocigosis reduce el gasto energético favoreciendo la obesidad (Goyenchea *et al.*, 2005). Sin embargo, el alelo G induce mayor transcripción y producción de IL-6, relacionándose con hiperglucemia, disminución de la sensibilidad insulínica y dislipemia en la población española (Fernández-Real *et al.*, 2000). No se ha evidenciado relación entre el citado polimorfismo y el síndrome metabólico o la diabetes mellitus (Hoene & Weigert *et al.*, 2008).

C.3. Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α)

El TNF- α es una hormona glicopeptídica formada por 185 aminoácidos, que procede de un propéptido de 212 aminoácidos. Es sintetizado como una proteína monomérica de transmembrana de 26 kDa y, posteriormente, convertido en una soluble de 17 kDa, gracias a la acción de una enzima proteolítica. El gen de TNF- α está ubicado en la región 6p21 del cromosoma 6. Esta citoquina fue descrita inicialmente por su capacidad necrótica en algunos tumores, pero posteriormente, ganó protagonismo por las numerosas

funciones que ejerce sobre las respuestas inmunes (Maury, 1986; Cawthorn & Sethi, 2008).

El TNF- α es producido fundamentalmente por monocitos y macrófagos, en muchas ocasiones, en respuesta a antígenos bacterianos, tales como el lipopolisacárido (LPS), siendo responsable principal del shock séptico asociado a bacteriemias. También los macrófagos infiltrados en el tejido adiposo han demostrado ser una de sus fuentes productoras más importantes (Weisberg *et al.*, 2003), encontrándose entre sus principales estímulos, la necrosis-apoptosis adipocitaria acontecida en la obesidad, el hiperinsulinismo y la IL-10 (Cawthorn & Sethi, 2008). El TNF- α , además, puede ser producido por linfocitos T y B, NK, y fibroblastos. Esta citoquina, induce a su vez, la síntesis de diversas interleuquinas (IL-1 a IL-6), siendo la IL-6, como se ha comentado en el apartado anterior, uno de los reguladores prioritarios de la fase aguda de la inflamación, mediador central de un gran número de importantes patologías y situaciones entre las que cabe mencionar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que implica la producción hepática de distintos reactantes de fase aguda, entre los que se encuentra la proteína C reactiva (Palomo *et al.*, 2006).

El TNF- α , por otra parte, estimula la expresión de diversas moléculas de adhesión celular (Chudek J & Wiecek , 2006), de IL-8, IL-6, inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-I), y marcador quimioatractivo de los macrófagos de tipo 1 (MCP-1), por las células del endotelio vascular, lo que contribuye al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de los linfocitos T y B (Berg & Scherer, 2005).

También favorece el desarrollo y la progresión del proceso ateroscleroso inhibiendo la vasodilatación al reducir la producción de óxido nítrico (Ritchie & Connell, 2007), incrementando la apoptosis de las células endoteliales (Kralisch *et al.*, 2008), la síntesis adipocitaria de PAI-1 (Pandey *et al.*, 2003) y promoviendo la hiperplasia neointimal inducida por el estrés de bajo grado, esta última, junto a la IL-1 (Rectenwald *et al.*, 2000). Por otra parte, al aumentar la activación y adhesión plaquetarias, facilita la oclusión vascular, que a su vez, puede ser la causa de la necrosis tumoral, de la que procede su denominación. Así pues, la práctica totalidad de las publicaciones atribuyen al TNF- α , en conjunto, claros efectos proaterogénicos (Cawthorn & Sethi, 2008), lo que queda reforzado

además, por el hecho de que han podido objetivarse altas concentraciones en humanos obesos con reconocida disfunción endotelial, junto a elevaciones de PCR e IL-6 (Coppack, 2001). En general, su papel se considera clave en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, la diabetes de tipo II y el síndrome metabólico (Bruunsgaard, 2005).

En lo que respecta a la enfermedad cardiovascular, diversos autores sostienen que los niveles de TNF- α , pueden predecir el riesgo de infarto agudo de miocardio, especialmente en el sexo femenino, aunque su valor predictivo parece ser inferior que el de la IL-6, (Pai *et al.*, 2004; Smeeth *et al.*, 2004), la severidad de las arteriopatías periféricas, y la estenosis carotídea de causa aterosclerosa en sujetos de mediana edad (Skoog *et al.*, 2002).

Es ampliamente aceptado que el TNF- α ejerce efectos deletéreos sobre la función miocárdica en seres humanos al inducir un estado inotrópico negativo, y también es creciente la evidencia que implica a esta citoquina en la patogenia de la insuficiencia cardíaca. Se sabe que el corazón sano no produce TNF- α , pero sí el miocardio insuficiente, y está bien establecido que las concentraciones elevadas de TNF- α aparecen en la circulación de pacientes con insuficiencia cardíaca y que dichos niveles mantienen una correlación directa con la clase funcional en la que estos enfermos se encuentran; asimismo, existe una relación lineal como factor pronóstico. Estas concentraciones circulantes son las responsables de la disminución en la expresión de receptores miocárdicos de TNF- α observada en la insuficiencia cardíaca, y del incremento periférico de las proteínas fijadoras para el mismo, en un intento por parte del organismo de atenuar los efectos deletéreos del TNF- α , al incrementar el grado de anulación periférica y la reducción del campo de actuación en el órgano blanco (miocardio) (Deswal *et al.*, 2001; Heberto *et al.*, 2002).

El TNF- α se considera por lo tanto, una citoquina proinflamatoria, y se encuentra sobreexpresada en el tejido adiposo del sujeto obeso, en comparación con el tejido graso del individuo delgado (Aderka *et al.*, 1992b; Saghizadeh *et al.*, 1996), posiblemente debido a un mecanismo de hiperproducción unido a una reducción de su tasa de procesamiento (Xu *et al.*, 2002). Además, el adipocito subcutáneo ha mostrado una expresión de mRNA de TNF- α , 1,67 veces mayor, que la manifestada por el adipocito visceral, no obstante, la

producción de TNF- α por parte del tejido adiposo humano es relativamente baja en comparación con la de otros tipos celulares (Mohamed-Ali *et al.*, 1997; Hube *et al.*, 1999).

El TNF- α realiza su acción tras unirse a dos receptores de membrana (sTNFR): sTNFR1 (p60) y sTNFR2 (p80), que se localizan en diferentes células como neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos. La proteólisis de la parte extracelular de estos receptores generada cuando el TNF- α se une a ellos, permite cuantificar en sangre las fracciones solubles de los mismos, considerándose dichos niveles, indicadores muy sensibles de la activación del sistema del TNF- α (Aderka *et al.*, 1992b). Aunque se ha comprobado que el tejido adiposo no contribuye de forma significativa al TNF- α circulante, sí parece condicionar la concentración sanguínea de las fracciones solubles de sus receptores, que además, se encuentran sobreexpresados en los adipocitos de sujetos obesos (acorde con el aumento de producción de TNF- α en estos enfermos, anteriormente expuesto) y cuyos niveles, se relacionan de forma directa con el IMC y el ICC (Fernandez-Real *et al.*, 1998).

También el locus del gen del TNF- α , se cree que condiciona la distribución de la grasa corporal, ejerciendo sus efectos más relevantes sobre el pliegue cutáneo suprailíaco y el ICC en varones, y sobre el pliegue y la circunferencia del muslo en mujeres. Todo ello, se ha asociado con los efectos del TNF- α sobre la LPL y sus acciones regionales dependientes de género, y también, con sus efectos sobre la acción de la insulina (Pausova *et al.*, 2000).

El TNF- α , inhibe la LPL, y por lo tanto, la captación de ácidos grasos libres por parte de los hepatocitos, y promueve la lipogénesis, a través de la estimulación de la lipasa hormono-sensible (HSL), y de la inhibición del receptor de activación-proliferación peroxisomal- γ (PPAR- γ), que media la síntesis de triglicéridos (Ryden 2004). El TNF- α también disminuye la capacidad de reserva grasa del tejido adiposo al inhibir el reclutamiento y diferenciación de los adipocitos (Trayhurn *et al.*, 2008), regulando la apoptosis de estas células. Por otra parte, las situaciones de estrés oxidativo parecen incrementar la síntesis de TNF- α , que a su vez, estimularía las proteínas participantes del mismo proceso de estrés oxidativo del retículo sarcoplásmico e inhibiría los electrones de transporte de la cadena respiratoria, contribuyendo a una disfunción mitocondrial, cuyas

consecuencias serían la limitación de la β -oxidación de los ácidos grasos, favoreciendo con todo ello, la dislipemia (Dahlman *et al.*, 2006).

Esta citoquina, también ha demostrado incrementar las concentraciones de colesterol hasta en un 25 %, la actividad de la hidroxil-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa en ratones C57B1/6, así como inducir la maduración de un factor transcripcional (“sterol regulatory element binding protein-1”-SREBP-1) que juega un importante papel en la biosíntesis de colesterol en hepatocitos humanos. En cuanto a la relación de las concentraciones circulantes de receptores solubles de TNF- α , con las concentraciones de lípidos sanguíneos, parece ser que se asocian positivamente a los niveles de colesterol total y LDL-c (Wilund, 2007).

El TNF- α , en situación de infección/inflamación, incrementa la trigliceridemia mediante la estimulación de la producción de lipoproteínas VLDL, existiendo una relación directamente proporcional entre la concentración de sTNFR2, y la de triglicéridos totales, en sujetos sanos (Fernández-Real *et al.*, 1999).

El TNF- α se ha relacionado de manera directa con la insulinorresistencia en modelos animales (Way *et al.*, 2001), aunque en humanos aún no tiene una evidencia científica clara para algunos investigadores (Ofei *et al.*, 1996). No obstante, hay trabajos que han constatado una mejora en la sensibilidad a la insulina, mediante la neutralización de la acción del TNF- α (Sethi & Hotamisligil, 1999). Entre las posturas que defienden su acción sobre la resistencia a la insulina, que realmente son una mayoría, (Guilherme *et al.*, 2008; Wärnberg & Marcos A, 2008;), se ha propuesto que la acción de esta citoquina sobre la acción insulínica puede ser llevada a cabo a distintos niveles: inhibiendo la unión de la insulina a su receptor, alterando la fosforilación y la actividad de la tirosinquinasa, disminuyendo la translocación de GLUT4 a la superficie celular (Barnett, 2008), o antagonizando los efectos a la adiponectina, una hormona insulín-sensibilizante que también posee efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos (Gualillo, 2007; Tilg & Moschen, 2008).

Estudios realizados en humanos, evaluando los efectos de la delección selectiva del gen que codifica el TNF- α , sobre la acción de la insulina, mostraron que aquellos sujetos que poseían un polimorfismo en la posición -308 del promotor del TNF- α , presentaban un

incremento de la masa grasa y de la leptina circulante, así como un incremento de la resistencia a la insulina. En individuos no obesos con polimorfismo del TNF- α en posición -863 (C/A), la sensibilidad a la insulina se encontraba incrementada, y los niveles de triglicéridos plasmáticos disminuidos (Hotamisligil *et al.*, 1993; Fernández-Real *et al.*, 1997; Uysal *et al.*, 1997; Fernández-Real & Ricart, 2003).

Por otra parte, la delección en el sTNFR2, en modelos animales, parece ser que dificulta la ganancia de peso e incrementa la sensibilidad a la insulina (valorada mediante una disminución de sus niveles circulantes). En humanos, la mutación del gen de este receptor, también se ha asociado con la obesidad, con las concentraciones de leptina, y con la insulinoresistencia en sujetos no diabéticos (Fernández-Real & Ricart, 2003).

Además, el TNF- α parece relacionarse con la fisiopatología de la hipertensión arterial ligada a la obesidad, a través de un incremento en la producción de endotelina-1 y de angiotensinógeno. En humanos, el locus del gen del TNF- α , también podría relacionarse con la hipertensión arterial y la disfunción endotelial asociadas a la insulinoresistencia, y con la tensión arterial sistólica en sujetos con un incremento del componente adiposo corporal (Pausova, 2000).

La relación entre sTNFR2/sTNFR1, también se ha relacionado de manera directa con la presión arterial sistólica y diastólica. Incluso, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se han objetivado descensos de esta ratio, tras disminuir las cifras de presión arterial mediante un programa de ejercicio físico (Fernández-Real & Ricart, 2003).

C.4. Interleuquina 1 (IL-1) y el Antagonista de su Receptor (IL-1ra)

La interleuquina-1 (IL-1) es una citocina producida por múltiples estirpes celulares, pero fundamentalmente por monocitos, y macrófagos activados, aunque también por células endoteliales y dentríticas. Se produce en grandes cantidades como respuesta a infecciones o cualquier tipo de lesión o estrés, siendo estimulada por el TNF α . Se considera un mediador de gran protagonismo en la respuesta inflamatoria, ocasionando fiebre, neutrofilia y un aumento en la producción de proteínas de fase aguda (*Fig.I.7.*):

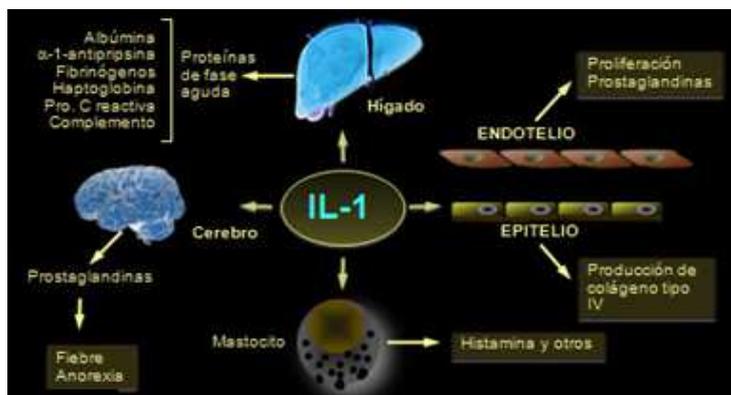


Figura I.7.: Acciones de la IL-1 sobre diferentes órganos. En el cerebro, disrregula la temperatura corporal, en el hígado, induce proteínas de fase aguda y sobre mastocitos, promueve la liberación de histamina y otros mediadores de inflamación. Modificada de Suárez et al.(2009)

Se han descrito dos formas biológicamente activas IL-1 (Dinarello, 1996):

- IL-1 α (o IL-1a). De predominio intracelular y efectos principalente paracrinosis, esto es, en el entorno de la célula secretora, siendo por ello, mediador de procesos inflamatorios locales.
- IL-1 β (o IL-1b). Se encuentra predominantemente en circulación.

Ambas, IL-1 α e IL-1 β , son fragmentos de 17 kDa originados a partir de proteínas precursoras inactivas, de unos 30 kDa, llamadas pro-IL-1 α y pro-IL-1 β .

La IL-1 α y la IL-1 β se unen a dos tipos diferentes de receptores, el IL1RI (con mayor afinidad por la IL-1 α) y el IL1RII (al que se une preferentemente la IL-1 β) (Dinarello & Wolff, 1993). El receptor I de IL-1 se encuentra en linfocitos T, fibroblastos, células endoteliales y hepatocitos. Por su parte, el receptor II se localiza fundamentalmente en linfocitos B, neutrófilos y células de la médula ósea. Sin embargo, es probable que algunas células expresen ambos tipos de receptores. Sólo el receptor de tipo I (IL-1RI) tiene penetración citoplasmática y es capaz de transmitir la señal intracelular. El receptor de tipo II (IL-1 RII) no tiene dominio citoplasmático y carece de estas acciones transmisoras.

La activación del IL-1RI por las IL-1 en las células del endotelio vascular produce un aumento en la expresión de moléculas de adhesión e inicia o incrementa la infiltración de linfocitos y monocitos hacia los tejidos inflamados. La IL-1 también aumenta la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y monocitos. Otros efectos proinflamatorios de la IL-1 incluyen la activación de las células T y la producción de prostaglandinas y metaloproteasas de la matriz, por los macrófagos y fibroblastos (Fragoso-Lona *et al.*, 2009).

La actividad biológica de las IL-1 está estrechamente regulada. Se conocen tres inhibidores biológicos: los anticuerpos anti-IL-1, el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra) y los receptores solubles de la IL-1 (sIL-1RI y sIL-1RII). El antagonista natural del receptor de la IL-1 (IL-1Ra) se liga al receptor tipo I, produciendo un mecanismo inhibitorio de la actividad de la IL-1 (Fragoso-Lona *et al.*, 2009).

La IL-1 tiene acciones estimuladoras, así como inhibitorias, sobre diversos tipos celulares e incluso promueve la apoptosis de otras. Entre sus funciones principales se encuentran las que se relacionan a continuación (Granowitz *et al.*, 1992):

- Efectos proinflamatorios producto de la liberación de histamina por mastocitos, causando vasodilatación y los signos de inflamación localizada.
- Posee actividad quimotáctica sobre los granulocitos.
- Es un pirógeno endógeno, induciendo fiebre a través de la producción de prostaglandinas.
- Junto con IL-6 causa elevación de las proteínas hepáticas de fase aguda (como fibrinógeno y proteína C reactiva).
- Actúa sobre el sistema nervioso central produciendo sueño y anorexia.
- Estimula la liberación de hormonas hipofisarias.
- Incrementa el número de células precursoras de la médula ósea.
- Promueve la expresión de los genes que la producen, así como de la síntesis de las prostaglandinas, leucotrienos, interleucina-8 y de ciertos protooncogenes como c-fos y c-jun.
- Está involucrada en la inflamación que ocurre en la pared vascular durante la aterogénesis mediante la activación de monocitos y la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, además de otras citocinas, quimiocinas y

factores de crecimiento que estimulan la proliferación de células del músculo liso. De esta manera, la IL-1 puede participar en la aterogénesis mediante la proliferación de células del músculo liso (Libby *et al.*, 1986) y la actividad procoagulante de las células endoteliales (Bevilacqua *et al.*, 1984). Aunque el papel de la IL-1 parece ser muy importante en la aterogénesis, no se sabe con certeza si es un marcador independiente o asociado a eventos cardiovasculares, o sólo es una molécula que se produce por otros estímulos inmunológicos de la afección. También se ha observado que puede afectar al metabolismo de los lípidos.

- Finalmente, se ha demostrado que la IL-1 tiene un papel importante en la patogénesis de la enfermedad arterial coronaria, al detectarse aumentos en la síntesis de esta citoquina en las placas ateromatosas, además de concentraciones elevadas de IL- β en suero de pacientes coronarios (Hasdai *et al.*, 1996).

D. Componente Celular Inmune y Riesgo Cardiovascular

Numerosas investigaciones han venido demostrando desde hace muchos años que, el recuento total de leucocitos circulantes, es un indicador de riesgo independiente tanto de enfermedad arterial coronaria como de morbi-mortalidad cardiovascular global (Gillum *et al.*, 2005; Horne *et al.*, 2005). No obstante, a pesar de la facilidad y rapidez de la cuantificación sanguínea de células blancas, su carácter altamente inespecífico, limita su utilización habitual en la estimación del riesgo cardiovascular, y por otra parte, el valor predictivo cardíaco y vascular que poseen estos niveles celulares en sujetos asintomáticos, tampoco ha sido muy bien definido.

También existe una gran controversia sobre la especificidad pronóstica de las distintas subpoblaciones leucocitarias, pero en general, parece que una mayoría de autores relacionan la serie neutrofilica con episodios mortales, y en menor medida con la morbilidad cardiovascular (Gillum *et al.*, 2005; Margolis *et al.*, 2005). En cuanto a los monocitos, se considera que son el subtipo celular que mantiene una relación más fuerte con las estimaciones de riesgo a partir de los métodos clásicos (sobre todo *Framingham* y

SCORE) y sus factores predisponentes (Waterhouse *et al.*, 2008). Las publicaciones que en este sentido han evaluado a los linfocitos, son probablemente las más discrepantes, al encontrar en general, una asociación más débil entre estas células y el riesgo de enfermar por dichas patologías. Algunos estudios indican que la relación de los linfocitos con el riesgo coronario (fatal o no), es inversa (Horne *et al.*, 2005; Rudiger *et al.*, 2006).

2.1.4.3. Condición Física, Riesgo Cardiovascular (RCV) y de Enfermedades Crónicas no Transmisibles (ECNT), y Estado Inflamatorio de Bajo Grado

Hoy día, no existen dudas de que el sedentarismo, constituye un importante factor de riesgo cardiovascular y de mortalidad por todas las causas, y que además, su papel en la enfermedad, lo desempeña tanto de manera independiente como a través de su efecto predisponente de situaciones de riesgo para la salud, como son la obesidad, la hipertensión arterial, y la diabetes, entre otras (Nocon *et al.*, 2008; Löllgen *et al.*, 2009).

Pese a las sólidas muestras científicas que desde hace años vienen justificando las graves repercusiones que una vida físicamente sedentaria, tiene sobre la salud, incompresiblemente, los métodos de valoración del riesgo cardiovascular, siguen prescindiendo hoy día, de la consideración de parámetros de condición física para realizar las estimaciones y aplicar las correspondientes medidas interventivas. Con el objetivo de reforzar esa importante asociación sedentarismo-riesgo, se ha realizado una revisión sobre diversos aspectos de la condición física, y las evidencias experimentales que justifican su vinculación a las probabilidades de enfermar y/o morir tanto por causas cardiovasculares como por cualquier causa (Nocon *et al.*, 2008; Löllgen *et al.*, 2009).

A. Condición Anatómica: Obesidad, Indicadores Antropométricos de Adiposidad en el RCV y de ECNT

Hoy día, la obesidad constituye uno de los mayores retos a los que se enfrenta la salud pública a nivel mundial. Los datos de la última encuesta realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), reflejan cifras verdaderamente desalentadoras: unos 1.000 millones de adultos presentan sobrepeso, y casi 500 millones alcanzan el grado de obesidad (Finucane *et al.*, 2011).

Según la Encuesta Europea de Salud realizada en 2009, unos 6 millones de españoles mayores de 18 años (17,1%) tienen problemas de obesidad, casi un 2% más que en el 2006 (15,6%) y un 36,7 %, sobrepeso. Esta situación es más frecuente en el caso de los varones (18,6% con obesidad y 44,2% con sobrepeso) que en el de las mujeres (15,6% y 29,2 respectivamente) y aumenta con la edad para ambos sexos, ya que, entre las personas con 65 años o más, el 24 % presenta obesidad, y el 43% tiene sobrepeso (Instituto Nacional de Estadística (INEbase). Encuesta Europea de Salud en España, 2009).

La obesidad constituye la sexta causa de mortalidad en el mundo y su presencia en sujetos de 40 años ocasiona una pérdida de 7 años potenciales de vida (Haslam & James, 2005). Esta patología, está provocando en España, cerca de 30.000 muertes prematuras al año, y unos costes económicos próximos a los 2.500 millones de euros anuales, que representan aproximadamente, un 7 % del gasto sanitario total (Benach *et al.*, 2004).

El concepto de obesidad como mero problema estético fue abandonado hace ya algunos años, y en los momentos actuales, se considera una enfermedad crónica de etiología multifactorial, y de enorme trascendencia sociosanitaria y económica, tanto por sus temibles complicaciones, como por su elevada prevalencia mundial.

La obesidad, se caracteriza por un exceso de adiposidad que comporta un efecto deletéreo sobre la salud, y su definición estricta, se refiere a la existencia de un exceso acumulado de grasa corporal, que se presenta como resultado de un balance positivo sostenido de energía, originado a su vez, por un desequilibrio permanente entre la ingesta alimenticia y el gasto energético (Martínez *et al.*, 2006).

Hoy día, no existen dudas de que, en el mundo occidental, la disminución de la actividad física ligada a condicionantes como son las ocupaciones laborales sedentarias, la difusión de la tecnología doméstica, la utilización de medios de transporte motorizados y el aumento de los patrones de ocio pasivo, unidos todos ellos al aumento de la ingesta de alimentos con elevada densidad calórica, y a determinados factores genéticos, constituyen los principales factores que intervienen en la ganancia de peso graso, y en el incremento del riesgo cardiometabólico. Por ello, la elevación del gasto energético a través de la actividad física, se considera uno de los objetivos prioritarios frente a esta enfermedad, con fines tanto preventivos como terapéuticos (Berthoud, 2003; De Teresa y Vargas, 2005b).

Aunque la existencia de un vínculo entre obesidad y enfermedad cardiovascular parece claro, sus mecanismos de conexión son muy complejos; algunos especialistas en la materia, creen que se trata de una relación indirecta mediada por otras patologías asociadas (diabetes, hipertensión y dislipemia) (Shulte *et al.*, 1999), y otros, por el contrario, opinan que la obesidad, es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (D'Agostino *et al.*, 2008).

Debido a esta limitación y en aras de poner de manifiesto este incremento del riesgo de enfermar que confiere el exceso de adiposidad, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) planteó hace años, una clasificación que estratificaba la probabilidad de enfermar según la distribución del tejido adiposo y otra serie de condiciones asociadas o comorbilidades (Salas-Salvadó *et al.*, 2007).

En cuanto a la relación que existe entre la obesidad y las metabopatías, se ha podido demostrar que, la distribución de depósitos grasos juega un papel más importante incluso, que el exceso de adiposidad general, aceptándose que los riesgos metabólicos derivados de esta patología, se encuentran más íntimamente ligados a la distribución central de la grasa, que a su acúmulo glúteofemoral. En este sentido, diversos estudios longitudinales realizados a grupos amplios de población, han confirmado que la acumulación grasa de predominio troncular, supone un incremento importante tanto de morbilidad por su asociación con enfermedades que afectan a la mayoría de los sistemas del organismo (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes tipo 2, enfermedad coronaria, infarto cerebral, patología biliar, osteoartropatía y ciertos tipos de cáncer), como de mortalidad por enfermedad cardiovascular (Moreno *et al.*, 2005). Por el contrario, la

adiposidad corporal total, la subcutánea o el índice de masa corporal (IMC), no han evidenciado tal efecto predictor, al menos de una manera tan ostensible. No obstante, existe una gran discrepancia a este último respecto, ya que por ejemplo, los resultados del Framingham Heart Study, llevado a cabo con una cohorte de más de cinco mil sujetos, señalaron al IMC como mejor marcador que el índice cintura cadera, en la predicción de incidencia y mortalidad para la enfermedad cardiaca coronaria (Kim *et al.*, 2000).

Aunque el IMC, parece ser un indicador bastante impreciso, en la evaluación del exceso de grasa corporal, durante muchos años y aún en la actualidad, se sigue utilizando de manera muy habitual en la práctica clínica diaria, e incluso, en estudios científicos-epidemiológicos, probablemente por considerarse un parámetro objetivo, por la rapidez de su medición y por facilitar las comparaciones entre la mayor parte de las investigaciones desarrolladas en esta línea, que lo han venido incluyendo clásicamente, entre las variables de estudio. De hecho, los mismos Comités Internacionales de Expertos y los Consensos de la SEEDO elaborados en 1995 y 2000, recomiendan el empleo de datos antropométricos para la clasificación corporal individual y colectiva, basándose en el IMC como indicador de adiposidad corporal en la población adulta entre 20 y 70 años (Aranceta *et al.*, 2003).

Aunque no existe un criterio uniforme para delimitar los intervalos de normopeso y sobrepeso-obesidad a partir de los valores del IMC, se tiende a aceptar como punto de corte para la clasificación de obesidad, cifras por encima de 30, aunque también se han definido como valores superiores al percentil 85 de la distribución de referencia (Benach *et al.*, 2004). En las tablas que se muestran a continuación, se exponen los criterios clasificatorios de sobrepeso y obesidad en base al IMC, establecidos por la OMS (Tabla I.11.) y SEEDO 2000 (Tabla I.12.) respectivamente (Aranceta *et al.*; 2003)

Criterios para definir la obesidad en grados según el IMC (OMS)	
Valores límites del IMC	
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad grado I	30-34,9
Obesidad grado II	35-39,9
Obesidad grado III	> 40

IMC: índice de masa corporal.

Tabla I.11.: Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definitorios de sobrepeso y obesidad en grados, según el índice de masa corporal (IMC). Modificada de Aranceta *et al.* (2003).

Clasificación del sobrepeso y obesidad según el IMC (SEEDO 2000)	
Valores límites del IMC	
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad tipo I	30-34,9
Obesidad tipo II	35-39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	> 50

IMC: índice de masa corporal.

Tabla I.12.: Criterios de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) definatorios de sobrepeso y obesidad en grados, según el índice de masa corporal (IMC). Modificada de Aranceta et al. (2003).

Con la finalidad de aproximarse a la valoración del patrón de distribución de grasa corporal, dada su relación con el riesgo cardiovascular, se vienen utilizando también los índices cintura-cadera (ICC) y cintura-muslo. El primero se acepta como un indicador orientativo de obesidad central (abdominal o androide) y aunque no están claramente definidos los valores a partir de los cuales existe un aumento significativo de riesgo cardiovascular, se han propuesto como cifras delimitadoras de dicho riesgo, las situadas por encima de 100 cm en varones y entre 85 y 90 cm en mujeres de poblaciones caucásicas (según OMS Y SEEDO respectivamente). También se ha sugerido que valores superiores al percentil 90 suponen un riesgo muy elevado para la salud. Algunos autores sugieren la medición única de la circunferencia de la cintura para estimar dicho riesgo, dada su buena correlación con la acumulación de grasa perivisceral (Salas-Salvadó *et al.*, 2007; Alberti *et al.*, 2009), y otros, han propuesto la medición del diámetro sagital, con los mismos fines (Aranceta, *et al.*, 2003). Estos datos, quedan resumidos en la *Tabla I.13.* que se muestra a continuación:

Valores de riesgo según la distribución de la grasa corporal (datos antropométricos)		
Criterio	Valores límite	
	Varones	Mujeres
Índice cintura-cadera (SEEDO)	> 1	> 0,90
(OMS)	> 1	> 0,85
Circunferencia de la cintura (SEEDO)	> 95 cm	> 82 cm valores de riesgo
	> 102 cm	> 90 cm riesgo elevado
National Institutes of Health (NIH)	> 102 cm	> 88 cm valores de riesgo
Diámetro sagital	> 25 cm	Valores de riesgo

Tabla 1.13.: Valores límite de riesgo para varones y mujeres, establecidos en base a la determinaciones antropométricas teniendo en cuenta distribución de la grasa corporal, según criterios de diversas instituciones especializadas en la materia. Modificada de Aranceta et al. (2003)

En cuanto al cociente cintura-muslo, se han establecido las cifras de corte en cuanto al límite de riesgo, en 1,6 para el varón y 1,4 para la mujer. No obstante, el ICC parece haber adquirido mayor peso científico en los últimos años respecto al anterior. E incluso, la circunferencia de cintura expresada en valores absolutos, ha sido recomendada en los últimos años junto al IMC, en la valoración del riesgo cardiovascular, según un reciente consenso de la SEEDO (Salas-Salvadó *et al.*, 2007).

Otras técnicas más precisas pero de mayor complejidad de determinación, son la medición de pliegues cutáneos, perímetros y diámetros corporales según protocolos cineantropométricos estandarizados, que permiten una valoración bastante aproximada de los diferentes compartimentos corporales (compartimento graso, magro y óseo), siempre y cuando sean realizadas por personal entrenado. Por otra parte, la impedanciometría multifrecuencia, posee también un interés complementario en la estimación de la composición corporal y el grado de adiposidad.

El tejido adiposo, que hasta hace poco tiempo se había considerado un tejido de reserva, inerte, y en algunos casos de soporte, hoy día, se sabe que es una estructura metabólicamente activa, un auténtico órgano endocrino, capaz de integrar estímulos aferentes de muy diversa índole, y de generar señales de corto (autocrinas, paracrinas) y de largo alcance (endocrinas), que informan al resto del organismo (Hotamisligil *et al.*, 1995; Kern *et al.*, 1995).

Toda esta comunicación, se hace posible gracias a la producción de biomoléculas que asumen un importante papel como moduladores del metabolismo, especialmente hidrocarbonado y lipídico, aunque también intervienen en muchas reacciones inflamatorio-inmunológicas y en otros procesos tan aparentemente diferentes, como son el control de la presión arterial, y la densidad mineral ósea. Pero además, el ambiente proinflamatorio y protrombótico generado por estas biomoléculas, contribuye a incrementar consecuentemente, el riesgo cardiovascular. Así pues, este complejo sistema adipocitario de recepción, integración y secreción de factores y hormonas, ha permitido el conocimiento de nuevas alteraciones sindrómicas, favoreciendo asimismo, una mayor aproximación a muchos de los mecanismos implicados en el tandem obesidad-complicaciones cardiometabólicas (Issemann, 1990).

Haciendo uso del nuevo concepto de tejido adiposo como “órgano biológicamente activo”, la obesidad, se considera un trastorno asociado a un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que es posible objetivar a través de elevadas concentraciones séricas de un gran número de marcadores inflamatorios. Además, la fracción vascular estromal de los adipocitos, se cree que podría desempeñar funciones de inmunidad inmediata, al expresar determinadas citoquinas proinflamatorias (De Teresa y Vargas, 2005b). Aunque se han propuesto numerosos y complejos mecanismos, algunos de ellos no muy claros, para intentar explicar la regulación de señales entre adipocitos y células del sistema inmune, todos ellos parecen coincidir en la participación activa de estas citoquinas implicadas en el proceso inflamatorio.

Puesto que la descripción de estos complejos mecanismos de actuación de las numerosas biomoléculas que hasta ahora han sido relacionadas con el tejido adipocitario, excede los objetivos del presente trabajo, se centrará la atención en aquellas que, en base a evidencias experimentales, han demostrado guardar una relación más estrecha con el riesgo cardiovascular, y que además, forman parte de la respuesta de fase aguda al ejercicio físico, unas razones que han motivado su inclusión como variables de estudio de esta investigación. Ya en el anterior apartado (2.1.4.2.) se abordaron de manera más extensa las características funcionales y estructurales de algunas de estas moléculas a las que se hace referencia: la interleuquina (IL) 6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y su receptor soluble de tipo II. Además de estas, cabe mencionar a la IL-18, otra citoquina proinflamatoria que ha sido relacionada con la génesis de la obesidad, y con las

interleuquinas anteriormente citadas, estimulando la producción de TNF- α que, a su vez, incrementaría la producción de IL-6 y de proteína C reactiva (Espósito *et al.*, 2002; Escobar-Morreale *et al.*, 2004).

También el descubrimiento de la proteína C reactiva como molécula inflamatoria implicada en la etiopatogenia de la obesidad aporta nuevas claves a las líneas de investigación que relacionan inflamación, resistencia a la insulina, obesidad y riesgo cardiovascular y podría suponer una nueva vía de intervención en el tratamiento de la enfermedad.

Otras moléculas que han sido consistentemente relacionadas con la génesis de la obesidad, son el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-I), cuyo efecto procoagulante, favorece la aterogénesis e incrementa considerablemente el riesgo cardiovascular. Las personas obesas, parecen mostrar un incremento en la secreción de PAI-I procedente de los adipocitos, vinculándose estrechamente con la insulinemia y la hipertrigliceridemia, con el IMC y con el acúmulo de grasa visceral (Alessi *et al.*, 1997). Entre los principales estímulos *in vitro* de PAI-1, se encuentran el TGF- β en primer lugar, el TNF- α en segundo, y la insulina en tercer lugar (Samad *et al.*, 1997).

Se ha demostrado también, que los elevados niveles de citoquinas proinflamatorias, y muy especialmente los de TNF- α , coexisten con una reducción en los niveles de adipopectina, una proteína sintetizada y secretada por el tejido adiposo, a la que se le han atribuido efectos antiaterogénicos, antiinflamatorios y antidiabéticos; de lo que puede deducirse, las consecuencias negativas de una disminución de la misma, para la salud.

La resistina es una proteína específica del adipocito, sintetizada en cantidades proporcionales a la magnitud de las reservas grasas, que se ha asociado a insulinorresistencia. Se ha descrito como un factor importante en la regulación de la homeostasis energética del organismo, puesto que es capaz de inhibir la ingesta, estimular el gasto energético y regular otros procesos metabólicos periféricos implicados en el control de la expansión de la grasa corporal (secreción de insulina, lipólisis, transporte de glucosa). No obstante, esta hormona es considerada también como una sustancia pleiotrópica, involucrada en procesos de fertilidad, inflamación y angiogénesis, entre otros. Si bien estas acciones han estado bien delimitadas en algunos modelos animales de

obesidad, el papel que desempeña la leptina en el ser humano es menos claro (Bulló, 2002).

B. Condición Muscular en el RCV y de ECNT

Durante mucho tiempo los profesionales de la actividad física han estado abocados a la tarea de mejorar el perfil muscular, con la pretensión de optimizar las diferentes capacidades físicas, es decir, con el objetivo prioritario de cualificar el rendimiento en cualquiera de sus formas, sea deportivo o no. Sin embargo, a pesar de las sólidas evidencias científicas, pocas veces se han llegado a dimensionar desde el punto de vista práctico, las implicaciones que posee el buen estado del componente muscular para la salud.

Afortunadamente, desde hace unos años, el tejido muscular viene siendo analizado desde otras perspectivas, al haber demostrado de una forma clara, su intervención en un gran número de funciones biológicas, hasta el momento, insospechadas. Esta nueva visión, junto a los datos experimentales de su participación directa o indirecta en los mecanismos etiopatogénicos de diversas enfermedades, ha motivado que cada vez se ponga más énfasis tanto en la cuantificación de este compartimento corporal como en sus posibilidades de mejora.

La espiral descendente reducción de masa muscular esquelética-pérdida de fuerza-deterioro de la funcionalidad, fue descrito hace más de dos décadas, y recogido en la literatura por Irwin Rosenberg (1989; 1997) bajo un concepto denominado sarcopenia (del griego *sarx* o carne, y *penia* o pérdida), término que aunque fue utilizado en sus inicios para referirse solamente al descenso de la masa muscular, posteriormente, con el paso de los años, ha ido ampliando sus matices. Hoy día, se acepta que es un síndrome caracterizado por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y la fuerza, con riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad (Goodpaster *et al.*, 2006; Delmonico *et al.*, 2007).

Desde que se propuso el término de sarcopenia hace más de dos décadas, la comunidad científica ha venido demandando persistentemente, un cambio conceptual, argumentando el carácter excesivamente restringido de la definición inicial, al relacionarse de manera casi exclusiva con la masa muscular. Por ello, el Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia, finalmente enunció en el año 2009, la recomendación de utilizar la presencia de una masa muscular baja y una función muscular deficiente (fuerza o rendimiento) para diagnosticar esta entidad (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010). Así pues, hoy día, parece existir un acuerdo diagnóstico, que requiere la confirmación del primer criterio, así como la asociación de al menos uno de los dos siguientes. La inclusión de dos criterios se fundamenta en los siguientes hechos fundamentales: por una parte, que la fuerza muscular no depende exclusivamente de la masa muscular y por otra, que la relación entre fuerza y masa no es lineal (Janssen *et al.*, 2004; Goodpaster *et al.*, 2006). Por este motivo, algunos autores sostienen que el término dinapenia resulta más idóneo para describir la pérdida de fuerza y función muscular asociada a la edad (Clark & Manini, 2008). Sin embargo, hasta el momento actual, se sigue manteniendo el concepto de sarcopenia por tratarse de un término ampliamente reconocido, y por considerarse que su sustitución podría acrecentar incluso, el grado de confusión y la polémica terminológica.

Por lo tanto, en la sarcopenia, la reducción de la masa muscular, suele coexistir con una degeneración neuronal, agravando de esta forma, el deterioro funcional ligado al déficit del compartimento magro, disminuyendo la producción de fuerza máxima, y reduciendo la velocidad refleja. Todo ello, dificulta en mayor o menor medida, la realización de tareas de la vida cotidiana (Hakkinen, 1995), afecta negativamente a los movimientos reflejos protectores, elevando el riesgo de sufrir caídas (Vadervoort & Hayes 1989) y fracturas óseas, contribuyendo en definitiva, al aumento del grado de discapacidad (Basseley *et al.*, 1992), además de influir de manera significativa en el deterioro de otras variables tan importantes como el consumo máximo de oxígeno (VO₂máx), un indicador fidedigno de salud cardiorrespiratoria (Fleg *et al.*, 1998). En verdad, la sarcopenia favorece en último término, el aumento del riesgo de morbi-mortalidad del sujeto.

Hasta hace muy poco tiempo, la sarcopenia, se había venido considerando como un problema que afectaba casi exclusivamente a sujetos de edad avanzada, la valoración de la pérdida de masa muscular en personas jóvenes o de mediana edad, no se había estimado un proceso de gran interés, cuando la realidad es que la reducción de la masa magra,

comienza a producirse ya a partir de los 20 - 30 años, siendo dicha pérdida tanto más precoz y más rápida, cuanto peor es la condición física del sujeto. Incluso, se ha demostrado que aunque muchos de los cambios ligados al proceso de envejecimiento influyen en el deterioro del componente muscular (la disminución de la producción de la hormona de crecimiento, los bajos niveles de hormonas sexuales (sobre todo andrógenos), el incremento de masa grasa, la resistencia a la insulina, el aumento de la producción de citoquinas, y el contenido inadecuado de proteínas de la dieta, que parecen tener su origen en el aumento del estrés oxidativo en etapas avanzadas de la vida), gran parte de estas modificaciones, son realmente, la consecuencia clara de una falta de ejercicio físico (Evans & Campbell, 1993).

Es importante señalar también que, la frecuente asociación y permanencia sostenida de sedentarismo, deterioro de la función muscular, y obesidad, no es fortuita, sino que responde a la confluencia de multitud de procesos biológicos, estrechamente interconectados entre sí, que pueden ser abordados desde perspectivas muy diversas, siendo una de ellas la termodinámica. Desde este punto de vista, se acepta que la disminución de la masa muscular, contribuye notablemente a la reducción del metabolismo basal, al encontrarse este, directamente relacionado con el tejido magro (algunos estudios han llegado a cuantificar este consumo energético basal del tejido muscular en unas 40 cal/kg, frente a 5 cal/kg del tejido adiposo) (Rodríguez, 2003). Esta disminución del metabolismo basal, que se traduce en una menor demanda energética, unida a una reducción del gasto por actividad física, e incluso, a un mantenimiento o incremento de la ingesta calórica, condiciona un balance energético positivo, causante de la hipertrofia de los adipocitos, hasta un punto en el cual, podría generarse también la división celular de los mismos (hiperplasia), por la activación de una enzima específica (lipoproteinlipasa), considerándose la hiperplasia, la forma de depósito en el organismo. Si el balance positivo de energía revierte, las células grasas pueden perder volumen, pero ya no sería posible su reducción en número; y este, se cree que podría ser uno de los mecanismos de perpetuación de la obesidad.

Pero además de la clara la importancia de la prevención del deterioro muscular en la disminución el riesgo de discapacidad, en la optimización del metabolismo basal con todas las implicaciones positivas que ello conlleva sobre la densidad mineral ósea, la sensibilidad a la insulina, el mantenimiento de la capacidad aeróbica y la salud

cardiovascular en general, estudios científicos consistentes, han podido demostrar que tanto en sujetos sanos de mediana edad, como en ancianos, la fuerza de prensión manual, que es considerada un indicador representativo de la fuerza muscular total (Innes, 1999; Bohannon, 2001) constituye por sí misma, un potente predictor de muerte (existiendo una relación inversa entre el nivel de fuerza y el riesgo de muerte) tanto por causas cardiovasculares como por cualquier causa, en ambos grupos de género, aún después de ajustar los resultados por otros factores de riesgo (Rantanen *et al.*, 2003; Metter *et al.*, 2004; Gale *et al.*, 2007). Incluso, diversas investigaciones han puesto de manifiesto que la relación entre fuerza muscular y mortalidad, es independiente de la actividad física realizada y de la masa muscular (Rantanen *et al.*, 2000; Metter *et al.*, 2002).

Aunque hasta el momento, la mayoría de los trabajos desarrollados en esta línea se han centrado en la determinación de la fuerza muscular en miembros superiores, por su ya referida validez como indicador representativo de la fuerza muscular total, también se han encontrado estudios que relacionan de manera específica fuerza de miembros inferiores con el riesgo cardiovascular. En este sentido, autores como Fujita *et al.* (1995), hace ya más de dos décadas, no sólo valoraron la fuerza de prensión manual mediante dinamometría, sino también la fuerza de miembros inferiores a través de diferentes test: sentadillas, prueba de salto vertical y saltos laterales, encontrando el mayor riesgo relativo de muerte por enfermedad cardiovascular (RR=5,1), en los sujetos con valores más bajos obtenidos en la prueba de salto vertical. Otros muchos estudios posteriores, han concluido de manera semejante a Fujita (Ortega *et al.*, 2005).

Continuando con la asociación sarcopenia-fuerza muscular- riesgo cardiovascular y de mortalidad por todas las causas, hoy día se puede afirmar en base a las sólidas evidencias experimentales publicadas a largo de los últimos años que, en la secuencia lógica de eventos etiopatogénicos que interconectan todos estos procesos, el bajo nivel de condición física, y los mecanismos inflamatorios, constituyen los factores iniciadores, promotores y perpetuadores elementales de este complejo engranaje. Son también numerosas las investigaciones que relacionan directamente la sarcopenia con el estado inflamatorio crónico de bajo grado, justificando con ello, no solamente el riesgo cardiovascular, sino todo el espectro de comorbilidad asociada al proceso sarcopénico (Roubenoff, 2003a).

Parece ser que la inflamación crónica de bajo grado, es capaz de modificar la composición corporal y el metabolismo de muy diversas formas, aunque en líneas generales, la tendencia es hacia una situación hipercatabólica, que implica una pérdida proteica global que termina afectando al tejido muscular, y una ganancia de tejido graso. Entre la amplia gama de efectos que de ello derivan, se incluye la activación prefente de las vías anaeróbicas de obtención de energía necesaria para el movimiento, la sobreactivación de respuestas neuroendocrinas y cardiocirculatorias que aumentan el riesgo durante la práctica del ejercicio (incrementando los niveles de catecolaminas, de renina y de cortisol, la presión arterial y la demanda de oxígeno miocárdica), y toda una secuencia de eventos encadenados, que terminan afectando a la práctica totalidad de sistemas corporales, con graves repercusiones sobre la salud (Ferrucci *et al.*, 2002; Roubenoff, 2003a).

Aunque hoy día se sabe que el papel que desempeña la inflamación en la sarcopenia y los procesos que la acompañan es clave, la contribución precisa de cada una de las moléculas inflamatorias que se han descrito implicadas, aún es difusa en determinados aspectos (Roubenoff, 2003a) (*Figuras I.8.*). Diversas líneas de investigación, han indicado que las citoquinas, intervienen en distintas funciones fisiológicas de las células musculares esqueléticas, incluyendo los procesos anabólicos, catabólicos, y la muerte celular programada. Además, algunas de estas moléculas como la IL-1, IL-6, TNF- α , y el IF- γ , también se encuentran involucradas en el turnover proteico del miocito, y específicamente, en la patogénesis de situaciones hipercatabólicas musculares (Spate & Schulze, 2004), pudiendo deteriorar la contractilidad muscular, independientemente de los cambios en el contenido proteico de las células (Zoico & Roubenoff, 2002).

El TNF- α se ha relacionado inversamente con la síntesis proteína muscular (Greiwe *et al.*, 2001). Bruunsgaard *et al.* (2004) constataron en una investigación llevada a cabo con personas de edad avanzada, que el entrenamiento físico era capaz de inducir una menor activación de TNF- α , y que la ganancia de fuerza muscular tras un programa de entrenamiento se encontraba limitada por el estado mantenido de inflamación sistémica que presentaba este grupo de estudio, concordante con los también más elevados niveles de esta citoquina.

El papel de la IL-6 en la sarcopenia es más controvertido. Los estudios epidemiológicos han venido informando hasta épocas recientes, de que la IL-6 estaba claramente asociada a la discapacidad funcional y a la pérdida de masa muscular, pero los estudios experimentales no han sido capaces de vincularla de una manera consistente a la sarcopenia (Roubenoff, 2003a; Krabbe *et al.*, 2004). En humanos, las investigaciones han demostrado que la inflamación crónica afecta la fuerza muscular en las personas mayores (Barbieri, 2003) mientras que los niveles plasmáticos de factor de crecimiento 1 Insulina-like y los de IL-6, han sido relacionados sinérgicamente con un aumento del riesgo de discapacidad y muerte en las mujeres de edad avanzada (Cappola *et al.*, 2003).

Numerosos estudios también han podido demostrar la fuerte asociación existente entre elevadas concentraciones plasmáticas de citoquinas (fundamentalmente IL-6 y de TNF- α), bajos niveles de masa muscular y de fuerza (Visser *et al.*, 2002; Shaap *et al.*, 2006) y los porcentajes elevados de tejido graso corporal, siendo dicha asociación más fuerte, cuando la distribución adiposa, es de predominio troncular (Pedersen *et al.*, 2003). Probablemente es esta interconexión entre citoquinas inflamatorias, obesidad, insulinoresistencia y sedentarismo, asociados a la pérdida de masa muscular, lo que está dificultado ostensiblemente la identificación causa-efecto subyacentes de la sarcopenia (Kern *et al.*, 2001; Senn *et al.*, 2002).

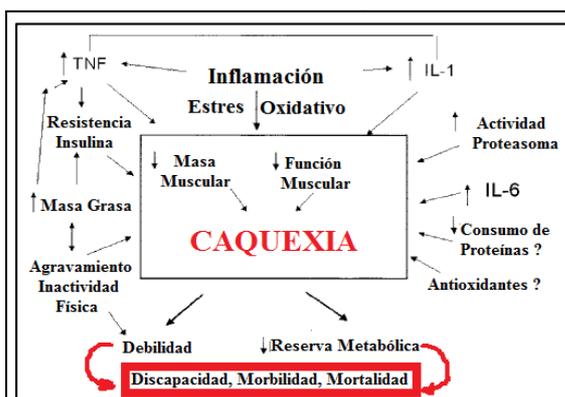


Figura 1.8.a.

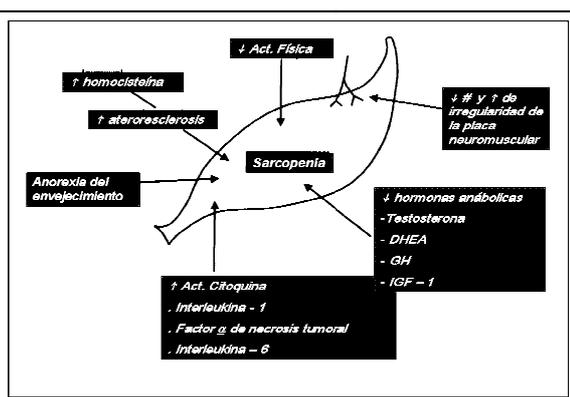


Figura 1.8.b.

Figuras 1.8.: Sarcopenia: 1.8.a. Representación esquemática de la fisiopatología de la sarcopenia y su morbimortalidad asociada. Modificada de Roubenoff (2003). 1.8.b. Representación esquemática de los factores etiopatogénicos más frecuentemente relacionados con la sarcopenia.

En cuanto a la relación de la PCR con la condición muscular, algunos estudios han podido demostrar en sujetos de edad avanzada, la asociación entre los niveles elevados de esta proteína y el grado de discapacidad mediado por la baja condición muscular, planteándose este parámetro analítico como un factor de riesgo de discapacidad en la población mayor, al margen de su asociación con enfermedades crónicas (Kuo *et al.*, 2006).

No obstante, aunque en la etiología de la pérdida de masa y fuerza muscular, el sedentarismo, y los mecanismos inflamatorios son considerados por la mayoría de los autores, como los elementos patogénicos de mayor peso, se ha sugerido que las alteraciones nutricionales, y el estrés oxidativo, son otros de los factores probablemente relacionados con la sarcopenia, elementos que, lejos de actuar aisladamente, también parecen quedar integrados entre los mecanismos inflamatorios descritos, según las teorías patogénicas más biomoleculares.

C. Condición Cardiorrespiratoria en el RCV y de ECNT

C.1. Frecuencia Cardíaca y Riesgo Cardiovascular

La frecuencia cardíaca, ha venido utilizándose desde hace ya varias décadas, como indicador fidedigno de actividad parasimpática, siendo considerada esta, un parámetro fuertemente vinculado al riesgo de muerte, con el que establece una relación inversa. Aunque gran parte de los estudios y las aplicaciones prácticas derivadas de sus resultados hacen referencia a pacientes coronarios, también son numerosas las investigaciones que han demostrado las implicaciones de la frecuencia cardíaca como elemento pronóstico independiente de la mortalidad, en sujetos sanos de mediana edad (Nanas *et al.*, 2006; Jouven *et al.*, 2009).

A pesar de que muchos de estos trabajos han utilizado como variable de estudio la frecuencia cardíaca en condiciones basales (Diaz *et al.*, 2005; Tverdal *et al.*, 2008; Hsia *et al.*, 2009; Jouven *et al.*, 2009), la mayoría de las investigaciones se han realizado en el contexto del ejercicio. Desde la primera perspectiva, se han llegado a cuantificar incrementos del riesgo de mortalidad en 5 años de hasta un 19 % con cambios evolutivos incrementales de la frecuencia cardíaca, y descensos del mismo de hasta un 14%, asociados a disminuciones de la frecuencia (Jouven *et al.*, 2009).

En cuanto al análisis dinámico de la frecuencia cardíaca, la actividad parasimpática y específicamente, el descenso generalizado de la actividad vagal posee un importante y demostrado valor pronóstico sobre la salud. Así pues, dado que el incremento de la frecuencia cardíaca como respuesta al ejercicio, es parcialmente atribuible a una reducción vagotónica y, su descenso tras la actividad, es consecuencia de su reactivación, la actividad física, ha venido utilizándose durante muchos años, como modelo experimental por excelencia, para poner de manifiesto dicha asociación.

En este sentido, algunos de los trabajos han reseñado el parámetro frecuencia cardíaca de recuperación tras el ejercicio, como predictor de muerte cardíaca, y por todas las causas, considerando como indicador de riesgo, la disminución inferior a 12 lpm en el primer minuto, o 22 lpm en el segundo minuto tras el ejercicio (variable según estudios) (Cole *et al.*, 1999; Jouven *et al.*, 2005; Leeper *et al.*, 2007; Myers *et al.*, 2007). Otros, han evaluado en la misma línea, la incompetencia cronotrópica relacionada con el esfuerzo físico dinámico, objetivada como el grado de incremento de la frecuencia cardíaca durante el esfuerzo (considerándose indicador de mal pronóstico un valor de la misma, por debajo del 80% aproximadamente, de la frecuencia cardíaca de reserva), junto a su descenso durante la recuperación, con lo que parece mejorar el valor predictivo. También el índice ST/HR (calculado dividiendo la máxima depresión del segmento ST en cualquiera de las derivaciones, a partir de la línea de base, entre la frecuencia cardíaca de cambio durante el ejercicio) ha sido utilizado como factor pronóstico, especialmente en pacientes coronarios, consensuándose como patológicos, valores superiores a 1,6 $\mu\text{V/lpm}$ (Kligfield, 2008; Van der Wall *et al.*, 2009).

En cuanto a las causas de muerte a las que se refiere este riesgo relacionado con la frecuencia cardíaca, algunas de las investigaciones sólo hacen referencia a la mortalidad cardiovascular (Leeper *et al.*, 2007), otras a la muerte súbita cardíaca (Jouven *et al.*, 2005), no son pocas las que han demostrado su relación con el riesgo de mortalidad por cáncer, pero la mayoría, señalan la vinculación tanto con la mortalidad de causas cardíacas y vasculares, como con el riesgo de muerte por todas las causas.

Aunque el ejercicio físico se ha utilizado como un método de respuesta rápida de la frecuencia cardíaca dirigido a evaluar la relación entre este parámetro y riesgo futuro de morbi-mortalidad, lo cierto es que las adaptaciones de la actividad autonómica inducidas por el ejercicio físico, esto es, los cambios inducidos por la actividad física regular a largo plazo, como consecuencia de un entrenamiento aeróbico, le han conferido el papel de potente “herramienta antiarrítmica” no farmacológica. Estas modificaciones del sistema nervioso autonómico a las que se hace referencia, se pueden sintetizar en un incremento general del tono parasimpático, tanto basal como asociado a la actividad física y en un descenso de la actividad simpática también en ambas circunstancias (Billman, 2002; Billman, 2009).

C.2. Capacidad Aeróbica en el Riesgo Cardiovascular y de ECNT

Desde hace ya algunos años, numerosos estudios han venido poniendo de manifiesto que, la condición física, y muy especialmente la capacidad aeróbica (CA), es un potente factor relacionado con el riesgo cardiovascular y constituye un importante índice de salud. La CA se relaciona de manera inversa, con los clásicos factores de riesgo cardiovascular tales como la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, el perfil lipídico aterogénico y el exceso de grasa corporal, pero además, basándose en sólidos estudios prospectivos, se sabe que constituye un factor pronóstico independiente de muerte prematura, tanto por causas cardiovasculares como por todas las causas. Así pues, la mejora de la capacidad aeróbica, ha demostrado contribuir de manera evidente a la optimización de la salud cardiovascular y general, aumentando en consecuencia, la calidad y expectativas de vida. Y puesto que la capacidad aeróbica puede ser modificada significativamente a través del ejercicio físico, muchos investigadores han estudiado directamente la relación entre la realización habitual de actividad física, esto es, los hábitos

de ejercicio y el riesgo de morbi-mortalidad, coincidiendo la mayoría en que, aunque existe una demostrada asociación inversa, la relación actividad física de tiempo libre-riesgo es menos consistente que la capacidad aeróbica-riesgo, un hecho que puede ser parcialmente atribuible a la falta de una herramienta de medida de la actividad física de tiempo libre, universalmente consensuada y a la variabilidad interobservador (Domínguez-Berjón *et al.*, 1999; Dvorak *et al.*, 2000).

Diversos estudios, entre los que cabe destacar el publicado por Ming Wei MD basado en datos del Aerobic Center Longitudinal Study (Wei *et al.*, 1999), el St James Women Take Heart (WTH) Project (Gulati *et al.*, 2003) y el Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (Laukkanen, *et al.* 2001), señalaron hace en torno a una década, que la CA y su parámetro más fidedigno de medida, el consumo máximo de oxígeno ($\text{VO}_2 \text{ max}$), es un factor pronóstico independiente de los factores de riesgo cardiovascular, llegando incluso a cuantificarse la reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas de enfermedad, hasta en un 17%, por cada MET (unidad metabólica equivalente a 3.5 ml/Kg/minuto de consumo de oxígeno) de incremento de la capacidad aeróbica.

Aunque la asociación ejercicio-condición física-inflamación y sus principales repercusiones sobre el estado de salud, se abordarán de manera más extensa en capítulos posteriores de esta tesis, ya se adelanta en el presente apartado, la fuerte relación inversa identificada entre la condición cardiorrespiratoria y el estado inflamatorio crónico de bajo grado (Thompson, 2003) y también, y de forma coherente, entre ésta y el riesgo cardiovascular, tendiendo en cuenta la conocida base inflamatoria de las entidades patológicas cardiovasculares (Ross, 1999).

Las principales investigaciones que se han desarrollado en esta línea, han demostrado que los reactantes de fase aguda, como la PCR y el fibrinógeno, así como diversas citoquinas implicadas en la cascada inflamatoria (fundamentalmente IL-6), y también el recuento sanguíneo de células blancas, se encuentran inversamente relacionados con la condición cardiorrespiratoria, aún después de ajustar el $\text{VO}_2 \text{ max}$ como parámetro de medida, por posibles factores de confusión como la edad, variables relacionadas con estilos de vida, porcentaje de grasa corporal, y otros factores de riesgo cardiovascular (Kullo *et al.*, 2007).

Con la pretensión de comprender mejor la trascendencia de la capacidad aeróbica como indicador de salud, el significado del VO₂max como su parámetro de medida más representativo, así como para interpretar adecuadamente los resultados de los estudios que relacionan la capacidad aeróbica con el complejo salud-enfermedad, se ha decidido incluir en este apartado, algunas consideraciones generales sobre principios de entrenamiento físico, haciendo referencia asimismo, a la diferenciación general entre los distintos tipos de ejercicio.

La implicación del ejercicio, en la inmensa mayoría de los procesos biológicos que tienen lugar en el organismo humano, condiciona que su práctica regular genere una serie de adaptaciones morfo-funcionales en todos y cada uno de los sistemas que participan en dicha actividad (cardiovascular, respiratorio, musculoesquelético, endocrino-metabólico, inmune, etc), cambios que, definen en definitiva, el nivel de condición física de cada sujeto.

Así pues, el entrenamiento físico supone la aplicación sobre el organismo, de una serie de estímulos externos de intensidad creciente, capaces de alterar la homeostasis del medio interno. La sucesión de estímulos promueve por parte de cada uno de los sistemas implicados en la actividad, unas reacciones o respuestas a corto plazo, de carácter compensatorio, que tienden a solventar los desequilibrios producidos por las cargas de trabajo, superando los niveles de capacidad física que existían antes de aplicar dicho estímulo, un fenómeno que es denominado supercompensación. Puesto que existe una especificidad estímulo-respuesta, la adaptación progresiva al ejercicio físico, requiere el control de dos factores básicos: las características del estímulo denominado ejercicio, en cuanto a tipo, intensidad y duración del mismo, y el tiempo de recuperación requerido entre un estímulo y otro, para que el organismo pueda desarrollar los cambios adaptativos correspondientes (De Teresa *et al.*, 2004a).

Además de estos dos factores básicos ya mencionados, es preciso considerar también que, el entrenamiento físico debe ajustarse a otros principios generales, que ponen en marcha estos procesos de compensación y supercompensación:

- Principio del estímulo eficaz
- Principio del incremento progresivo del estímulo

- Principio de la diversidad
- Principio de la relación óptima entre carga y recuperación
- Principio de repetición y continuidad
- Principio de periodización

Todos estos principios son determinantes para la adecuación de la adaptación a la carga física, mejorando la capacidad física del sujeto si son respetados, o deteriorándola incluso, si de alguna manera no se lleva a cabo su cumplimiento, pudiendo desencadenar en este caso estados de fatiga, sobreentrenamiento, lesiones osteomusculares, etc (*Figura I.9.*)

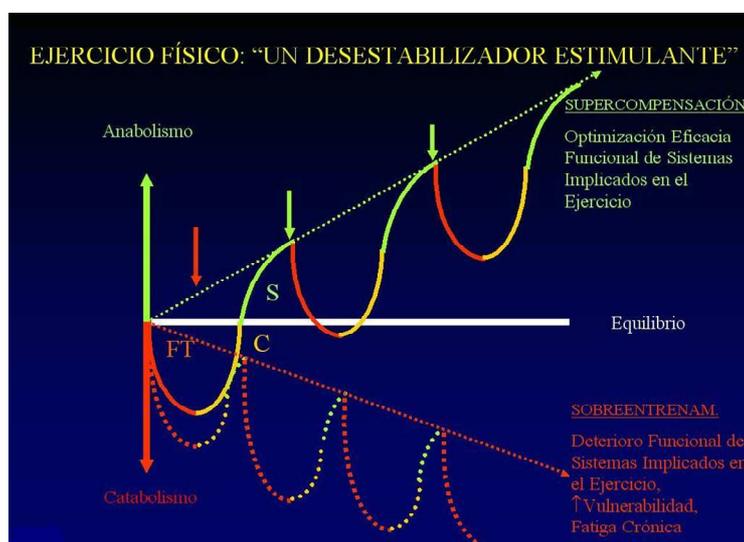


Figura I.9.: Representación gráfica de las acciones del ejercicio físico en el equilibrio interno. Principios generales del entrenamiento.

Puesto que, como ya se ha comentado, las características de los estímulos aplicados (ejercicio físico), van a condicionar indefectiblemente el tipo de respuesta y la posterior adaptación a dichos estímulos por parte de los sistemas orgánicos implicados, la importancia de un profundo conocimiento y minucioso control de las variables que definen el ejercicio, para la consecución del objetivo deseado, parece quedar plenamente justificada.

En este sentido, los ejercicios se pueden clasificar atendiendo a diversos criterios. Uno de ellos se basa en el tipo de contracción muscular desarrollada de manera predominante:

- Ejercicios dinámicos o isotónicos: son aquellos en los que destacan las contracciones que determinan un tono muscular mantenido, alternando las contracciones y relajaciones sucesivas, de manera cíclica, con el objetivo de vencer una misma resistencia. Ejemplos de ello son caminar, correr, hacer bicicleta, nadar, etc. Este tipo de contracciones pueden diferenciarse a su vez en concéntricas, cuando se produce un acortamiento de la longitud del músculo y, excéntricas, cuando se genera un alargamiento muscular.

- Ejercicios estáticos o isométricos: son ejercicios en los que se incrementa la tensión muscular sin que se produzcan cambios en la longitud de las fibras musculares. Se trataría de una resistencia no vencida por el grupo muscular, siendo un ejemplo, la actividad de elevar un peso desde el suelo, sin poder llegar a levantarlo del mismo, o la de empujar una pared.

Atendiendo a las vías metabólicas preferentemente empleadas para obtener la energía (en forma de ATP) necesaria para llevar a cabo el ejercicio:

- Ejercicios aeróbicos: son aquellos en los que se utilizan preferentemente las vías energéticas aeróbicas, es decir, las vías metabólicas que utilizan oxígeno (ciclo de Krebs, fosforilación oxidativa, etc) para la obtención de ATP, siendo los lípidos, los principios inmediatos fundamentalmente utilizados. Estas vías energéticas aeróbicas son más lentas en su inicio que las que se mencionan en el segundo apartado clasificatorio (anaeróbicas), pero su capacidad (cantidad total de energía que pueden proporcionar) es significativamente superior a las anaeróbicas. Corresponden de manera general, a ejercicios de intensidad media y de duración superior a 2 minutos.

- Ejercicios anaeróbicos: son aquellos que utilizan de una manera predominante, las vías metabólicas anaeróbicas de producción de energía, es decir, las que no utilizan oxígeno para la degradación del sustrato energético. Estas rutas incluyen:
 - La vía de la fosfocreatina o anaerobia aláctica, que se pone inmediatamente en marcha con el inicio del ejercicio, y permite afrontar grandes demandas de energía para cumplir un trabajo muscular intenso, por eso, su papel es muy importante tanto cuando un músculo empieza a contraerse (y mientras el resto de las vías comienzan su participación) como cuando se incrementa sensiblemente la intensidad del ejercicio (por ejemplo en un sprint final), o en aquellos ejercicios en que se dan ambas circunstancias (por ejemplo carreras de 100 metros, lanzamientos o levantamientos de pesos). Sin embargo, se agota con gran rapidez (en unos 20 segundos).
 - La vía glucolítica o anaeróbica láctica, que aunque es algo más lenta que la anterior (pero más rápida en su inicio que la aeróbica), permite satisfacer las demandas energéticas que exigen ejercicios muy intensos, durante un tiempo algo más prolongado que el permitido a través de la vía de la fosfocreatina (entre 20 segundos y 2-3 minutos). En esta esta ruta metabólica, se generan una serie de metabolitos (como el ácido láctico, de ahí su denominación aláctica) que contribuyen a la aparición rápida de fatiga. Suelen corresponder a actividades físicas de gran intensidad y poca duración, como por ejemplo, carreras de 100-200 y 400 m en atletismo, 50-100 m en natación, levantamiento de pesas, salto de longitud, etc.

Realmente no puede afirmarse que en una actividad física determinada, se produzca la participación exclusiva de un solo sistema energético, sino que es preciso hablar de predominio de un sistema energético en una actividad física dada, debido al solapamiento continuo que ocurre entre estos sistemas (*Figura I.10.*)

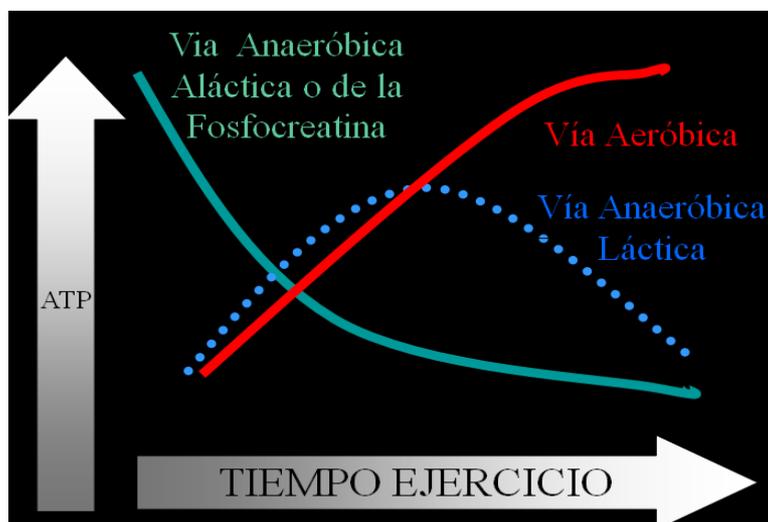


Figura I.10.: Representación gráfica de las vías metabólicas de obtención de energía durante el ejercicio físico.

Por otra parte, estas clasificaciones basadas en las características de la contracción muscular y en el tipo de vía metabólica preferente utilizada, no son excluyentes, al contrario, suelen emplearse simultáneamente para definir las características de las actividades físicas. Así pues, un mismo ejercicio dinámico como puede ser correr, o isométrico como levantar una pesa, puede ser aeróbico si se ejecuta a baja intensidad, o por el contrario anaeróbico si se realiza rápidamente en el caso de la carrera, o se presiona fuertemente en el supuesto del ejercicio con pesas (De Teresa *et al.*, 2004a) (Figuras I.11.y I.12.)

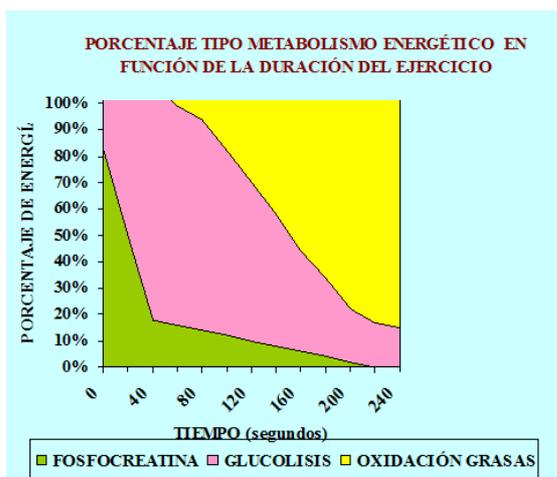


Figura I.11.: Representación porcentual de la contribución de las distintas vías metabólicas de obtención de energía, en función de la duración del ejercicio. Tomado de Alonso et al. (2006)

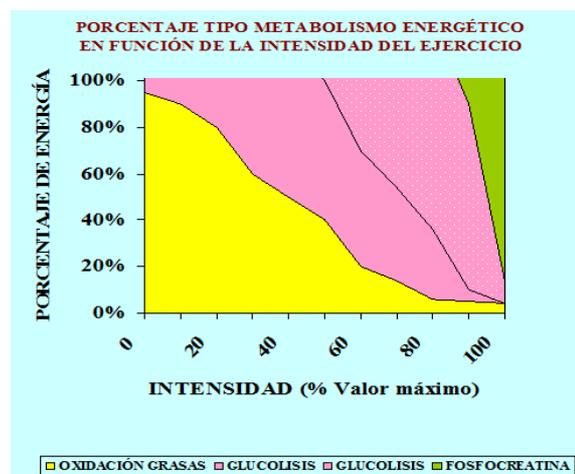


Figura I.12.: Representación porcentual de la contribución de las distintas vías metabólicas de obtención de energía, en función de la intensidad del ejercicio. Tomado de Alonso et al. (2006)

Asimismo, durante los ejercicios predominantemente dinámicos o aeróbicos, se produce un aumento de la demanda de oxígeno (O_2) y nutrientes por parte de todos los músculos en actividad, lo que genera un incremento del consumo de oxígeno (VO_2) de hasta 10-15 veces los valores de reposo, expresión directa de las necesidades metabólicas del organismo y el mejor determinante del consumo metabólico alcanzado en un esfuerzo. El aparato respiratorio y el sistema cardiovascular aumentan su actividad para suministrar el oxígeno suficiente según las necesidades del organismo, al tiempo que elimina el dióxido de carbono, y simultáneamente, el metabolismo acelera las rutas de obtención de energía (Morales *et al.*, 2011).

El aumento del VO_2 , depende del gasto cardiaco (Q) (a su vez relacionado con la fracción de eyección y la frecuencia cardiaca), es decir, de factores centrales: corazón y pulmones, y también se encuentra condicionado por factores periféricos, como es la diferencia arteriovenosa de oxígeno ($Da_v O_2$), la cual, obedece a su vez, a factores que condicionan el contenido de O_2 en la sangre arterial (ventilación, difusión, transporte de O_2) y en la sangre venosa (extracción de O_2 por los tejidos). Todo ello, queda recogido en la fórmula de Fick (Boraita *et al.*, 2011):

$$VO_2 = Q \times Dav O_2 \quad VO_2 = Fc \times Vs \times Dav O_2$$

En donde:

Q es el gasto cardiaco, Fc es la frecuencia cardiaca, Vs es el volumen sistólico y Dav O₂ es la diferencia arteriovenosa de O₂.

En los ejercicios dinámicos, el VO₂ aumenta de manera proporcional a la intensidad del esfuerzo físico, hasta que se alcanza una carga en la que no se produce tal incremento. Es el llamado VO₂ máximo (VO₂max), que expresa con gran aproximación, la capacidad funcional de un individuo. Para cuantificar el VO₂ se precisa de una unidad de medida con la que comparar el consumo realizado con diferentes tipos de esfuerzos. En su momento se estableció que dicha medida fuese el consumo de O₂ de una persona sana, en reposo y sentada, equivalente a unos 3.5 ml/Kg/minuto, a lo que se denominó MET o equivalente metabólico. El VO₂ max depende de diversos parámetros, algunos de ellos no modificables como son la edad, el sexo, y la herencia; otros, parcialmente modificables, como la existencia de situaciones clínicas patológicas, y finalmente, los más importantes, son aquellos susceptibles de intervención con objetivos de mejora: los hábitos de ejercicio, que determinan la condición física del sujeto (Muela, 2011).

Aunque no existe unanimidad en cuanto a la cuantificación de las máximas mejorías de VO₂ logradas con el ejercicio físico, muchos estudios han llegado a cifrarlas hasta en un 20%, con relación a sedentarios, tras entrenamientos de resistencia (De Teresa *et al.*, 2004a).

Alcanzado este punto del paréntesis sobre principios de fisiología del entrenamiento, es importante indicar que, en términos globales, los ejercicios más recomendables por sus efectos beneficiosos sobre la mayor parte de los sistemas corporales, y que vienen siendo incluidos habitualmente en los programas de salud, son los conocidos de una manera genérica e imprecisa como aeróbicos, refiriéndose realmente, a ejercicios dinámicos o isotónicos, es decir, caracterizados por contracciones en las que existe un cambio en la longitud de las fibras musculares, sin modificaciones significativas en la tensión, que implican la participación de grandes masas musculares, y que se

ejecutan a intensidades de leves a moderadas durante un tiempo medio-largo, predominando consecuentemente, un metabolismo energético aeróbico, esto es, una vía de obtención de energía, que requiere la participación del oxígeno.

Este grupo de ejercicios, si son practicados con regularidad y ajustándose a los principios de entrenamiento ya descritos, generan a medio-largo plazo, una serie de cambios adaptativos específicos de estructura, función o ambos, altamente beneficiosos en cada uno de los sistemas implicados en la actividad, y muy especialmente en los principales: respiratorio, cardiocirculatorio, y muscular. Indudablemente, el sistema inmunitario, protagonista de este trabajo, es otro de los grandes beneficiados de la práctica física, un aspecto que será abordado más extensamente en el siguiente apartado.

Así pues, a partir de todos estos argumentos es más fácil comprender el hecho de que en ejercicios dinámicos, aeróbicos, también conocidos como ejercicios de resistencia, para satisfacer las necesidades metabólicas de la célula muscular, sea preciso un perfecto acoplamiento de la práctica totalidad de sistemas del organismo, y muy especialmente de los sistemas cardiovascular, respiratorio y metabólico, y que por lo tanto, el VO_2 , considerado el parámetro más representativo de la medida de la capacidad aeróbica, sea un indicador clave del buen funcionamiento de este “complejo sistema de engranajes” que constituyen el paradigma de la integración fisiológica.

2.1.4.4. Los Efectos Antiinflamatorios del Ejercicio Físico: Modificación de los Factores de RCV y de ECNT

Son cuantiosas y variadas las investigaciones que desde hace años han venido poniendo de manifiesto la eficacia del ejercicio físico en la mejora del perfil de factores de riesgo cardiovascular clásicos, unos efectos que, con gran frecuencia, se han expuesto más desde un punto de vista descriptivo básico que, desde una perspectiva analítica fundamentada en los mecanismos biológicos y moleculares subyacentes. Puesto que estas acciones generales ya han sido referidas en el apartado 2.1.3 y su enfoque dista de los objetivos prioritarios de este trabajo, tan sólo se mencionarán a continuación a modo de síntesis:

- En lo que respecta al perfil lipídico, la inmensa mayoría de los estudios transversales comparando población general con deportista, han objetivado diferencias sustanciales entre ambos grupos, con mayores cifras de colesterol HDL y más bajas de triglicéridos y colesterol LDL en los sujetos más activos. No obstante, aunque los estudios longitudinales apuntan a un mismo sentido, las modificaciones de los niveles de lípidos y lipoproteínas atribuibles al ejercicio no parecen tan evidentes, lo que por otra parte, podría ser explicado, al menos en cierta medida, por la disparidad de protocolos de ejercicio y de poblaciones que han llegado a compararse, sin olvidar la falta de consideración de ciertos factores de confusión por parte de muchos investigadores, incluyendo la habitualmente obviada corrección de los parámetros sanguíneos de acuerdo con las modificaciones del volumen plasmático inducidas por el entrenamiento (Terrados *et al.*, 2010).
- En cuanto a los demás factores de riesgo tradicionales, el entrenamiento de resistencia por ejemplo, ha demostrado reducir las cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica hasta en 10 mmHg en sujetos con hipertensión esencial moderada (Terrados *et al.*, 2010).
- También es reconocida la utilidad de la actividad física regular en la disminución y el control del peso corporal, así como en el manejo de la diabetes (Terrados *et al.*, 2010).

Sin embargo, aunque no existen dudas sobre los amplios beneficios del ejercicio físico sobre la salud cardiovascular, los efectos favorables que ejerce sobre los denominados parámetros de riesgo emergentes y más específicamente, sobre los complejos mecanismos en los que se cree que participan, no parecen tan claros aún.

Realmente, cada vez existen mayor número de evidencias científicas que apoyan la hipótesis de que la más profunda explicación fisiopatológica de las acciones beneficiosas del ejercicio sobre los factores de riesgo tradicionales, tiene su verdadero origen en la acción positiva que ejerce sobre los mecanismos inflamatorios en los que intervienen muchos de estos parámetros de riesgo de “novo”. Reforzando esta teoría, se encuentra la aceptada base inflamatoria de las enfermedades cardiovasculares, a la que ya se ha hecho referencia en el capítulo anterior. Así pues, lo que hasta hace unos años se consideraban

explicaciones bien documentadas acerca de los beneficios del ejercicio sobre la salud cardiovascular y general, es probable que no fuesen más que un conjunto de argumentaciones eminentemente incompletas o superficiales (Stamatakis *et al.*, 2009; Hamer *et al.*, 2012).

Probablemente, como consecuencia de todo ello, y a pesar de que numerosas publicaciones vienen haciendo referencia a la eficacia de clásicas intervenciones para reducir el riesgo cardiovascular tales como la pérdida de peso, la dieta, el ejercicio y el abandono del hábito tabáquico, por su parte relacionadas con mejorías del perfil inflamatorio a medio-largo plazo, paradójicamente son mucho más reducidos los estudios con resultados consistentes, respecto a los estilos de vida como condicionantes unívocos de la inflamación vascular. En lo concerniente a la consideración del ejercicio físico, como agente terapéutico, tampoco se han llegado a determinar aún de una manera consensuada, las particularidades cualitativas y cuantitativas de aplicación idóneas con objetivos interventivos saludables, ni de los riesgos derivados de su “mala posología”.

Por todo ello, podría plantearse como objetivo inmediato de gran interés, la identificación de moléculas indicativas de la presencia de procesos inflamatorios subclínicos, como por ejemplo, las que han sido descritas en el apartado anterior, en personas aparentemente sanas, que sean susceptibles de experimentar cambios de acuerdo con los estilos de vida, muy especialmente a través del ejercicio físico y la dieta, y que puedan utilizarse consecuentemente, no sólo como factores consistentes de evaluación del riesgo de enfermar por enfermedades cardiovasculares u otras, sino también, como parámetros de interés clínico para el seguimiento del paciente de riesgo moderado, que se somete a cambios en su estilo de vida.

Así pues, en un intento de aproximación a algunos de estos complejos planteamientos fisiopatológicos, centrados en los mecanismos inflamatorios e inmunes modulados por el ejercicio, así como en sus repercusiones sobre la salud, se comenzarán exponiendo a continuación, algunas de las controvertidas perspectivas desde las que se ha venido abordando el tema a lo largo de los últimos años.

La relación sedentarismo-inflamación, y análogamente, la influencia de la actividad física sobre la modificación de parámetros inflamatorios considerados de riesgo cardiovascular y también de enfermedades propias de la civilización, puede ser analizada desde muy diversos prismas: valorando el perfil inflamatorio basal de sujetos sedentarios frente al de personas físicamente activas (característicamente, mediante estudios transversales comparando grupos poblacionales de ambas categorías), evaluando los cambios experimentados en los niveles de los marcadores inflamatorios tras una exposición aguda a la actividad física, o determinando las adaptaciones, es decir, las modificaciones más o menos mantenidas derivadas de intervenciones a largo plazo (programas de de entrenamiento físico), tanto sobre las concentraciones en reposo de ciertos parámetros inflamatorios, como sobre los mostrados en respuesta a una carga aguda de actividad física (por ejemplo, mediante estudios longitudinales que permitan realizar comparaciones entre los mismos sujetos antes y después de la intervención-programa de entrenamiento y por lo tanto, establecer relaciones de tipo causal).

En cuanto al primer planteamiento, es preciso comenzar recordando que, el organismo sedentario se asocia a un estado inflamatorio crónico de bajo grado, un hecho que ha podido ser objetivado a través de niveles basales más elevados de marcadores serológicos de inflamación (PCR, diversas citoquinas proinflamatorias, recuento leucocitario, etc), respecto a los sujetos más activos, con todos los riesgos que ello implica para la salud, tanto de morbilidad como de mortalidad y, ya sea por causas cardiovasculares, como por otras causas (Verdaet *et al.*, 2004; Elosua *et al.*, 2005a; Fischer *et al.*, 2007; Yoshida *et al.*, 2010).

De manera congruente con este hecho, la regularidad de la práctica física, esto es, el ejercicio físico realizado con frecuencia, duración e intensidad adecuados a las necesidades individuales de cada sujeto, posee efectos ampliamente beneficiosos sobre el perfil inflamatorio-inmunológico, habiéndose demostrado que este tipo de intervención, de la que derivan adaptaciones de los sistemas orgánicos a muy diversos niveles, y en definitiva un mayor grado de acondicionamiento físico, se acompaña de unos niveles serológicos más bajos de marcadores inflamatorios, respecto a sujetos no entrenados, tanto en condiciones basales, como en respuesta al ejercicio. (Pischon *et al.*, 2003; Autenrieth *et al.*, 2009; Bergström *et al.*, 2012). De hecho, en los últimos años, se viene atribuyendo al ejercicio físico de estas características, el papel de agente terapéutico antiinflamatorio no

farmacológico, con indicaciones en una gran mayoría de entidades patológicas, entre las que se incluyen las enfermedades cardiovasculares y las que genéricamente se denominan propias de las sociedades modernas o enfermedades crónicas no transmisibles (Fleg, 2005; Jerome & Fleg, 2005).

A. Citoquinas Circulantes y Entrenamiento Físico

Estudios transversales llevados a cabo en pacientes con isquemia coronaria como el realizado por Smith *et al.* (1999) tras un programa de ejercicio supervisado de 6 meses de duración, objetivaron disminuciones de casi un 60% en los niveles de citoquinas circulantes con atribuidas propiedades aterogénicas, como la IL-1, el TNF- α y el Interferón- γ , y ascensos de hasta un 36% en los de citoquinas antiinflamatorias como el factor transformante del crecimiento (TGF- β), la IL-4 y la IL-10. Otros autores, aunque en consonancia con el sentido de los cambios referidos, han evidenciado modificaciones más modestas (Bruunsgaard, 2005).

Por otra parte, mientras que algunos investigadores no han hallado alteraciones paralelas en la producción local de estas citoquinas tras el entrenamiento físico, otros, como Gielen y colaboradores, si pudieron demostrar hace unos años que, niveles basales ya elevados de la expresión local de IL-1 β , TNF- α , e IL-6 en biopsias musculoesqueléticas (vasto externo) realizadas a pacientes con insuficiencia cardiaca, experimentaban reducciones de entre un 36 y un 50%, tras un programa de entrenamiento físico domiciliario en cicloergómetro, de 6 meses de duración (Gielen *et al.*, 2003).

Estas discrepancias, pueden ser atribuidas a múltiples factores, pero entre todos ellos, se considera que las comparaciones inadecuadas entre grupos heterogéneos de sujetos, así como entre resultados de programas de entrenamiento físico también muy diversos, constituyen los principales elementos justificativos. De cualquier forma, el significado clínico preciso de dichos cambios, a pesar de ser asumido en un sentido globalmente favorable, aún es incierto en muchos aspectos.

B. PCR y Entrenamiento Físico

Estudios transversales de gran solidez científica, como el estudio NHANES III (Healy *et al.*, 2011), han objetivado disminuciones basales de la PCR tras programas de entrenamiento, aunque de magnitud variable según la actividad. No obstante, tras realizar modelos de regresión, algunos autores han sugerido que dicha asociación podría no reflejar la realidad de una manera rigurosa, al intervenir posibles factores de confusión o intermediarios en dicha relación, como la edad, el sexo, el porcentaje graso, y la tolerancia a la glucosa. Por otra parte, bien es cierto que este tipo de diseños de investigación tampoco permite demostrar inequívocamente una relación causal entre las variables comparadas (Ford, 2002; Fleg, 2005).

Los resultados de estudios longitudinales, aunque muestran tendencias similares, son en general bastante discordantes, ya que mientras que unos autores han detectado reducciones mínimas de las concentraciones basales de PCR en grupos de sujetos tras ser sometidos a programas de entrenamiento (en torno a un 3%) (Kelley *et al.*, 2004), otros investigadores como Kohut *et al.* (2006), han referido disminuciones moderadas (de un 10-15%), pero sólo tras programas de entrenamiento aeróbico, y algunas publicaciones incluso, han llegado a cuantificar reducciones de la PCR de hasta un 35% en grupos de corredores tras 9 meses de entrenamiento para una maratón, pero no así en el grupo control de sujetos no deportistas (Mattusch *et al.*, 2000).

La población afecta de patologías cardíacas, ha demostrado ser igualmente beneficiaria de estas reducciones. Se ha visto que tras programas de rehabilitación cardíaca, los niveles séricos de PCR llegaban a descender hasta casi la mitad de sus valores basales iniciales (en torno a un 40%), siendo la magnitud del descenso independiente de las modificaciones ponderales (Milani, 2004).

Con el objetivo de proporcionar una explicación razonable a estos hechos, se han planteado diversas teorías: una de ellas apunta a la influencia del ejercicio físico sobre la reducción del peso graso, que disminuiría consecuentemente la producción adipocitaria de

IL-6, la cual, siendo uno de los principales activadores de ciertos reactantes de fase aguda como la PCR, derivaría en unos niveles más bajos de la misma (Plaisance & Grandjean, 2006). También se ha sugerido que estos efectos antiinflamatorios del ejercicio se encuentran relacionados con la mayor sensibilidad a la insulina inducida por el mismo, dado que los marcadores inflamatorios (incluida la PCR) se encuentran elevados en pacientes con insulinoresistencia (Rader, 2000).

En lo que respecta a la función endotelial, parece ser que la actividad física moderada y regular, podría reducir la secreción de IL-1 e IL-6 por parte de las células del endotelio vascular, ambas consideradas por muchos autores, inductoras de la respuesta inflamatoria de fase aguda (Fleg, 2005), y por lo tanto, esta se ha propuesto como otra de las teorías explicativas de la elevación de los niveles de PCR asociada al ejercicio físico regular (Mann & Reid, 2003).

Si tal y como apuntan numerosas publicaciones, valores elevados de PCR adicionan riesgo y valor pronóstico a los factores clásicos, para eventos como muerte, ictus o infarto en base a la información que aporta sobre el perfil inflamatorio de la población, y además, se cree que es un parámetro susceptible de modificación según estilos de vida, la importancia del mismo, en el ámbito del ejercicio físico y de la salud, parece clara.

Sin embargo, puesto que verdaderamente, los factores considerados condicionantes de los niveles séricos de PCR, como son la edad, el grado de adiposidad, el tipo de ejercicio y la duración del entrenamiento entre otros, han sido obviados por muchos de los estudios que se han publicado sobre ella, hoy día, no es posible establecer una relación consistente causa-efecto en lo que respecta a los cambios de esta proteína atribuibles exclusivamente al entrenamiento. En consecuencia, su uso como indicador de salud modificable con el ejercicio, tampoco ha quedado sólidamente demostrado, precisándose nuevos estudios longitudinales a largo plazo que controlen rigurosamente todas estas variables (Selvin, 2007).

C. Metabolismo Oxidativo y Entrenamiento Físico

Gran parte de las propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias que se han atribuido al ejercicio físico regular, se consideran fundamentadas en la optimización del metabolismo oxidativo, al estimular la actividad de enzimas antioxidantes en el tejido muscular como la glutatión peroxidada y superóxido dismutasa (SOD) (Ji, 1999; Volllaard *et al.*, 2005) reducir las concentraciones de marcadores de estrés oxidativo a nivel plasmático como los F-2 isoprostanos y la mieloperoxidasa (Richter *et al.*, 2005; Galassetti *et al.*, 2006) e incrementar en la pared vascular la actividad de enzimas como la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) que ejerce efectos beneficiosos tanto directos como indirectos sobre el estrés oxidativo y la inflamación (Fukai *et al.*, 2000). El óxido nítrico (NO) ha demostrado inducir la expresión génica de la hemoxigenasa 1 (HO-1), un potente antioxidante y antiinflamatorio que no sólo reduce los niveles tisulares del prooxidante Hem (Immenschuh & Schröder, 2006), sino también el reclutamiento de monocitos en el endotelio, y en definitiva, la inflamación de la pared arterial, impidiendo a su vez, la activación del factor nuclear κ B (FN- κ B), un elemento transcriptor implicado en la regulación genética de sustancias proinflamatorias relacionadas con la aterosclerosis, y probablemente mediador de muchos de los efectos antiaterogénicos atribuidos al NO, que incluyen la disminución de los niveles leucocitarios y la inhibición de la quimiotaxis, la agregación plaquetaria y la proliferación de SMCs (De Winther *et al.*, 2005).

Todo ello, se traduciría en una óptima atenuación de los efectos derivados del estrés oxidativo sobre las partículas LDL y por lo tanto, también de los procesos inflamatorios que lo acompañan, determinantes patogénicos esenciales del proceso aterogénico, con todas las consecuencias preventivas que de ello se desprenden. Pero además, las repercusiones positivas derivadas de las mejorías metabólicas oxidativas, no quedan confinadas al sistema cardiovascular, sino que se amplifican a un nivel sistémico, puesto que las adaptaciones se producen en todas aquellas estructuras orgánicas que, en mayor o menor medida participan en la actividad física.

El tejido muscular es sin lugar a dudas, uno de los principales beneficiarios en este sentido, sin embargo, de forma aparentemente contradictoria, tal y como se argumentará más extensamente en capítulos posteriores de este trabajo, durante la práctica aguda del ejercicio físico, sufre desequilibrios oxidativos que de no ser compensados, podrían ser responsables de lesiones estructurales iniciadoras de respuestas inflamatorias de magnitud proporcional al daño tisular producido, con repercusiones incluso generales. Sin embargo, pese a que el músculo se considera blanco paradigmático de dichos fenómenos, estos son en verdad extrapolables al conjunto de sistemas implicados en la actividad física, aunque en grado variable.

Así pues, la optimización del metabolismo de oxido-reducción, también contribuye a disminuir el estado inflamatorio de bajo grado, y en último término a reducir el riesgo asociado de padecer muchas de las patologías crónicas altamente prevalentes en nuestra sociedad actual.

Por otra parte, puesto que los cambios adaptativos derivados del ejercicio físico regular, sobre numerosos parámetros de condición física (antropométricos, condición muscular y condición cardiorrespiratoria), relacionados con el riesgo de enfermar y/o morir por causas cardiovasculares o por otras causas, ya han sido analizados desde la perspectiva del sustrato patogénico inflamatorio-inmunológico que los sustenta, en el apartado 2.1.4.3. de la presente tesis, se remite al lector a la sección correspondiente.

Volviendo a la clásicamente conocida “paradoja del ejercicio”, aunque la regularidad de la práctica física, y su implícita adecuación a las necesidades individuales de cada sujeto, ha demostrado inducir a medio-largo plazo amplios beneficios que afectan muy especialmente al perfil inflamatorio basal y al relacionado con el metabolismo oxidativo, lo cierto es que la actividad física, también genera de forma aguda, un incremento acentuado de marcadores inflamatorios (Mastaloudis *et al.*, 2004) detectados nivel sistémico, que podrían indicar un incremento del riesgo asociado al momento de realizar el ejercicio (*Figura I.13.*).

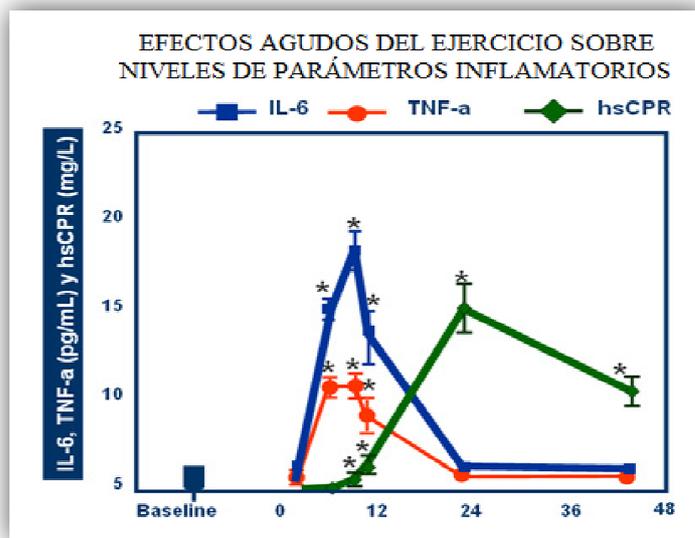


Figura 1.13.: Efectos agudos del ejercicio sobre niveles de parámetros inflamatorios. Tomada de Mastaloudis et al (2004)

Esta respuesta inflamatoria, parece tener un origen, al menos parcial, en el daño tisular secundario al aumento del estrés oxidativo tanto en el músculo como en otros tejidos (Vollaard *et al.*, 2005). Sin embargo, estas alteraciones parecen ser neutralizadas en mayor o menor medida, mediante respuestas compensatorias (antiinflamatorias, antioxidantes...) cuya inmediatez de inicio, es aún una cuestión por determinar, al depender de multitud de factores tanto endógenos o inherentes al propio sujeto, como ajenos al mismo.

Finalmente, desde la restante perspectiva analítica que quedaría por mencionar, de las planteadas en este apartado sobre el complejo ejercicio-inflamación, la práctica regular del ejercicio físico, también ha demostrado suavizar a largo plazo los picos sanguíneos de marcadores de estrés oxidativo y de inflamación que se producen en el contexto de una carga aguda de actividad física, habiéndose comprobado que los individuos más entrenados presentan en estas circunstancias niveles máximos relativamente menores en relación con sujetos no entrenados, y que estos cambios mantienen una correlación positiva con la dosis de entrenamiento, siendo además, reversibles con el abandono del hábito de ejercicio.

Puesto que las condiciones particulares de cada sujeto que, incluyen tanto la presencia o no de enfermedades, como su estado de condición física (a su vez, estrechamente vinculado al perfil basal de riesgo de enfermedad cardiovascular y de enfermedades crónicas no transmisibles), unidos a factores externos relacionados con el ejercicio (como son el tipo, la intensidad, la duración, y el periodo de tiempo entre la aplicación de un estímulo y otro), van a determinar inexorablemente tanto los cambios funcionales y/o estructurales en el organismo a largo plazo, como las características de las respuestas agudas o inmediatas a la actividad física, antes de abordar de manera específica la “segunda cara” del ejercicio, en este caso como modelo de inflamación y daño, se considera fundamental comenzar contextualizando el tema en el ámbito biológico en el que se desarrolla esta investigación, esto es, en un organismo insuficientemente activo. Por ello se desarrollará a continuación, una descripción del perfil fisiopatológico general del sujeto sedentario.

2.1.4.5. Perfil Fisiopatológico General del Sujeto Sedentario

Hoy día, no existen dudas de que los efectos potencialmente beneficiosos derivados de una vida físicamente activa, desaparecen total o parcialmente con los hábitos sedentarios. Las consecuencias deletéreas de la inactividad sobre la salud, son muy parecidas a las que ocasiona la obesidad: mayor mortalidad total, mayor morbilidad y mortalidad para la enfermedad cardiovascular y coronaria, para los accidentes cerebrovasculares, para el cáncer de colon, para la diabetes, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, peor control de los niveles de lípidos sanguíneos, etc. (Blain *et al.*, 2000; Marcos & Galiano, 2004).

Desde el estudio *Framingham* (D’Agostino *et al.*, 2000; Menotti *et al.*, 2000) hace cuatro décadas, se conocen los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Uno de ellos, el sedentarismo, ha demostrado ser un factor de riesgo tanto por sí mismo como por su relación con la aparición de otros factores de riesgo como la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial (Blair *et al.*, 1989; Inoue *et al.*, 2008; Katzmarzyk *et al.*, 2009; Dunstan *et al.*, 2010).

Tan sólo analizando, aunque sea de una manera general, los cambios fisiopatológicos experimentados por los grandes sistemas orgánicos como consecuencia de la falta de estímulo físico, es posible justificar esta elevada morbilidad y mortalidad asociada a las poblaciones más sedentarias, y llegar a comprender verdaderamente, la imperiosa necesidad de una vida físicamente activa para el mantenimiento de un buen estado de salud.

A. Sistema Cardiocirculatorio y Sedentarismo

En lo que respecta a sistema cardiocirculatorio, teniendo en cuenta que el ejercicio físico regular repercute beneficiosamente sobre el tejido muscular cardíaco y el sistema vascular, al inducir adaptaciones como la hipertrofia miocárdica fisiológica, la mejora tanto de la distensibilidad como de la contractilidad, el aumento de la capilarización muscular, etc, es fácil deducir que del sedentarismo deriven efectos totalmente opuestos, ante la falta de estímulo que supone la privación del movimiento regular.

Al estudiar los efectos del reposo prolongado, se ha observado que una de las consecuencias más evidentes, es la modificación de la funcionalidad del sistema cardiocirculatorio (Greenlauf *et al.*, 1977; Greenlauf & Reese, 1980). Así pues, el deterioro de la función miocárdica (sobre todo la diastólica), la disrregulación del control del sistema nervioso autónomo sobre el sistema vascular con predominio de la estimulación simpática (aumentando la liberación de catecolaminas, la frecuencia cardíaca, y elevando el riesgo de arritmias malignas), y la disminución de la elasticidad vascular periférica (que incrementaría las cifras de presión arterial), son sólo algunos de los efectos deletéreos del sedentarismo sobre el sistema cardiovascular (Katzmarzyk, 2010; Tremblay *et al.*, 2010).

En estas circunstancias, la disminución del consumo máximo de oxígeno (VO₂ max), que puede oscilar entre un 1% y un 26% (según el periodo de reposo), juega un papel fundamental en el deterioro funcional de los diversos órganos y sistemas, estando vinculada tanto a factores centrales como periféricos.

Como ya se describió en el apartado 2.1.4.3.C2, la variable que mejor cuantifica el estado de condición física de un sujeto, el VO₂ max, es el resultado de dos factores: el gasto cardíaco y la diferencia arteriovenosa de oxígeno. Según este producto, el VO₂ max se puede desglosar en un componente central (gasto cardíaco) y un componente periférico, en el que a su vez influyen diversos factores sanguíneos, musculares y metabólicos (De Teresa *et al.*, 2005a).

Entre los cambios vinculados a elementos centrales que derivan del sedentarismo, cabe mencionar la reducción del volumen de eyección por diversos mecanismos: por reversión de la hipertrofia ventricular fisiológica producida como adaptación al ejercicio, por la disfunción diastólica que habitualmente acompaña al sujeto sedentario (que se traduce en una menor capacidad de distender los ventrículos para aumentar el llenado ventricular), por la disminución del retorno venoso y por tanto, de la precarga, y por el incremento de la poscarga en los tan habituales casos de hipertensión arterial asociada). Todo ello contribuye a disminuir el gasto cardíaco.

En cuanto a los factores periféricos, el deterioro de la capacidad oxidativa de los tejidos, especialmente de las fibras musculares, motivado por la disminución del número de mitocondrias y de la actividad enzimática oxidativa, se considera uno de los principales condicionantes de la reducción del consumo máximo de oxígeno. Como consecuencia de ello, la diferencia arterio-venosa de oxígeno es baja. También se reduce la masa muscular, que afecta de manera más especial a las fibras IIA y IIB, y disminuye el tamaño de las unidades motoras, lo que se traduce en conjunto, en una pérdida de fuerza y potencia (De Teresa *et al.*, 2005a).

Aunque el deterioro miocárdico es un hecho prácticamente constante en el sujeto sedentario, las alteraciones del sistema musculoesquelético secundarias a esta circunstancia, son más alarmantes si cabe. Parece ser que la más alta protección miocárdica frente al estrés oxidativo, la mayor capacidad de utilización de sustratos energéticos “inusuales” como el ácido láctico por estas células, y sobre todo, su contracción activa continua durante toda la vida, lo convierten en un tejido menos vulnerable frente a los daños potenciales de diversa etiología (De Teresa y Esparza, 2004b).

No obstante, aunque el corazón es un órgano intrínsecamente “más protegido” que otros, se encuentra expuesto a riesgos adicionales, procedentes de respuestas patológicas de otros sistemas deteriorados por el sedentarismo, lo que sucede de manera más severa en sujetos con cardiomiopatías de base, constituyendo la insuficiencia cardiaca, uno de los ejemplos más representativos (Freyssin *et al.*, 2012). En realidad, los pacientes con insuficiencia cardiaca, podrían considerarse el prototipo del sedentarismo, y paradójicamente, hasta hace tan sólo unas décadas, el ejercicio físico estaba totalmente proscrito en este tipo de patologías (Shen *et al.*, 2011). El perfil de estos enfermos suele ser bastante uniforme, confluyendo mayoritariamente una serie de características, que contribuyen a deteriorar aún más su capacidad funcional (Mirat, 2007; Rehn *et al.*, 2012):

- Sedentarismo, motivado en muchas ocasiones por el temor del propio paciente y de su entorno a la práctica de ejercicio físico.
- Edades superiores a los 65 años, con todas las circunstancias y patologías asociadas al envejecimiento.
- Sobrepeso.
- Sarcopenia.
- Patologías osteoarticulares concomitantes como la artrosis.

En estos sujetos, las respuestas compensadoras inicialmente beneficiosas, acaban por cerrar un auténtico círculo vicioso agresivo contra el propio miocardio (Poole *et al.*, 2012).

Otra de las consecuencias de sedentarismo sobre el sistema cardiocirculatorio es la reversión del incremento del volumen plasmático, y del aumento de la concentración de hematíes producidos como adaptación al entrenamiento, cuando éste se interrumpe. La reducción del flujo sanguíneo y sobre todo, la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno, provocados por el reposo prolongado, pueden influir negativamente en el funcionamiento de otros órganos. De forma global, es posible afirmar que muchos de los efectos perjudiciales del sedentarismo, se fundamentan en gran medida, en la reducción de la presión hidrostática en el sistema cardiovascular, la reducción del efecto de la gravedad y de la presión sobre el sistema esquelético, el bajo gasto calórico relacionado con la falta de actividad muscular y el aumento del estrés psicológico (Greenlauf & Reese, 1980; Greenlauf & Kozlowski, 1982; De Teresa y Esparza, 2004b).

B. Sistema Muscular, Metabolismo y Sedentarismo

A nivel del aparato locomotor, un efecto evidente derivado de la falta de estímulo por el ejercicio, es la pérdida de masa muscular, un deterioro que, aunque tradicionalmente se venía asociando únicamente al envejecimiento, hoy día se sabe que no es exclusivo de este. Numerosos estudios han demostrado que en grupos de población no anciana, la falta de sollicitación del sistema osteomuscular, es capaz de originar en los músculos efectores, modificaciones muy similares a las producidas durante el envejecimiento en lo referente a la atrofia muscular, aunque en el caso del sujeto sedentario, las fibras predominantemente afectadas son las de tipo II, un hecho que ya se expuso en párrafos anteriores, al hacer referencia al componente periférico del VO_2 max (Fournier, 1983).

La sarcopenia, se define etimológicamente, como la reducción cuantitativa de la masa muscular, y se considera que está provocada por la disminución de elementos contráctiles (Young *et al.*, 1984), ya sea debida a la reducción del número total de fibras musculares (10% a partir de los 50 años), a la disminución del tamaño de las fibras musculares de contracción rápida, o a la pérdida de unidades motoras (Stolberg & Fawcett, 1982). Estos procesos estructurales, suelen asociarse a diversas alteraciones de la funcionalidad a muy diversos niveles: descenso de la fuerza muscular, reducción del índice metabólico, insulinoresistencia que, junto a la pérdida de masa ósea, y al incremento del compartimento graso, abocan al menoscabo de la capacidad aeróbica, y de la tolerancia al ejercicio físico, con evidentes consecuencias deletéreas sobre el estado de salud.

Así pues, en los individuos insuficientemente activos, las repercusiones del sobrepeso, y la resistencia a la insulina como factores inherentes a la baja condición física, se encuentran entre los principales elementos responsables de la disminución de la capacidad oxidativa de las células musculares, que son forzadas a utilizar prematuramente las vías anaeróbicas de obtención de energía. La elevada intensidad relativa que para estas personas supone una actividad física aún de baja carga, hace que durante la misma, se recluten preferentemente, las fibras musculares glucolíticas o de contracción rápida, que utilizan la glucosa o los fosfatos de alta energía en anaerobiosis, como sustratos energéticos (De Teresa y Vargas *et al.*, 2005b).

En el proceso de degradación de glucosa, que se produce en ausencia de oxígeno, además de obtenerse energía en forma de ATP, necesaria para hacer frente a las demandas energéticas de las células, se forma una molécula denominada ácido pirúvico. El ácido pirúvico, puede seguir varios caminos metabólicos: convertirse en otro compuesto denominado ácido láctico, una labor desarrollada esencialmente por las fibras de tipo II o rápidas, preferentemente activadas en los individuos sedentarios, que disponen de estructuras enzimáticas específicas para ello: isoenzima M de la lactato deshidrogenasa, o bien, puede entrar a participar en las rutas aeróbicas de obtención de energía (ciclo de Krebs), gracias a la acción del isoenzima H de la lactato deshidrogenasa, generando así, mayores cantidades de ATP, respecto a las formadas exclusivamente en las vías anaeróbicas.

La capacidad de metabolizar moléculas de glucosa hasta ácido pirúvico es mucho mayor que la de degradar ácido pirúvico a través del metabolismo aeróbico, proceso último, que tiene lugar en el interior de la mitocondria. Cuando las demandas energéticas son bajas, se equilibra la participación de ambos sistemas (aeróbico y anaeróbico), de manera que la mayor parte del ácido pirúvico que se genera, puede ser introducido en las vías aeróbicas, evitando así la acumulación de ácido láctico. Sin embargo, cuando las necesidades energéticas para llevar a cabo la contracción muscular son elevadas, aumenta significativamente la velocidad glucolítica, que se traduce en una sobreproducción de ácido pirúvico. Puesto que la capacidad de metabolización de este compuesto a través de las vías aeróbicas es mucho más limitada que su producción, todo el exceso de pirúvico que no puede ser incorporado al ciclo de Krebs, se transforma en ácido láctico.

El ácido láctico, es una molécula monocarboxílica orgánica, antiguamente considerada como metabolito de desecho con efectos exclusivamente tóxicos, pero que hoy día, se reconoce como un sustrato energético de gran utilidad, al poder ser “aprovechado” por las células de tipo I, o lentas, dotadas de un metabolismo oxidativo privilegiado. Su transformación en ácido pirúvico, y su incorporación a las vías aeróbicas, no sólo evitan la acumulación de éste en el organismo y todas las consecuencias que podrían derivarse de ello, sino que permiten la obtención de mayor cantidad de energía para llevar a cabo las funciones celulares, ahorrando otros sustratos energéticos como la glucosa.

Sin embargo, uno de los problemas que afectan a los sujetos con baja condición física, es que no disponen de sistemas aeróbicos adecuadamente desarrollados, para llevar a cabo este “reciclaje” de ácido láctico, siendo varias las causas específicas que contribuyen al acúmulo precoz de dicha sustancia ante ejercicios de intensidad relativa alta:

- La limitación de la actividad enzimática (enzimas del sistema lanzadera), principalmente la isoenzima H de la piruvato deshidrogenasa, que es incapaz de dirigir todo el ácido pirúvico producido a las vías aeróbicas (ciclo de Krebs).
- La hipoxia relativa, bien a nivel celular o mitocondrial, o la escasez mitocondrial, que limita el funcionamiento del ciclo de Krebs, y por lo tanto, la producción de energía, lo que no hace sino estimular aún más la degradación anaeróbica de la glucosa, y con ello la formación de ácido pirúvico, que al no poder ser metabolizado a través de las vías aeróbicas, por la ya citada restricción de éstas, es convertido en ácido láctico.
- La influencia de las catecolaminas por la hiperactividad simpática propia del desacondicionamiento físico, estimulando aún más las reacciones glucolíticas, y por lo tanto, la producción de ácido láctico. Algunos investigadores, han establecido incluso correlaciones altas ($r = 0,979$) entre el denominado umbral de epinefrina y el umbral de lactato.

Aunque queda claro que el ácido láctico puede ser utilizado como sustrato energético, su acumulación, motivada por una o varias de las causas anteriormente expuestas, puede ocasionar efectos deletéreos a muy diversos niveles. No obstante, esta no es la única sustancia que puede depositarse e interferir en el adecuado funcionalismo celular, otros muchos productos derivados de estos ciclos metabólicos (fósforo inorgánico, AMP, ion amonio, hidrogeniones producidos incluso a través de las vías aeróbicas, etc. etc.), también son capaces de actuar de manera similar: alterando la conducción del

estímulo nervioso a nivel de la placa neuromuscular, bloqueando la acción de diversas enzimas participantes en diversas rutas metabólicas, acidificando el medio, y en definitiva, creando una situación de anormalidad local y sistémica, con una serie de desajustes funcionales, que impiden la prolongación del ejercicio físico, o lo que es igual, obligan al organismo a interrumpirlo.

Además, puesto que como ya se ha indicado, en los sujetos sedentarios, la capacidad de ejercicio no sólo se encuentra condicionada por estos factores metabólicos periféricos o musculares, sino también por la falta de adaptación al ejercicio de elementos cardiovasculares y respiratorios o centrales, unos sistemas que no han sido entrenados-modificados para hacer frente de manera eficaz a las exigencias de una actividad física más o menos intensa, el inadecuado aporte sanguíneo a los tejidos periféricos motivado por una bomba insuficiente, además de limitar la oferta de oxígeno a las células, priva a estos tejidos de un sistema circulatorio eficaz en su función de arrastre o difusión, neutralización y eliminación de diversos productos catabólicos derivados de las reacciones metabólicas celulares, con las consecuencias anteriormente argumentadas.

Por lo tanto, en los individuos con baja condición física, el ejercicio de alta intensidad relativa (siempre debe matizarse con el calificativo “relativo”, dado que la magnitud de la carga de un ejercicio no puede medirse en términos absolutos, al depender de factores individuales como son el grado de acondicionamiento físico, con el que por su parte, mantiene una relación inversa), no sólo provoca una fatiga rápida, favorecida parcialmente por el acúmulo de detritus metabólicos, sino que dispara respuestas neuroendocrinas y cardiocirculatorias que aumentan el riesgo de sufrir eventos adversos durante y tras dicha actividad (arritmias severas, complicaciones coronarias, muerte súbita...). Entre este tipo de respuestas, cabe mencionar el aumento de catecolaminas, de renina, y de cortisol, por la sobreestimulación del eje simpático-adrenal, el incremento excesivo de la presión arterial y de la demanda de oxígeno miocárdico, etc.

C. Sistema Osteoarticular y Sedentarismo

El sedentarismo, también es responsable de una disminución de la densidad ósea (masa ósea por unidad de volumen), que se traduce en cuadros de osteopenia en los casos más leves (pudiendo ser cuantificada mediante el índice densitométrico T o comparación en desviaciones estándar de la masa ósea del sujeto respecto a la media de personas jóvenes del mismo sexo, y se sitúa entre -1 y -2,5) o de osteoporosis cuando el deterioro es más severo, (índice densitométrico T por debajo de -2,5) (Muñoz-Torres *et al.*, 2010). Esta patología es actualmente una de las más prevalentes en las mujeres menopáusicas, dado el habitual bajo nivel de actividad física de este grupo poblacional. Este hecho, lleva consigo un riesgo incrementado de sufrir fracturas vertebrales, de cuello de fémur y de radio (Sutton & Broca, 1986).

Además, al igual que sucede con los tejidos muscular y óseo, el tejido conectivo que forma parte de los tendones, también sufre una degradación debida a la falta de estímulo de tracción consecuente al sedentarismo. En este sentido, se ha podido comprobar que los tendones de animales de experimentación sometidos a reposo en comparación con los más activos, experimentan una importante disminución de su capacidad de resistencia (Brewer *et al.*, 1983; Skovgaard *et al.*, 2010).

A nivel del cartílago articular, se ha comprobado que algunas citoquinas (TNF- α e IL-1), cuyos niveles se encuentran habitualmente elevados en sujetos sedentarios, también alteran el equilibrio de procesos anabólicos-catabólicos normales del cartílago articular, al disminuir tanto la proliferación de los condrocitos, el componente celular del cartílago, como la síntesis de la matriz extracelular que los circunda. La falta de actividad física ha demostrado inducir reducciones del grosor de dicho cartílago, y puesto que además, uno de los efectos del ejercicio en la articulación es el aumento del líquido intrarticular, del cual se nutre esencialmente el cartílago, la falta de estímulo ligado al sedentarismo, deriva en un deterioro de la composición de este tejido, a lo que se sumaría un deterioro muscular simultáneo, incrementando así la inestabilidad de la articulación, favoreciendo una degradación cartilaginosa precoz y acelerando por lo tanto, los procesos artrósicos (De Teresa y Esparza; 2004b; Teichtahl *et al.*, 2009).

D. Metabolismo Oxidativo y Sedentarismo

Como ya se expuso al abordar las respuestas y adaptaciones del organismo al ejercicio, la formación de cierta tasa de radicales libres en las células, se considera un fenómeno constante derivado de la adaptación de los organismos al estado de aerobiosis (Valko *et al.*, 2007). Sin embargo, las células son capaces de defenderse de los ataques de los radicales libres a través de una gran variedad de mecanismos antioxidantes que pueden ser adquiridos y/u optimizados de distintas formas, aunque se consideran dos, las vías fundamentales de consecución: mediante una correcta nutrición, que podría reforzarse de manera ideal, con la suplementación de sustancias con propiedades antioxidantes, y sobre todo, a través de la práctica regular de ejercicio físico aeróbico (Gomes *et al.*, 2012; Nikolaidis *et al.*, 2012)

Recordemos que, evidencias experimentales consistentes, indican que el incremento significativo de las demandas de oxígeno relacionado con la actividad física, sobre todo si ésta es intensa y prolongada, es responsable de un ascenso paralelo en la formación de radicales libres derivados del oxígeno. Pero aunque la respuesta al ejercicio físico puede suponer una perturbación inicial del equilibrio de oxido-reducción, la adaptación del organismo derivada de su práctica regular, mantenida y adecuada a las necesidades individuales de cada sujeto, lleva consigo una serie de cambios a muy diversos niveles, entre los que destacan de manera especial, el incremento de la actividad enzimática antioxidante de las células de todos los compartimentos corporales, lo que incluye también a los miocitos y células inmunitarias (Bottinelli & Westerblad, 2011).

De estos argumentos, puede desprenderse que, otra de las consecuencias del sedentarismo, es decir, de la ausencia de estímulos físicos regulares y apropiados capaces de promover estos sistemas defensivos, sea el desbordamiento de los mecanismos citados (situación de desequilibrio denominada “estrés oxidativo”, con las subsiguientes lesiones celulares irreversibles), ante toda situación que incremente la producción de radicales libres, circunstancias que incluyen paradójicamente, la propia actividad física, sobre todo, si esta es intensa respecto a las necesidades y condición física del sujeto que la realiza, y/o el periodo de recuperación entre estímulos aplicados no es suficiente (Shi *et al.*, 2007).

Teniendo en cuenta que estos daños producidos en las estructuras celulares, afectan fundamentalmente a sus membranas, lugar donde se producen precisamente las reacciones oxidativas que forman parte de las rutas aeróbicas de obtención de energía, es fácil deducir que dicha situación de estrés va a comprometer inexorablemente esta vía metabólica, y por lo tanto, también va a limitar la degradación de combustibles lipídicos, que son el principal sustrato energético de las vías oxidativas implicadas durante el ejercicio aeróbico. Se incurre pues de nuevo, en la activación preferente del circuito alternativo en el sujeto sedentario: las rutas anaeróbicas (glucolíticas y de los fosfágenos) que aumentan a su vez la producción de radicales libres y disparan las respuestas neuroendocrinas y cardiocirculatorias que incrementarían el riesgo de sufrir eventos deletéreos, e incluso mortales, durante la práctica deportiva (Fisher-Wellman & Bloomer 2009).

Por otra parte, las lesiones referidas, no quedan limitadas a esta sección de la mitocondria, sino que también pueden extenderse a su genoma, dificultando consecuentemente, los procesos de reparación celular que deberían producirse tras el daño tisular inducido por el ejercicio, contribuyendo así, al deterioro estructural y funcional del sistema muscular esquelético. El daño tisular producido, activaría una serie de respuestas inflamatorias, desproporcionadas, y con consecuencias negativas a muy diversos niveles (Nikolaidis *et al.*, 2012), unos aspectos que se abordarán posteriormente, de manera más extensa.

Se ha comprobado además que, cuando estos procesos se perpetúan en el tiempo, generan un estado inflamatorio crónico, que no sólo afectaría al sistema muscular, sino también a la práctica totalidad de sistemas y aparatos, como el neuroendocrino, miocárdico, inmune, etc. Esta situación inflamatoria persistente, característica del organismo sedentario, aún siendo de baja intensidad, ha demostrado encontrarse asociada, a una elevada morbilidad y mortalidad a medio-largo plazo tanto por patologías cardiovasculares como por otras enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes tipo II, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer colorrectal, o ciertas enfermedades neurodegenerativas (Walsh *et al.*, 2011).

Así pues, una carga aguda de ejercicio aún siendo moderada-intensa, en un sujeto con buena condición física, es decir, en un organismo dotado de mecanismos defensivos antioxidantes y antiinflamatorios eficaces, generaría alteraciones o desequilibrios

transitorios que en verdad, formarían parte de la adaptación general y fisiológica al entrenamiento, al seguirse de la correspondiente fase de recuperación y supercompensación. En todo caso, de ocasionarse algún tipo de menoscabo, probablemente la magnitud de este, no llegaría a alcanzar la severidad que el mismo ejercicio provocaría en un organismo sedentario, dado que este último carece de las herramientas protectoras necesarias para defenderse apropiadamente.

En otras circunstancias, un ejercicio aún siendo de baja intensidad, ejecutado por un sujeto con baja condición física, es decir, con mecanismos defensivos deficientes, puede resultar especialmente dañino para sus sistemas orgánicos. No obstante, el tipo de ejercicio, la duración y el periodo de recuperación entre las cargas de trabajo aplicadas, son factores que también van a condicionar fuertemente, las características de la respuesta y del posible daño ocasionado.

Las situaciones son, por lo tanto, extremadamente variadas, y las posibilidades de combinación entre ellas, casi innumerables; por esta, y otras muchas razones, delimitar siempre y de forma precisa, la barrera entre las respuestas fisiológicas y patológicas, resulta tan complejo, que puede considerarse incluso, un planteamiento utópico.

E. Sistema Inmunológico y Sedentarismo

Puesto que las adaptaciones al ejercicio físico, afectan a todos y cada uno de los componentes del organismo que participan en la actividad, el sistema inmunológico, como elemento implicado, también es otro de los grandes blancos del sedentarismo. En términos generales, la falta de adaptación del sistema inmune al ejercicio, (asociado o no a factores relacionados con los malos hábitos de vida como dietas inapropiadas, consumo de alcohol, tabaco, etc), deriva por una parte, en el ya comentado estado inflamatorio crónico de bajo grado característico del organismo sedentario, con las repercusiones negativas sobre la salud que ya se conocen, y por otra, en un perfil de respuesta inflamatoria aguda al ejercicio desmesurada, no controlada, responsable de daños tisulares colaterales y de otros

muchos efectos perjudiciales que incluyen también al sistema cardiovascular (De Teresa y Esparza, 2004b; Walsh *et al.*, 2011).

En estas circunstancias, estaríamos pues, ante un modelo de ejercicio que podría calificarse como pro-inflamatorio, pero que en verdad, no es más que una caracterización meramente conceptual, porque la realidad es que, salvo circunstancias extremas en ambos sentidos que no dejan lugar a dudas, la distinción entre los efectos beneficiosos derivados de una correcta práctica física y los deletéreos que se desprenden de una mala adecuación al sujeto que la realiza, es hoy día, uno de los grandes retos de la investigación en medicina del deporte (*Tabla I.14*).

EFFECTOS DEL EJERCICIO SOBRE LA FUNCIÓN INMUNE – RIESGO DE ENFERMAR
Nivel de Inmunidad Exaltado – Susceptibilidad a la Enfermedad (alergia, hipersensibilidad, autoinmunidad)
↕ Nivel de Inmunidad Subóptima – Sujeto en Riesgo
Nivel de Inmunidad Óptima – Protección frente a la Enfermedad
↕ Nivel de Inmunidad Subóptima – Sujeto en Riesgo
Nivel de Inmunidad Comprometido – Susceptibilidad a la Enfermedad

Tabla I.14.: Efectos del ejercicio sobre la función inmune y el riesgo de enfermar
El ejercicio asocia cambios en la función inmune, con efectos en la defensa frente al huésped y en la susceptibilidad/severidad de la enfermedad, si el sujeto posee una función inmune subóptima debido a factores como el estrés, la edad, etc.

2.2. Inflamación, Inmunidad y Ejercicio

Aunque partimos del hecho de que el ejercicio físico aeróbico, regular, correctamente planificado y adaptado a las necesidades individuales de cada persona, es capaz de modificar favorablemente el estado de salud a medio-largo plazo, lo cierto es que la actividad física, a corto plazo, parece tener efectos opuestos. Por lo tanto, el ejercicio y su relación con la salud, muestra dos vertientes aparentemente antagónicas:

- Por una parte, el entrenamiento físico como inductor de cambios beneficiosos, más o menos persistentes en el organismo que, en definitiva, confieren cierto grado de protección frente a agresiones de diversa naturaleza, y que disminuyen consecuentemente, el riesgo de sufrir enfermedades (cardiovasculares o de otra etiología), e incluso, la probabilidad de muerte prematura.
- Por otra parte, la denominada paradoja del ejercicio, hace referencia al hecho de que la respuesta aguda e inmediata al mismo, ocasiona desequilibrios en cada uno de los sistemas orgánicos participantes, que en lo que respecta al sistema defensivo inmunológico, se traduciría en un estado inflamatorio, a priori transitorio y controlado, dirigido a neutralizar las alteraciones producidas. Aunque todos estos cambios teóricamente se consideran parte integral de la adaptación fisiológica al entrenamiento físico, en determinadas circunstancias, como sucede con las reacciones inflamatorias intensas provocadas por cargas excesivas de trabajo físico, podría manifestarse como respuesta de fase aguda con repercusiones sistémicas, que si es mantenida a lo largo del tiempo, terminaría comprometiendo incluso la capacidad inmune del sujeto, y en definitiva, poniendo en riesgo su salud en el más amplio sentido del término (Fallon *et al.*, 2001; Toumi & Best, 2003).

Si bien es aceptado que, todas estas reacciones agudas son secundadas por respuestas compensatorias dirigidas a solventar dichos desequilibrios, delimitar verdaderamente, la barrera que separa lo normal y lo patológico o deletéreo para la salud, es un objetivo aún pendiente para la investigación en medicina del deporte. Así pues, cuestiones concretas como las que se plantean a continuación, y otras muchas, están motivando hoy día, la puesta en marcha de múltiples líneas de investigación en el campo de la fisiopatología del ejercicio: ¿Hasta qué límites, esos picos inflamatorios pueden poner en riesgo la salud? ¿Cuáles serían sus efectos precisos en los distintos sistemas orgánicos implicados? ¿Cuál debería ser la magnitud ideal del estímulo denominado ejercicio y las circunstancias de su aplicación para obtener los máximos beneficios con los mínimos riesgos para la salud? ¿Podría aportar algún tipo de beneficio para la salud, la suplementación con adyuvantes nutricionales para la consecución óptima de dichos objetivos?

Por otra parte, estos confusos planteamientos son mucho más complejos si cabe, si se aplican a poblaciones eminentemente sedentarias, en general, muy vulnerables a cualquier tipo de agresión endógena y/o exógena, que por su parte, comparten una serie de características de manera casi constante, siendo probablemente uno de los datos de mayor relevancia, el perfil cardiovascular basal y de respuesta general al ejercicio desfavorable, y el consecuente riesgo elevado de morbi-mortalidad tanto por causas cardiovasculares como por todas las causas. En definitiva, todo ello parece claro que se sustenta, al menos en gran medida, en un estado inflamatorio basal persistente, sobre el que aún quedan muchas cuestiones por dilucidar, comenzando por una tan básica e importante como la siguiente: ¿Es esta inflamación de bajo grado verdaderamente causa o consecuencia de todas esas patologías crónicas no transmisibles a las que venimos haciendo referencia, de alta prevalencia en nuestra sociedad actual?

Puesto que todas estas argumentaciones poseen un sustrato inmunológico, para facilitar el entendimiento tanto de las cuestiones teóricas que aquí se plantean, como del diseño del presente trabajo experimental que se fundamenta en ellas, se ha considerado necesario incluir en este marco introductorio, un preámbulo dedicado a nociones básicas sobre inmunidad general, con aplicaciones al campo del ejercicio.

2.2.1. Generalidades del Sistema Inmune: Estructura y Función

A pesar de los notables avances que en los últimos años ha venido experimentando el mundo de la investigación en ciencias médicas, cada día se plantean nuevos interrogantes, que están llegando incluso, a cuestionar algunos de los conceptos que hasta hace poco, se consideraban pilares sólidos del conocimiento científico. Este hecho, al tiempo que está generando un inevitable y continuo desconcierto entre los científicos, también está promoviendo el desarrollo de múltiples y novedosas líneas de investigación dirigidas al esclarecimiento de todas estas cuestiones por resolver.

Uno de los ejemplos más característicos de la realidad a la que acaba de hacerse mención, lo constituye el campo de la inmunología. Aunque el estudio fisiológico y patológico del sistema inmune ha sido hasta el momento, uno de los blancos más atractivos en el ámbito de la investigación, paradójicamente, también se considera uno de los sistemas orgánicos que aún sigue encerrando más incertidumbres acerca de los mecanismos biológicos celulares y moleculares implicados en su funcionamiento.

Teniendo en cuenta que el ser humano no podría sobrevivir si no contase con mecanismos capaces de hacer frente al ataque permanente de agentes de diversa naturaleza, y que la labor esencial del sistema inmune es capital como mecanismo de defensa frente a dichas agresiones, resulta fácil comprender la importancia de contar con un sistema inmune eficaz que, constituya en definitiva, una sólida garantía de salud.

2.2.1.1. Estructura General del Sistema Inmune

El sistema inmune, está conformado por una compleja red de células y moléculas distribuidas por todo el organismo, que se caracteriza biológicamente, por la capacidad que posee de reconocer de manera específica, estructuras moleculares o antígenos, y desarrollar una respuesta efectora frente a estos estímulos, provocando así su destrucción o anulación funcional (Janeway *et al.*, 2003).

La eficiencia defensiva del sistema inmunológico se fundamenta esencialmente, en la activación de células efectoras, que incluyen a los linfocitos y a las células presentadoras de antígeno o accesorias, y en la producción de anticuerpos. No obstante, su estructura es mucho más compleja, la diversidad de células y moléculas implicadas en todos estos mecanismos de defensa es enorme, y el fallo de cualquiera de dichos elementos, puede contribuir al desequilibrio del sistema, que supondría a su vez, un compromiso en mayor o menor grado para el organismo, y en definitiva, para su estado de salud (Abbas *et al.*, 2008; Fainboin & Geffner, 2008).

La estructura más general del sistema inmune, comprende un componente celular, las células blancas o leucocitos, que vendría a representar aproximadamente un 15 % de las células corporales, y un componente molecular, integrado fundamentalmente por proteínas, que constituye alrededor de un 20-25% de la concentración total de proteínas plasmáticas (Janeway *et al.*, 2003).

A. Componente Celular del Sistema Inmune

La estructura celular del sistema inmune, está formada por diferentes poblaciones linfocitarias y por células accesorias o auxiliares. Aunque estas células se encuentran dispersas por todo el organismo, pueden establecer interconexiones entre sí, bien a través de moléculas (inmunoglobulinas, citoquinas, complejos antígeno-anticuerpo y otros factores solubles), o mediante contactos directos célula-célula, dependiendo de las circunstancias. El objetivo inicial es distinguir entre aquello que el organismo puede considerar un constituyente “propio”, y los elementos extraños, activando en este último caso, los mecanismos pertinentes dirigidos a la destrucción del antígeno (Goldsby *et al.*, 2007).

Las células inmunes antígeno-específicas son los linfocitos. Existen dos tipos de células linfocitarias: las células T y B. Las primeras, desarrollan la respuesta celular y las segundas la humoral, y ambas, son capaces de reconocer al elemento extraño, lo que constituye el fenómeno primario y fundamental de toda respuesta inmune, que es posible

por la presencia de receptores específicos para dicho antígeno en su membrana. En el caso de los linfocitos B este receptor está constituido por la inmunoglobulina de membrana (mIg), y en el caso de los linfocitos T por el denominado receptor clonotípico (TCR). Sólo los linfocitos B y T disponen de estos receptores antigénicos con un único sitio de unión al antígeno. En los órganos linfoides primarios se producen numerosas clonas de linfocitos B y T, cada una de las cuales, con un receptor antigénico que posee un único lugar de unión al antígeno, es decir, con una sola especificidad (Rabinovich, 2004; Fainboin & Geffner, 2008).

Desde el punto de vista morfológico, los linfocitos T y B se diferencian básicamente en los denominados marcadores linfocitarios, unas estructuras de naturaleza proteica que se conocen genéricamente como antígenos de diferenciación de leucocitos humanos o CD (Cluster of Differentiation), actualmente clasificados desde CD1 a CD166. Realmente, el marcador distintivo de la célula B es mIg, y el de la célula T es TCR (precisamente dos marcadores que no tienen asignado CD). Los linfocitos T reconocen antígenos presentados por las células presentadoras de antígeno, mientras que los linfocitos B reconocen antígenos libres. El reconocimiento antigénico permite la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas secretoras de anticuerpos, mientras que en los linfocitos T ocasiona su diferenciación en linfocitos T efectores. Los linfocitos T CD4 se diversifican a su vez en efectores cooperadores (Th) y los T CD8 en efectores citotóxicos (Tc) (Goldsby *et al.*, 2007; Abbas *et al.*, 2008).

Las células linfocitarias Tc y Th responden de forma distinta a la estimulación antigénica. Las primeras liberan proteínas que destruyen a las células en las que reconocen el antígeno y las segundas producen moléculas de comunicación intercelular (citoquinas) que estimulan a otras células inmunes, llevando a cabo funciones reguladoras sobre macrófagos, activándolos para que secreten productos proinflamatorios y antimicrobianos (radicales oxidantes, óxido nítrico, lisozima), al tiempo que cooperan con los linfocitos B para que estos sinteticen y liberen anticuerpos. Los anticuerpos son moléculas de naturaleza proteica, solubles, que reconocen y se unen a los antígenos formando inmunocomplejos, los cuales, atraen a otras moléculas y células del sistema inmune que participan en la eliminación del antígeno (Regueiro *et al.*, 2002; Roitt & Delves, 2003; Stites, 2003).

El componente inmunológico celular no antígeno específico son células accesorias del sistema inmune que aunque no participa en el reconocimiento específico del antígeno, es necesario para que los linfocitos T y/o B, puedan hacerlo y activarse tras el contacto con el mismo. El reconocimiento a los agentes patógenos puede llevarse a cabo directa o indirectamente (Abbas *et al.*, 2008; Fainboin & Geffner, 2008).

La forma directa se realiza mediante receptores polivalentes que reconocen moléculas compartidas por muchos patógenos, cuya base molecular son receptores de superficie no antígeno específicos, que guían a las células que los contienen hacia los elementos que deben fagocitar. Se comportan así los macrófagos y los neutrófilos (Fainboin & Geffner, 2008).

El reconocimiento indirecto se produce mediante receptores que identifican al complemento y a los anticuerpos que se fijan sobre los patógenos. Actúan así los eosinófilos, basófilos, mastocitos, y los linfocitos espontáneos (NK), exocitando productos citotóxicos y desencadenando en definitiva la respuesta inflamatoria (Goldsby *et al.*, 2007).

B. Componente Molecular del Sistema Inmune

Existen familias moleculares participantes en las respuestas inmunes que, clásicamente vienen diferenciándose en dos grandes grupos: las que intervienen en la comunicación de señales (moléculas de histocompatibilidad y citoquinas) y aquellas otras que participan en la respuesta efectora, con el objetivo de destruir al antígeno (inmunoglobulinas y complemento) (Regueiro *et al.*, 2002; Roitt & Delves, 2003; Stites, 2003).

B.1. Moléculas de Histocompatibilidad

La función principal de las moléculas de histocompatibilidad (HLA) es la presentación antigénica a los linfocitos T y, su expresión en las células presentadoras de antígeno, es regulada por las citoquinas. Son por lo tanto, mediadores solubles de la comunicación intercelular de carácter antígeno específico (Rabinovich, 2004; Fainboin & Geffner, 2008).

Se identifican dos grupos de HLA (Córdova & Álvarez de Mon, 2001b):

- Las moléculas de clase I, que incluyen a su vez las codificadas por los genes HLA-A, HLA-B y HLA-C, son expresadas en todas las células nucleadas del organismo y presentan elementos peptídicos cortos, de origen intracelular a los linfocitos CD8.
- Las moléculas HLA de clase II, que incluyen por su parte las codificadas por los genes DP, DQ y DR, son expresadas por las células presentadoras de antígeno profesionales que incluyen a monocitos, macrófagos, células dendríticas y células B, presentan péptidos más largos de origen extracelular a los linfocitos CD4

B.2. Citoquinas

Estructuralmente, las citoquinas son glicoproteínas de bajo peso molecular (entre 8 y 40 kDa), constituidas por unos 120-180 aminoácidos (APS). Aunque de las numerosas clasificaciones que se han propuesto, la basada en criterios funcionales ha sido probablemente la más utilizada desde su aprobación, lo cierto es que en los últimos años ha venido suscitando una gran controversia, dada la pleiotropía de muchas de estas moléculas, y por lo tanto, sus funciones ambivalentes. Por ello, en este trabajo se ha optado por una diferenciación fundamentada en criterios estructurales (Pedersen, 1997; Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000; Córdova *et al.*, 2001b; Suárez *et al.*, 2009) (Tabla I.15.):

Citocinas	
Citocinas	Nomenclatura
Factores transformadores de la diferenciación celular	EGF, PDGF, FGF ácido y básico, NGF, NT3, BDNF, CNTF, TGF α , TGF β 1,2,3, OSM y HGF
Interleucinas	IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22 y IL-23
Factores estimuladores de colonias	GM-CSF, G-CSF, M-CSF, SCF, EPO y LIF
Factores de necrosis tumoral	TNF- α y TNF- β
Interferones	IFN- α , IFN- β e IFN- γ

Tabla I.15.: Clasificación y nomenclatura de las principales citoquinas.
Modificada Suárez et al. (2009)

Las citoquinas son mediadores solubles de comunicación intercelular no antígeno específicos, liberadas por diversas extirpes celulares, no solamente por las células inmunitarias, y poseen la capacidad para unirse a receptores específicos de membrana de otras células, contribuyendo a la activación, blastogénesis y/o diferenciación de leucocitos en células efectoras, regulando también otros procesos como la apoptosis, la adquisición de la capacidad citotóxica y la recirculación de leucocitos (Janeway *et al.*, 2003; Goldsby *et al.*, 2007).

Aunque en condiciones normales, muchas de estas citoquinas se producen en pequeñas cantidades, determinados estímulos, son determinantes para que sean segregadas en cuantías significativas, unos estímulos que suelen dar lugar a la producción simultánea de varias citoquinas distintas, a través de un efecto en cadena, que permite que la actuación de una o varias de ellas sobre su célula diana, induzca la producción de otras (Rabinovich, 2004; Fainboin & Geffner, 2008).

A pesar de que los mecanismos de acción de las citoquinas son usualmente autocrinos (autocomunicación de una célula consigo misma), yuxtacrinos (sobre las células adyacentes) o paracrinos (sobre las células del mismo tejido), algunas de ellas como la IL-1, la IL-6 y el TNF- α , pueden actuar de manera endocrina. Estas proteínas desempeñan un papel clave en la regulación de las respuestas inflamatorias secundarias al ejercicio (Fainboin & Geffner, 2008).

Así pues, ni la síntesis de las citoquinas, ni sus efectos, quedan confinados al sistema inmune, puesto que también son capaces de participar en los ajustes funcionales de las células de otros órganos y tejidos. Las acciones de las células inmunitarias, son por otra parte, sometidas a la regulación de distintos sistemas, como son el sistema nervioso y el endocrino, quedando así integrados como un todo en el organismo (Fainboin & Geffner, 2008).

Aunque muchas de estas citoquinas actúan sinérgicamente, en otras ocasiones lo hacen de manera antagónica. Sus aparentes acciones contradictorias obedecen a la pleiotropía que las caracteriza, es decir, a su capacidad para actuar sobre diferentes tipos de células induciendo en ellas efectos también diversos; todo ello, en función de una gran variedad de factores como son los relacionados con las necesidades metabólicas, el ambiente celular y molecular, etc. (Abbas *et al.*, 2008).

En muchos casos, una citoquina puede interactuar con diferentes tipos celulares que expresan receptores para ella, y también, una única célula suele presentar receptores para diversas citoquinas. Por otra parte, la unión de esta a su receptor puede alterar tanto la expresión de receptores para la propia citoquina, como para otras. Las interacciones de los efectos de las distintas citoquinas sobre las células inmunes, determinan que dos de estas sustancias puedan expresar acciones cualitativa y cuantitativamente diferentes a las que tendrían ambas si actuaran por separado. También, los diversos tipos celulares pueden ser activados de forma distinta en un ambiente que presenta una misma combinación de citoquinas (Goldsby *et al.*, 2007; Abbas *et al.*, 2008; Fainboin & Geffner, 2008).

Aunque a grandes rasgos, estas son las características generales más importantes, compartidas por el conjunto de citoquinas, el papel concreto de aquellas que han sido consideradas de mayor interés para el presente estudio, por una parte, como indicadores de riesgo cardiovascular y de enfermedades crónicas no transmisibles, y por otra, como agentes que forman parte de los procesos inflamatorios e inmunes en respuesta al ejercicio, es analizado de manera específica en los capítulos 2.1.4.2 y 2.2.3., respectivamente.

En la *Tabla I.16.* que se muestra a continuación, se exponen a modo de resumen, algunas de las citoquinas más relevantes desde el punto de vista funcional, su denominación, y el receptor al que se unen de manera preferente.

NOMENCLATURA DE LAS CITOQUINAS Y SUS RECEPTORES

CITOQUINA	SINÓNIMOS	RECEPTOR
IL-1 α IL-1 β	Factor Activador de los Linfocitos (LAF) Pirógeno Endógeno (EP)	CD121a, CD121b
IL-2	Factor de crecimiento de linfocitos T (T-CGF) Factor cooperador de la citotoxicidad (KHF)	CD25, CD122, IL-2R γ
IL-3	Factor de crecimiento de mastocitos	
IL-4	BSF-1 BCGF-1	CD124
IL-5	T cell replacing factor I, Factor II de crecimiento de células B, Factor potenciador de la síntesis de IgA, Factor estimulador de colonias de eosinófilos	CD125
IL-6	Interferón β 2, BSF-2	CD126, CD130
IL-7	Linfopoyetina I	CD127
IL-8	Factor activador de los neutrófilos NAF-1	CDw128
IL-10	Factor inhibidor de la síntesis de citocinas (CSIF).	CD114
IL-12	Factor estimulador de las células NK	IL-12R
IL-13	P-600	
IL-14		
IL-15		
GM-CSF		CD116
TNF α	Caquectina	CD120a, CD120b
TNF β	Linfotoxina (LT)	CD120a, CD120b
TGF β	Factor de crecimiento transformador	Tipo I, Tipo II, Tipo III
IFN α	Interferón leucocitario	CD118
IFN β	Interferón fibroblastoideo	CD118
IFN γ	Interferón inmune, interferón tipo II	CD119

Tabla I.16.: Nomenclatura de citoquinas y sus receptores. Modificada de Suárez et al. (2009)

B.3. Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas son glicoproteínas sintetizadas por linfocitos B diferenciados (células plasmáticas). Su producción está inducida por la exposición de las células B a un antígeno al que reconocen de forma específica, reclutando también a otras moléculas (complemento) y células (fagocíticas y exocíticas) contra él.

Las moléculas de reconocimiento al antígeno, pueden detectarse bien como receptor de membrana, o como molécula libre soluble, ya que los linfocitos B implicados en una respuesta inmune secretan grandes cantidades de Ig, algo que no ocurre de la misma forma con el receptor clonotípico de la célula T (TCR), que únicamente actúa como receptor de membrana. Tanto las inmunoglobulinas de membrana como las solubles, se unen directamente al antígeno, mientras que el TCR, sólo puede reconocer antígenos que han sido previamente procesados (fragmentos degradados de antígeno) y que aparecen en la membrana de otras células unidos a moléculas de HLA (Córdova, 1994; Córdova & Álvarez de Mon, 1999).

La estructura básica de estas glicoproteínas está constituida por cuatro cadenas: dos pesadas o cadenas H, iguales entre sí, y dos ligeras o cadenas L, también idénticas entre sí. Cada cadena pesada se une con su correspondiente cadena ligera a través de puentes disulfuro, en una región con cierta capacidad de movilidad, denominada “zona bisagra”, un lugar muy sensible al ataque enzimático de dos proteínas importantes: papaína y pepsina (Prieto *et al.*, 2001a).

Ambos tipos de cadenas, poseen una configuración tridimensional globular, y a cada una de las regiones globulares de que consta, se le denomina dominio. En conjunto, las inmunoglobulinas, poseen una morfología similar a una “Y”. La actuación de la papaína permitirá obtener dos fragmentos Fab (los dos brazos de la Y por separado), cada uno de los cuales con capacidad de unirse al antígeno, y un fragmento Fc cristalizante (que vendría a ser el tronco de la Y), mientras que se formará un fragmento Fab y pequeños péptidos, en el caso de que la enzima sea la pepsina (Córdova, 1994; Córdova & Álvarez de Mon, 1999).

La capacidad de unión específica al antígeno se encuentra en la zona situada entre las regiones variables tanto de las cadenas pesadas como de las ligeras (VH y VL respectivamente), que pertenecen al fragmento Fab, mientras que las funciones efectoras, están mediadas por la región Fc, responsable de la activación del complemento, de la unión a la membrana de otras células (monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, linfocitos T y B), y concretamente, a los receptores para Fc que éstas poseen en su membrana (Córdova, 1994; Córdova & Álvarez de Mon, 1999).

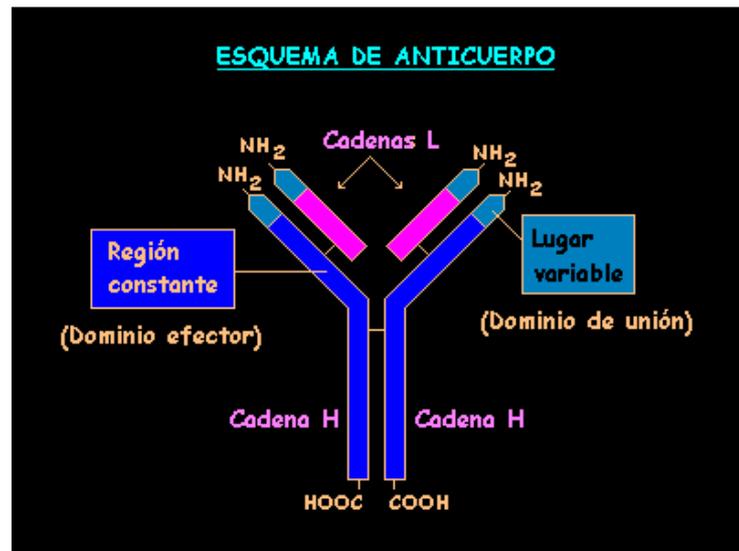


Figura I.14.: Estructura de un anticuerpo

A veces, la simple unión del anticuerpo al antígeno es capaz de neutralizar la patogenicidad de un agente extraño, sin embargo, en otras ocasiones, esto es insuficiente, siendo necesarios mecanismos adicionales como la activación del complemento, y la actividad fagocítica de determinadas células, previa unión de la región del antígeno a la región Fc de la inmunoglobulina.

Existen cinco clases de cadenas pesadas, denominadas con las letras griegas: α , ϵ , γ , μ y δ , y dos tipos de cadenas ligeras: κ y λ . Los diferentes tipos de cadenas pesadas, definen cinco clases diferentes de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, con funciones inmunológicas también distintas (Córdova, 1994; Córdova & Álvarez de Mon, 1999):

- La IgA está presente en suero y en secreciones mucosas.
- La IgE media las reacciones de liberación de histamina en respuesta a antígenos y alérgenos. Se caracteriza biológicamente por su capacidad de unirse de manera preferente a basófilos, eosinófilos y mastocitos, provocar una desgranulación de estas células y la liberación masiva de diversos mediadores de la respuesta inflamatoria.

- La IgG es el tipo de inmunoglobulina más abundante en el suero y varios de sus isotipos fijan complemento (IgG1, IgG2 e IgG3, pero no IgG4). Suele predominar en la respuesta inmune inducida por la reexposición a un determinado antígeno. Activan preferentemente a células NK y fagocíticas (dentríticas, macrófagos y neutrófilos).
- Los isotipos IgM e IgD son receptores celulares de los linfocitos B, aunque también pueden detectarse en suero. La IgM es la primera inmunoglobulina que aparece tras la exposición inicial a un antígeno y su forma monomérica es el receptor antigénico de las células B. La IgD suele aparecer en la membrana de los linfocitos B coexpresándose con la IgM, y parece estar implicada en la regulación de la activación linfocitaria B.

B.4. Complemento

El sistema del complemento es un conjunto de más de 30 proteínas séricas que se sintetizan fundamentalmente en el hígado, y que al ser activadas interaccionan entre sí de forma secuencial originando una serie de reacciones en cadena en las que se producen diferentes fragmentos proteicos con capacidad destruir membranas celulares, incrementar la eficacia fagocítica celular, e inducir una reacción inflamatoria por la liberación de anafilotoxinas (Córdova *et al.*, 2001a; Córdova, 2003).

La activación del complemento, puede llevarse a cabo a través de dos vías: la vía clásica y la alternativa. La primera de ellas, puede activarse directamente por bacterias, virus, células infectadas por los anteriores microorganismos, o por la unión de los anticuerpos al antígeno, siendo más frecuente esto último; mientras que la vía alternativa se activa independientemente del reconocimiento del antígeno, lo que constituye un mecanismo de la inmunidad natural. Ambas vías se encuentran activadas in vivo, aunque a baja intensidad, pero cuando se acelera su activación, funcionan como sistemas de amplificación en cascada (Córdova & Álvarez de Mon, 1999; Córdova, 2003).

2.2.1.2. Funciones Generales del Sistema Inmune

Desde una perspectiva funcional, y muy a *grosso modo*, puede sintetizarse que, el sistema inmune participa en dos vías básicas para cumplir sus funciones: la vía aferente y la eferente. La primera, constituye lo que se denomina la fase de reconocimiento del antígeno, de manera que si el elemento en cuestión, es reconocido como propio, se desarrollará un mecanismo activo de tolerancia inmunológica o no respuesta, en el que los linfocitos se abstendrán de poner en marcha procesos de defensa.

Las células del sistema inmune recirculan por el espacio vascular, y se extravasan del mismo tras agresiones producidas en estructuras tisulares circundantes. En el seno del tejido dañado se liberan sustancias quimiotácticas que activan a las células del endotelio vascular, provocando la adhesión y salida de células inmunes, que son atraídas hasta el lugar del daño, desencadenando el proceso inflamatorio. Aunque los objetivos básicos son intentar eliminar la causa y reparar las lesiones producidas, lo cierto es que las células inmunes extravasadas poseen un gran potencial lesivo capaz de generar daños colaterales en el tejido inflamado, que cuando son de gran magnitud, pueden tener incluso repercusiones sistémicas en forma de respuesta de fase aguda.

Verdaderamente, el proceso inflamatorio, puede ser iniciado por mecanismos inmunológicos o no. El primero de los supuestos se produciría tras la interacción de los antígenos con los linfocitos T o los anticuerpos, conduciendo a la activación celular y a la producción de mediadores solubles, que ocasionaría la inflamación en el lugar donde se reconoce el antígeno iniciador de la respuesta inmune. Los mecanismos no inmunológicos de la inflamación se pueden activar por productos bacterianos (toxinas, lipopolisacárido), por sustancias resultantes del estrés (mecánico, hipóxico o hipertérmico) o ser secundarios a la necrosis tisular, constituyendo un ejemplo de inflamación no inmune, la inflamación muscular inducida por el ejercicio (Córdova & Álvarez de Mon, 1999).

No obstante, este modelo inflamación-tipo de estímulo es excesivamente simplista. La realidad es mucho más compleja, ya que por ejemplo, los mecanismos inmunes considerados no inflamatorios, como la respuesta humoral, pueden provocar inflamación por estimulación de células accesorias del sistema inmune con receptores para la región constante de los anticuerpos, y por otra parte, la inflamación provocada por procesos no inmunológicos puede amplificarse por mecanismos inmunes, implicando a células antígeno-específicas, es decir, a los linfocitos T y B o sus productos citoquinas y anticuerpos respectivamente.

Así pues, las respuestas del sistema inmune, pueden clasificarse en naturales o innatas y en antígeno-específicas (*Tabla I.17.*). En las respuestas innatas del sistema inmune, participan receptores celulares y moleculares capaces de reconocer determinantes que comparten muchos patógenos sin necesitar una sensibilización previa, y son más rápidas que las respuestas antígeno específicas, en las que participan los linfocitos T y B (Prieto *et al.*, 2001b).

TIPOS DE INFLAMACIÓN SEGÚN SU ESTÍMULO		
TIPO DE INFLAMACIÓN	NO ANTÍGENO ESPECÍFICA	ANTÍGENO ESPECÍFICA
Estímulos Desencadenantes	Productos bacterianos: LPS, toxinas	Antígeno
	Productos resultantes del estrés	Alergeno
	Productos de la necrosis tisular	Autoantígeno

Tabla I.17.: Tipos de inflamación según sus principales estímulos desencadenantes. Elaborada a partir de la fuente Prieto et al. (2001b)

Estas respuestas naturales, en definitiva, inician la inflamación aguda, eliminan muchos agentes patógenos y contribuyen a la activación de las respuestas inmunes antígeno específicas que generan la memoria inmunológica. Respecto a las últimas, cuentan con las ventajas de que pueden dirigirse contra determinados antígenos que son recordados por el sistema inmune (memoria inmunológica), y por otra parte, ocasionan menos daños colaterales a las estructuras del organismo, al emplear mecanismos efectores dirigidos de manera más selectiva hacia el blanco que desean destruir.

Ambas respuestas poseen bases celulares y moleculares distintas. Las innatas son mediadas por fagocitos, células NK y complemento, mientras que en las específicas, intervienen los linfocitos T y B y los productos moleculares que estas células liberan tras su contacto con el antígeno: perforinas y granzimas por parte de los linfocitos Tc, citoquinas por parte de los CD4 y anticuerpos por parte de las células B (Goldsby *et al.*, 2007; Abbas *et al.*, 2008; Fainboin & Geffner, 2008).

2.2.2. Eje Neuro-Endocrino-Inmunológico: La respuesta al Estrés

Los sistemas nervioso y endocrino, son las principales vías de comunicación interna del organismo, e incluyen una compleja cadena de hormonas y neurotransmisores, que son segregados tanto por glándulas endocrinas como por neuronas, interviniendo en multitud de procesos biológicos. Ambos sistemas interactúan entre sí y modulan la fisiología del sistema inmune, que no sólo emplea los sistemas de comunicación intercelular que le son propios (citoquinas y quimioquinas), sino también otros que participan en las respuestas al estrés.

La función inmune es influenciada por diversos tipos de estrés fisiológico, entre los que se incluye el estrés físico y el emocional. El objetivo fundamental de las hormonas del estrés (CRH, ACTH, β -Endorfinas, GH, catecolaminas y cortisol, esencialmente) es preparar al organismo para una reacción inmediata ante una situación adversa a la que debe responder en un momento dado. Para ello, moviliza las reservas energéticas oportunas y, en definitiva, optimiza la capacidad del individuo para afrontar las necesidades de esa situación crítica. Además de actuar sobre el metabolismo energético, modula el número y actividad de los leucocitos circulantes (Córdova *et al.*, 2001c).

El aumento de los niveles cerebrales de los neurotransmisores dopamina y noradrenalina liberados con el estrés, inicia la activación de dos grandes vías: la más inmediata, la vía nerviosa simpática, que estimula la liberación de catecolaminas desde la médula suprarrenal y las terminales nerviosas adrenérgicas, y la vía endocrina hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, más lenta (en torno a 20-30 minutos tras el inicio de la situación de estrés), que por su parte, estimula la producción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal (Córdova *et al.*, 2001c).

La vía endocrina pone en marcha una serie de reacciones en cadena, estimulando la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) por el hipotálamo, que a su vez, estimula la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y β -endorfina por la adenohipófisis. La ACTH por su parte, provoca la liberación de cortisol por la corteza suprarrenal y la β -endorfina modifica la funcionalidad linfocitaria. Las catecolaminas liberadas por la médula suprarrenal, junto a la noradrenalina, estimulan a su vez, la producción de hormona de crecimiento (GH) por parte de la hipófisis anterior (Córdova *et al.*, 2001c).

Los circuitos neuroendocrinos, constituidos por las hormonas del estrés y, los paracrina-endocrinos, característicos del sistema inmune y, conformados por los distintos grupos de citoquinas, integran en conjunto, los mecanismos de respuesta al estrés, en este caso, promovido por el ejercicio. Las señales de comunicación nerviosas-endocrinas-inmunes son bidireccionales, y aunque suelen comenzar siendo locales, en algunas ocasiones, las moléculas liberadas pueden producirse en cantidades suficientemente elevadas como para ejercer efectos sistémicos. En la *Figuras I.15. y I.16.* que se muestran a continuación, quedan resumidos estos datos:

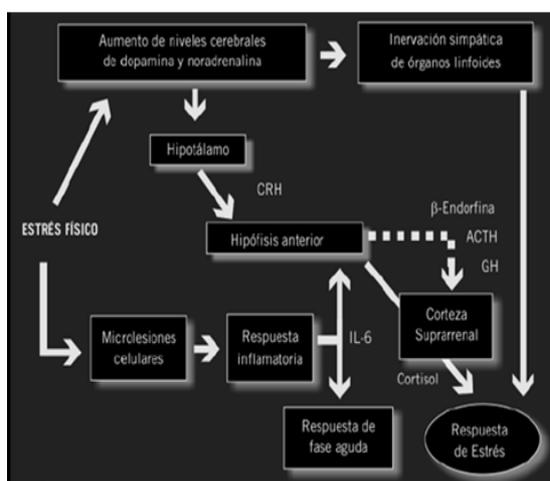


Figura I.15.: Representación esquemática del eje neuroendocrino relacionado con el estrés físico producido por el ejercicio. Modificado de Córdova (2009)

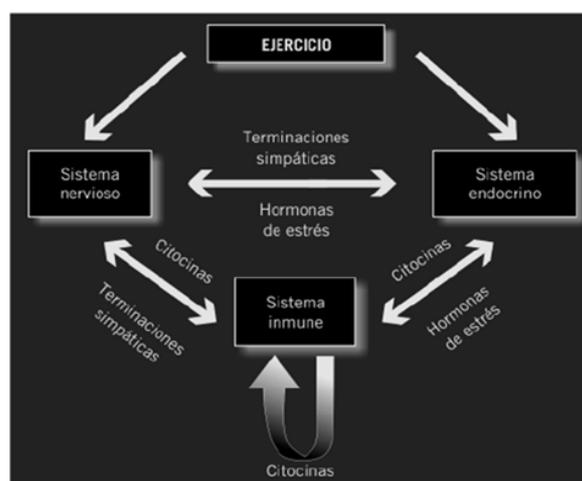


Figura I.16.: Representación esquemática de la relación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune en la respuesta de estrés originada por el ejercicio físico. Modificado de Córdova (2009)

El sistema inmune interviene por su parte, en la respuesta de estrés originada por el ejercicio, a través de mediadores pro inflamatorios producidos por macrófagos residentes en los tejidos (fundamentalmente muscular), y por los linfocitos T, así como a través de moléculas con propiedades antiinflamatorias que participan en el control y finalización de las respuestas inflamatorias desencadenadas. Algunos de estos mediadores inmunes, como la IL-6 actúan a nivel sistémico estimulando la respuesta de fase aguda, y además de intervenir sobre el sistema neuro-endocrino y participar en la respuesta al estrés, contribuyen a la focalización de algunos de los efectos de esta respuesta, en el foco tisular dañado.

En la *Tabla I.18.* se resumen los mediadores neuroendocrinos e inmunológicos más relevantes que intervienen en la respuesta al estrés y lesiones asociadas:

MEDIADORES EN LA RESPUESTA DE ESTRÉS AL EJERCICIO		
ENDOCRINOS	Hipotálamo Adenohipófisis Suprarrenales	CRF, GH, ACTH, β -Endorfinas Cortisol, Catecolaminas
PARACRINOS	Citoquinas proinflamatorias Macrófagos tejidos Linfocitos T	IL-1, IL-6 ?, IL-8, TNF- α IFN- γ , IL-5
CITOQUINAS ANTIINFLAMATORIO E INMUNOSUPRESOR	Diversas células inmunes y no inmunes	IL-10, IL-1ra, TGF- β

Tabla I.18.: Mediadores en la respuesta de estrés al ejercicio. Construida a partir de datos de Córdova et al. (2001c).

2.2.2.1. Influencia de las Hormonas del Estrés y el Ejercicio sobre el Sistema Inmune

Manteniendo al margen las acciones preferentes de las hormonas del estrés sobre la movilización de sustratos energéticos durante el ejercicio, y en el caso de las catecolaminas, también sobre el sistema cardiovascular, y centrándonos en la influencia de todos estos mediadores anteriormente mencionados sobre el sistema inmune, es preciso considerar varios aspectos esenciales que condicionan dicha relación: el estado de condición física de los sujetos, y las características del entrenamiento, fundamentalmente volumen e intensidad del mismo (Pedersen *et al.*, 1996; Córdova, 2003; Villa *et al.*, 2003).

El cortisol y las catecolaminas liberadas en respuesta al estrés del ejercicio, median efectos inmediatos sobre la serie blanca. Las catecolaminas inducen la demarginación de los linfocitos desde el endotelio vascular pulmonar principalmente, hasta la circulación periférica. Aunque realmente la leucocitosis afecta a las distintas subseries celulares, existe un predominio de la línea linfocítica, con incremento más acusado de células B y NK (respecto a estas últimas, pueden elevarse hasta un 300% tanto en ejercicios máximos como submáximos manteniéndose sólo unas 3 horas, ya que tras el ejercicio se produce una disminución, y en ejercicios de resistencia intensos pueden disminuir). También la recuperación hasta valores normales, se produce más rápido en la serie linfocítica que en la neutrófila. Dichos cambios se observan fundamentalmente en ejercicios máximos de corta duración, detectándose en estas circunstancias, incrementos de hasta un 150% de linfocitos T, con predominio de los CD8 con respecto a los CD4. Mientras que en el ejercicio de intensidad moderada se incrementa el recuento leucocitario como respuesta preferente a la noradrenalina, en el de alta intensidad parece intervenir mayoritariamente la adrenalina (Rowbottom & Green, 2000).

El ejercicio continuado (de duración superior a 1 hora) provocaría ya una elevación más importante de las concentraciones de cortisol, que actuaría movilizándolo desde médula ósea a circulación y favoreciendo la extravasación de linfocitos Th y monocitos desde la sangre, a los tejidos inflamados, comenzando a producirse disminuciones sanguíneas de las cifras de linfocitos (Pyne, 1994; Smith & Pyne, 1997; Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000; Córdova *et al.*, 2001a). La leucocitosis provocada por el ejercicio es transitoria, y su magnitud guarda una relación directa con la intensidad del mismo, ya que se ha objetivado más pronunciada en ejercicios máximos. Por otra parte, mantiene una relación inversa con la condición física, siendo menor en sujetos entrenados (Rowbottom & Green, 2000; Villa *et al.*, 2003).

El cortisol y sus análogos sintéticos han demostrado claros efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Concretamente, existen evidencias de sus acciones inhibitorias de la síntesis de IL-1 y TNF- α , también de IL-2 y de la expresión de los receptores para esta citoquina, disminuye la proliferación de linfocitos, la capacidad de estos para secretar citoquinas y para responder a las mismas, también para producir inmunoglobulinas, inhibe la función de las células accesorias en general, etc. No obstante, la magnitud de todos estos efectos depende de variables como la intensidad y duración del ejercicio, así como del

grado de entrenamiento del sujeto (Pedersen,1997; Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000; Córdova *et al.*, 2001b).

La ACTH, se incrementa de manera proporcional a la intensidad del ejercicio, pudiendo aumentar hasta un 500% en intensidades extremas (Bonifazi *et al.*, 1998; Córdova *et al.*, 2001b).

La GH suele elevarse especialmente, en ejercicios muy cortos y vigorosos como los sprints y también, en ejercicios intermitentes. Se sabe que los ejercicios anaeróbicos inducen mayores elevaciones de GH que los aeróbicos de intensidad moderada, probablemente por la necesidad de elevar el metabolismo lipídico preservando en cierta medida la glucosa (Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000; Córdova *et al.*, 2001b).

La β -endorfina y otros opiáceos endógenos generalmente aumentan de manera más significativa a intensidades de ejercicio que superan el 55-60% del consumo máximo de oxígeno. Tras superar el umbral crítico referido, las concentraciones pueden multiplicarse hasta 5 veces con respecto a los niveles de reposo. Parece ser que los ejercicios cortos y muy intensos, así como los ejercicios prolongados, inducen ascensos de β -endorfina, probablemente relacionados con la regulación cardiovascular, y con el metabolismo de la insulina y la glucosa. En cuanto a la influencia de esta hormona sobre los elementos inmunes, se cree que es capaz de incrementar la actividad citotóxica espontánea y la producción de anticuerpos como adaptación al entrenamiento (Kraemer & Ratamess, 2005; Clow & Hucklebridge, 2001).

Puesto que la variabilidad de los efectos agudos y a largo plazo de los distintos tipos de ejercicio sobre el circuito neuro-endocrino-inmunológico activado por el estrés, es enorme, y su abordaje pormenorizado excedería los objetivos de este trabajo, sólo se reseñarán a continuación algunas generalidades a este respecto:

- Durante el ejercicio submáximo de corta duración, la mayor parte de las hormonas de estrés están aumentadas en respuesta al sistema nervioso simpático-catecolaminas. Estos ejercicios de corta duración también provocan una disminución de los niveles de insulina, ya que su producción queda inhibida por el estímulo adrenérgico (Kraemer & Ratamess, 2005; Clow & Hucklebridge, 2001).

- Tanto los ejercicios de resistencia como los de fuerza de alta intensidad, producen elevaciones más marcadas de las hormonas de estrés: ACTH, cortisol, catecolaminas, GH y prolactina. Esta respuesta aumenta la disponibilidad de recursos energéticos para el ejercicio. El ejercicio prolongado provoca una elevación adicional en las hormonas con efectos sobre el metabolismo y disponibilidad de sustratos energéticos, como cortisol, catecolaminas, GH y glucagón. Dado que el ejercicio prolongado se acompaña de pérdidas de agua, produce elevaciones de la hormona antidiurética y de la aldosterona, ambas relacionadas con el balance hidroelectrolítico (Kraemer & Ratamess, 2005).

- Por su parte, el entrenamiento tiene marcados profundos efectos sobre el sistema hormonal, hasta tal punto que las concentraciones basales de ACTH, cortisol, catecolaminas, insulina y glucagón son menores en los individuos entrenados. Esta diferencia se ha atribuido a una mayor disponibilidad de reservas energéticas en el organismo de estos individuos, e incluso, a una percepción reducida de los estímulos estresantes vitales (Raastad *et al.*, 2000; Kraemer & Ratamess, 2005).

- La liberación de catecolaminas en respuesta a una determinada carga de ejercicio es menor en los individuos entrenados que en los individuos sin entrenar, y la expresión de los β_2 receptores por linfocitos y neutrófilos también disminuye en los primeros. Los cambios de cortisol y de la GH con el ejercicio también son menos acusados en los individuos con cierto nivel de acondicionamiento físico (Ortega, 2003; Kraemer & Ratamess, 2005).

2.2.2.2. Influencia de los Mediadores del Sistema Inmune sobre la Respuesta al Estrés

La IL-1 y la IL-6 son capaces de estimular por su parte, el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, favoreciendo la liberación de ACTH y cortisol, y la IL-6, concretamente, se cree que puede estimular la corteza suprarrenal de manera directa. De esta forma, se considera que las citoquinas, contribuyen al mantenimiento de la liberación de mediadores de la respuesta al estrés (Pedersen, 1997; Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000; Córdova *et al.*, 2001b).

Determinadas citoquinas con efectos supresores de las respuestas inmunes e inflamatorias como la IL-10 y el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), parece ser que ejercen un efecto inhibitorio sobre la secreción de ACTH y cortisol, aunque los mecanismos no están claros. Probablemente se trate de un efecto indirecto al contribuir a la resolución de la respuesta de fase aguda.

2.2.3. La Inflamación, Mecanismos Desencadenantes y Ejercicio

El ejercicio físico, puede considerarse un modelo de inflamación controlado, que no por ello, se encuentra exento de riesgos o efectos negativos para la salud bajo determinadas circunstancias. Como ya se ha comentado en apartados anteriores, la delimitación clara entre las respuestas fisiológicas y patológicas al ejercicio, sigue siendo uno de los grandes objetivos subsidiarios de investigación en la medicina y la fisiología del deporte.

Aunque se asume que a través del presente trabajo no es posible dar respuesta a todas estas incógnitas a las que hacemos alusión, al menos, se pretende contribuir de alguna forma, aportando tanto los resultados de nuestra experiencia como nuestra interpretación de los mismos. Por lo tanto, teniendo en cuenta que la profundización en el conocimiento de los procesos inflamatorios mediados por el ejercicio, pasa inexorablemente por el adecuado entendimiento de su soporte básico, esto es, del proceso inflamatorio general, se partirá de una descripción genérica de dichos mecanismos inflamatorios, haciendo mención paralelamente, a aspectos particulares relacionados con el ejercicio (Scott, 2002; Scott *et al.*, 2004).

De manera global, puede considerarse que la respuesta inflamatoria, secundaria a múltiples desencadenantes, como la infección, la lesión tisular y sus daños relacionados, está conformada por una serie de reacciones celulares y moleculares en cadena que podría sintetizarse en los siguientes puntos:

- Activación y extravasación leucocitaria
- Liberación de mediadores proinflamatorios
- Activación del complemento y otros mecanismos humorales en cascada
- Síntesis hepática de reactantes de fase aguda

2.2.3.1. Desencadenantes Generales del Proceso Inflamatorio

Los agentes desencadenantes del proceso inflamatorio, se pueden clasificar en base a su mecanismo de acción, en dos grandes grupos: los inductores de procesos inmunes y los inflamatorios no inmunes, entre los que se incluyen los agentes necrosantes (lesiones mecánicas como las inducidas por el ejercicio, quemaduras, causticaciones, etc) y cuerpos irritantes (cristales de urato, asbesto, etc) (*Figura I.17.*)

Los agentes inflamatorios que conforman el grupo inmunológico, pueden diferenciarse a su vez en, aquellos que participan en respuestas denominadas Th1, donde se generan autoanticuerpos, que tras unirse a antígenos, forman inmunocomplejos activadores de células fagocíticas a través del complemento; y aquellos otros que forman parte de las respuestas Th2, en las que el alérgeno se une a la IgE de la superficie de los mastocitos, liberando estos el contenido proinflamatorio de sus gránulos. En ambas circunstancias, se pone en marcha el proceso inflamatorio.



Figura I.17.: Representación esquemática de los mecanismos de acción de los principales agentes inductores del proceso inflamatorio. Modificado de Córdova et al. (2001a)

En lo que respecta a los procesos inflamatorios no inmunológicos, los agentes irritantes pueden activar directamente a los fagocitos, mientras que los necrosantes, lo harían liberando al medio restos celulares, ya sea a través del complemento, o mediante la formación de inmunocomplejos, iniciándose en cualquiera de estos casos, el proceso inflamatorio.

En el caso de la inflamación inducida por el ejercicio, el daño tisular originado por la destrucción de fibras musculares, ocasiona la liberación de productos intracelulares al medio, capaces de activar a las células residentes, las cuales, a través de la secreción de mediadores proinflamatorios, activan a su vez a las células endoteliales de los vasos musculares, iniciándose la adhesión de los leucocitos a las paredes de los vasos y su posterior extravasación para dirigirse al foco lesional inflamatorio. La señalización del foco inflamatorio es amplificada tanto por la moléculas proinflamatorias liberadas por las células del tejido dañado, como por los leucocitos infiltrantes, favoreciendo así, la vasodilatación, la fagocitosis y la adhesión de plaquetas, polimorfonucleares y macrófagos a las células endoteliales (Fallon *et al.*, 2001; Malm, 2002; Toumi & Best, 2003).

Los leucocitos, son células defensivas sanguíneas con capacidad para salir al espacio extravascular en situaciones de inflamación o infección. Los neutrófilos circulantes que se extravasan para llevar a cabo su acción antiinflamatoria, en general, no retornan a sangre, ya que mueren por apoptosis tras llevar a cabo su misión defensiva. Los monocitos y basófilos pueden diferenciarse en células que residirán en los tejidos, convirtiéndose en macrófagos y mastocitos respectivamente, y poseen la capacidad de liberar productos proinflamatorios que constituyen la primera señal inductora de la inflamación. Los monocitos infiltrantes también pueden diferenciarse en células dendríticas que capturan macrófagos y migran a los ganglios donde los presentan a los linfocitos T. Los linfocitos T, B y NK transitan de manera continua por el sistema sanguíneo, desde donde salen de los vasos para infiltrar a los tejidos, recirculando de nuevo a sangre a través del sistema linfático (MacIntyre *et al.*, 2001).

En sangre, predominan los leucocitos sin capacidad recirculante, como sucede con los neutrófilos, siendo las cifras de linfocitos y monocitos más bajas. No obstante, ante determinados procesos, como puede suceder por ejemplo, en una situación de estrés, la inervación simpática de los ganglios estimula la liberación de linfocitos. Por lo tanto, el análisis de las subpoblaciones de células blancas y la adecuada interpretación de las variaciones que estas pueden experimentar en un momento dado, precisa considerar los fenómenos de extravasación a los distintos tejidos, y el retorno a la circulación sanguínea de las células que se activan en los mismos (Kumae *et al.*, 2003).

Tanto la supresión o no del estímulo desencadenante, como el grado de eficacia de los mecanismo defensivos celulares y moleculares, van a condicionar la evolución de este proceso inflamatorio hacia su resolución con reparación del daño/angiogénesis o hacia el establecimiento de un estado inflamatorio crónico (Fallon *et al.*, 2001; Toumi & Best, 2003).

2.2.3.2. Ejercicio Físico como Modelo de Inflamación y Daño Muscular

Muchos estudios científicos, han podido demostrar a lo largo de los últimos años que, la actividad física intensa, es capaz de generar una serie de daños en las células musculares, habiéndose postulado diferentes hipótesis para intentar explicar su génesis. Aunque la sobreproducción de radicales libres, es una de las teorías más aceptadas para justificar dichas lesiones, sin embargo, determinados factores mecánicos como son las contracciones musculares excéntricas, desequilibrios metabólicos diversos, alteraciones en la microcirculación, y depleciones de los depósitos energéticos, se consideran también, posibles mecanismos iniciadores y/o amplificadores de este daño muscular asociado al ejercicio (Malm, 2002).

A partir de la lesión tisular generada por uno o varios de los factores mencionados, se desencadenan irremediablemente, toda una serie de mecanismos fisiológicos o fisiopatológicos, que forman parte de una respuesta inflamatoria-inmunológica, dirigida a restaurar las condiciones iniciales, o incluso, a superar los niveles que existían antes de aplicar la carga de ejercicio si esta se encuentra integrada en un programa de entrenamiento, y ajustada adecuadamente a sus principios. Hablamos en este último caso de la supercompensación y sus consecuencias serían un aumento del rendimiento a medio-largo plazo (Malm, 2002).

Inciendo en la respuesta inflamatoria aguda inducida por el ejercicio, podemos resumir que ésta, es en principio transitoria, proporcional a la forma, intensidad y duración de la agresión que constituye la actividad física, y que se localiza esencialmente, en los músculos ejercitados de forma más intensa, formando parte de los procesos de reparación, hipertrofia y angiogénesis muscular que ocurren normalmente tras el ejercicio, y que como decimos, pueden ser considerados parte esencial de la adaptación normal del músculo a la actividad física regular (MacIntyre *et al.*, 2001).

No obstante, no todas las consecuencias de la inflamación muscular son beneficiosas, ya que puesto que la intensidad de la respuesta inflamatoria local es

proporcional al daño muscular provocado por el ejercicio, las cargas excesivas de entrenamiento que generan este tipo de lesiones, pueden ampliar la inflamación, hasta el punto de desencadenar incluso, repercusiones sistémicas. La liberación local en el tejido dañado de mediadores proinflamatorios entre los que se incluyen determinadas citoquinas como el TNF- α , la IL-1, y posteriormente la IL-6, puede inducir una respuesta sistémica aguda, que incluye la producción de determinadas proteínas por los hepatocitos. Algunos de estos péptidos denominados reactantes de fase aguda son la proteína C-reactiva (CRP), la α_2 macroglobulina, y la transferrina. A esta serie de reacciones se las conoce en conjunto como respuesta de fase aguda al daño tisular (Kumae *et al.*, 2003; Scott *et al.*, 2004; Calle y Fernandez, 2010).

Son numerosos los estudios experimentales que a lo largo de los últimos años, han podido poner de manifiesto este fenómeno, mostrando claramente, cómo las reacciones inflamatorias locales, si son intensas y recurrentes, pueden causar dolores musculares, descensos significativos en el rendimiento físico, estados de inmunosupresión (descensos significativos de los niveles de linfocitos sanguíneos, con deterioros importantes de su capacidad proliferativa y citotóxica, entre algunos de sus efectos) con la consecuente susceptibilidad a infecciones, e incluso, pueden incrementar el riesgo de sufrir accidentes coronarios. Concretamente, ciertas interleuquinas liberadas en el foco lesivo, como el TNF- α , junto a otros condicionantes como son el aumento del estrés oxidativo, pueden llegar a ejercer un efecto cardiodepresor e incluso potenciador de los fenómenos de apoptosis miocárdica. Todo ello, conduce indefectiblemente, a un deterioro del estado de salud del sujeto (Córdova *et al.*, 2002; Córdova *et al.*, 2004)

No obstante, aunque el efecto inicial del ejercicio es una respuesta inflamatoria, casi simultáneamente se inician respuestas de amortiguación frente a estas reacciones, consistentes en la liberación de citoquinas antiinflamatorias como el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), los receptores solubles de TNF- α (sTNF- α R), y la (IL-10), cuya eficacia neutralizadora depende esencialmente de la intensidad relativa del ejercicio, y de la capacidad global de los sistemas defensivos específicos del organismo (Fallon *et al.*, 2001; Toumi & Best, 2003).

2.2.3.3. Mecanismos Específicos de Daño Muscular Asociado al Ejercicio

A. Estrés Oxidativo y Daño Muscular

La actividad física intensa y prolongada, lleva consigo un incremento considerable de las demandas de energía por parte de las células musculares. Con el fin de suplir estas necesidades, el flujo sanguíneo, fuente de oxígeno y sustratos energéticos, puede llegar a incrementarse hasta 100-200 veces con respecto a los niveles de reposo. Una de las consecuencias de este hecho, es el aumento de la formación de radicales libres derivados del oxígeno, que se sabe, es directamente proporcional a la intensidad del ejercicio, e inversamente proporcional al grado de acondicionamiento físico del sujeto (Fisher-Wellman & Bloomer , 2009; Morton *et al.*, 2009; Shah *et al.*, 2011; Nikolaidis *et al.*, 2012).

Un radical libre, es por definición, una molécula o un átomo que posee un electrón desapareado en su última órbita, capaz de aumentar la reactividad química de dicha molécula, lo que hace que su vida media sea muy breve, del orden de milisegundos, variable según el radical libre de que se trate. En los sistemas biológicos, los radicales libres son habitualmente moléculas de oxígeno o formadas en parte por éste, por ello, a estos radicales libres se les denomina en conjunto especies reactivas del oxígeno (ROS). Asimismo, existen también otros tipos de radicales libres como son los nitrogenados o especies de nitrógeno reactivas (RNS) o radicales libres centrados en otras moléculas, como el azufre (Haleng *et al.*, 2007; Preiser, 2012).

La alta reactividad de estas moléculas, no es más que la manifestación de la tendencia del radical a alcanzar el estado más favorable energéticamente, mediante el emparejamiento con otro electrón con un sentido de rotación opuesto, formando un nuevo puente entre dos átomos portadores de un electrón desapareado. Así pues, muchas reacciones radical-radical, y también radical con otra molécula, tienen lugar tan pronto como las dos moléculas de la reacción se encuentran (Haleng *et al.*, 2007; Preiser, 2012).

Realmente, la formación de cierta tasa de radicales libres en las células, se considera un fenómeno constante derivado de la adaptación de los organismos al estado de aerobiosis. En los seres vivos, y en circunstancias basales normales, la concentración de radicales libres suele ser muy baja, y raramente adquiere valores lo suficientemente altos como para provocar una reacción radical-radical que desbanque a la establecida entre el radical y una molécula, ya que éstas últimas, normalmente se encuentran presentes a concentraciones mucho mayores en su proximidad, respecto a las de los radicales. No obstante, las células son capaces de defenderse de estos radicales libres a través de una gran variedad de mecanismos antioxidantes endógenos (Haleng *et al.*, 2007; Preiser, 2012).

Cuando la capacidad de los mecanismos antioxidantes se ve superada por las agresiones oxidativas, se produce una situación denominada “estrés oxidativo”, que puede ser responsable de lesiones celulares irreversibles. Dada la dificultad existente para detectar directamente los radicales libres, el estrés oxidativo se puede conocer midiendo los productos de las reacciones oxidativas (peroxidación lipídica, oxidación del DNA, oxidación de proteínas), o a través de la depleción de sustancias antioxidantes (Haleng *et al.*, 2007; Morton *et al.*, 2009).

Aunque la práctica regular de ejercicio físico aeróbico, se considera una excelente forma natural de reforzar las defensas antioxidantes, paradójicamente, la actividad física de alta intensidad, puede generar una situación de estrés oxidativo. En 1978, se demostró por primera vez, que el ejercicio físico podía conducir a un incremento importante de los procesos de peroxidación lipídica. Dillard *et al.* (1978) observaron experimentalmente, un aumento significativo del nivel de pentosas exhaladas en un grupo de sujetos que realizaron ejercicio físico en bicicleta durante 60 minutos, a una intensidad comprendida entre el 25 y el 75% del consumo máximo de oxígeno. Desde entonces, numerosos estudios, han venido evidenciando el papel del ejercicio físico como agente productor de radicales libres y estrés oxidativo (Nikolaidis *et al.*, 2008; Radak *et al.*, 2008).

Desde el punto de vista fisiológico, recordemos que la energía necesaria para soportar la actividad muscular, es obtenida fundamentalmente a partir de dos sustratos energéticos: ácidos grasos y glucosa, almacenados en el tejido adiposo y muscular, en forma de triglicéridos y de glucógeno (sólo en condiciones excepcionales también podrían

participar los aminoácidos), y que la metabolización de estos compuestos para obtener la energía necesaria para el movimiento, se puede llevar a cabo a través de dos vías diferentes: anaeróbica o en ausencia de oxígeno (glucólisis), y aeróbica o en presencia de oxígeno (β -oxidación de los ácidos grasos, ciclo de Krebs y cadena de transporte de electrones) (McArdle *et al.*, 2004).

Puesto que la mitocondria es la principal estructura intracelular implicada en los procesos metabólicos de tipo aeróbico, esto es, en las reacciones biológicas que requieren la participación del oxígeno, la fuente energética más importante, generadora de moléculas de ATP, se localiza en su interior, concretamente en la cadena de transporte de electrones, donde se producen una serie de reacciones que en conjunto, reciben el nombre de fosforilación oxidativa, donde participan cinco complejos enzimáticos, permitiendo de esta forma, la reducción del oxígeno (Hoppeler & Fluck, 2003; McArdle *et al.*, 2004; Haleng *et al.*, 2007).

La reducción total de oxígeno en los sistemas biológicos, consiste en la aceptación de cuatro electrones, con la formación final de agua. Sin embargo, se sabe que entre el 4 y el 5 % del oxígeno consumido por la respiración celular puede desviarse y sufrir una reducción parcial, dando lugar a compuestos intermediarios altamente reactivos: los radicales libres, entre los que se encuentran el radical superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno ($H_2 O_2$) y el radical hidroxilo ($O H$), formado por la reacción entre los dos primeros en presencia de hierro intracelular. Por todo ello, la fosforilación oxidativa, se considera la mayor fuente de estas especies reactivas del oxígeno, y consecuentemente, el aumento de la concentración de oxígeno, incrementa su formación. Estas especies reactivas del oxígeno, pueden elevarse en respuesta al daño muscular asociado a ejercicios físicos de alta intensidad (Quindry *et al.*, 2011; Turner *et al.*, 2011; Bjork *et al.*, 2012).

El O_2^- es una molécula altamente reactiva, cuya generación continuada, es capaz de reducir la capacidad de la mitocondria de obtener energía (por la depleción del coenzima Q_{10}) y el estado redox de la célula (disminución del glutatión reducido o alfa tocoferol). Ambos procesos son responsables a corto y medio plazo, de manifestaciones inflamatorias y lesiones musculares por sobrecarga, mientras que a largo plazo aceleran los procesos de envejecimiento muscular por un incremento paulatino de mutaciones y delección de ADN mitocondrial (Haleng *et al.*, 2007; Morton *et al.*, 2009; Preiser, 2012).

Así pues, se consideran varios, los mecanismos generadores de radicales libres durante el ejercicio. Uno de ellos, acaba de ser comentado, se debería al escape de electrones en la cadena de transporte mitocondrial; teniendo como consecuencia, la formación del anión superóxido (O_2^-), incrementada marcadamente en esta situación por un consumo de oxígeno también aumentado (Shah *et al.*, 2011).

Otro mecanismo posible es el de isquemia-reperfusión, desencadenado durante el ejercicio, por la hipoxia generada en determinados órganos y tejidos, como consecuencia de la redistribución del flujo hacia los músculos activos. La finalización de la actividad intensa supone una reoxigenación con la consecuente producción de radicales libres. Aunque este mecanismo se considera más importante a nivel hepático que en el resto de los tejidos, a veces, el propio músculo activo puede entrar en un estado de hipoxia por insuficiente aporte energético (Howald *et al.*, 1990; Nikolaidis *et al.*, 2008; Morton, 2009;).

La autooxidación de catecolaminas, cuyos niveles se elevan sensiblemente durante el esfuerzo, podría constituir otro de los mecanismos implicados en la generación de estas especies reactivas (Ramel, 2004).

Otras fuentes intracelulares de radicales libres además de las mitocondrias, son los peroxisomas y el grupo de sistemas enzimáticos llamados mono y dioxigenasa. Más recientemente, se ha identificado una nueva especie oxidante llamada peroxinitrito, producida normalmente como consecuencia de la reacción entre el O_2^- y el óxido nítrico. Este radical, liberado por los macrófagos como mecanismo de protección, es considerado un oxidante casi tan potente como el OH (Bjork *et al.*, 2012; Cuddy *et al.*, 2012).

Los daños celulares provocados por estos elementos, pueden localizarse en diversas estructuras celulares, siendo los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas, uno de los principales blancos del ataque oxidativo, donde da lugar a una reacción en cadena denominada lipoperoxidación, que concluye con la producción de una serie de productos finales como los aldehídos, hidrocarburos y otros residuos altamente tóxicos para la célula (Rahimi, 2011; Shah *et al.*, 2011).

Con todo lo anterior puede concluirse que, los radicales libres de oxígeno, que se producen por el ejercicio, son altamente reactivos y descontrolados, y resultan del entrecruzamiento de las cadenas del ADN, proteínas y lípidos en la misma molécula o entre moléculas. También pueden provocar daño oxidativo en importantes grupos funcionales de biomoléculas, acelerando el envejecimiento y las enfermedades que lo acompañan. (Nikolaidis *et al.*, 2008; Nakbi *et al.*, 2011; Leufkens *et al.*, 2012; Martin, 2012).

Aunque se sabe que el estrés oxidativo desempeña un papel etiopatogénico fundamental en los daños celulares ligados al ejercicio físico, realmente, con las evidencias científicas disponibles hoy día, no puede afirmarse que se trate del único elemento con capacidad de iniciar este tipo de procesos lesivos. Parece probable que en determinadas situaciones, son las células ya dañadas por otros mecanismos, las que en el contexto de un proceso inflamatorio, generan radicales libres y estos a su vez, agravan las lesiones ya existentes, favoreciendo la participación de otros factores causantes de daño. Por lo tanto, el proceso inflamatorio asociado al daño muscular inducido por el ejercicio, en verdad, puede ser causa o consecuencia del estrés oxidativo, y la intensidad de esta respuesta, se sabe que es proporcional a la lesión tisular producida. Las respuestas inflamatorias severas, pueden ocasionar daños colaterales agravando aún más los ya existentes, y generando así un círculo vicioso estrés oxidativo-inflamación-daño tisular.

No obstante, si recordamos los principios del entrenamiento, y los extrapolamos al ámbito que nos ocupa, esto es, al metabolismo de oxido-reducción, podemos considerar que el ejercicio físico, origina una situación de desequilibrio oxidante, que se sigue de una respuesta compensatoria antioxidante por parte del propio organismo, tendente a restaurar las condiciones iniciales, e incluso, a supercompensarlas si la aplicación de este estímulo es adecuada a las necesidades del sujeto. Dentro de los sistemas defensivos antioxidantes endógenos, se encuentran compuestos como la Superóxido Dismutasa (SOD), Catalasa (CAT) y Glutacion Peroxidasa (GSP-PX) entre los enzimáticos, y por otra parte, la Vitamina E (VE), Coenzima Q y varios carotenoides derivados de la cadena alimenticia, entre los de naturaleza no enzimática (Gül *et al.*, 2011; Kiyici & Kishali, 2012).

Realmente, todos estos procesos de desestabilización-estabilización descritos, corresponderían a las etapas catabólica-oxidativa-inflamatoria, anabólica-antioxidante-antiinflamatoria compensatoria y supercompensatoria que formarían parte del síndrome general de adaptación al entrenamiento; y factores como el tipo de estímulo llamado ejercicio, su intensidad, el tiempo de aplicación de las cargas físicas, el tiempo de recuperación entre estímulos, el estado de salud y de condición física del sujeto, relacionado por su parte con la mayor o menor eficacia de los sistemas defensivos antioxidantes, van a determinar el efecto neto de todas estas reacciones, esto es, catabólico-destrutivo o patológico versus anabólico-compensador o fisiológico.

De estas circunstancias, se desprende la importancia que posee para el organismo, contar con unos sistemas antioxidantes adecuados, que confieran a sus células cierto grado de protección frente a este tipo de ataques oxidativos; un objetivo que puede ser alcanzado de diversas formas: de manera ideal, mediante la práctica regular de ejercicio físico aeróbico que optimizaría el sistema antioxidante endógeno, y a través de una nutrición adecuada, reforzada incluso, con la administración exógena de sustancias con propiedades antioxidantes.

B. Ejercicio Físico Excéntrico

B.1. Acciones Musculares y su Clasificación

Tanto desde el punto de vista estructural como funcional, el músculo debe considerarse como un sistema integrado por dos elementos con propiedades muy distintas: el componente contráctil, constituido por las unidades sarcoméricas, y el elástico, conformado esencialmente, por tejido conjuntivo. Ambos actúan conjuntamente y de forma coordinada, con el objeto de asegurar la máxima eficacia funcional del músculo (*Figuras I.18 y I.19*).

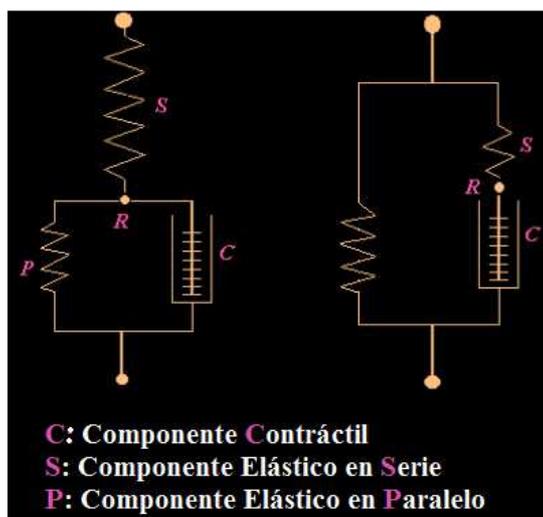


Figura 1.18.: Representación esquemática de los componentes del tejido muscular esquelético basada en el modelo mecánico de Hill (1938)

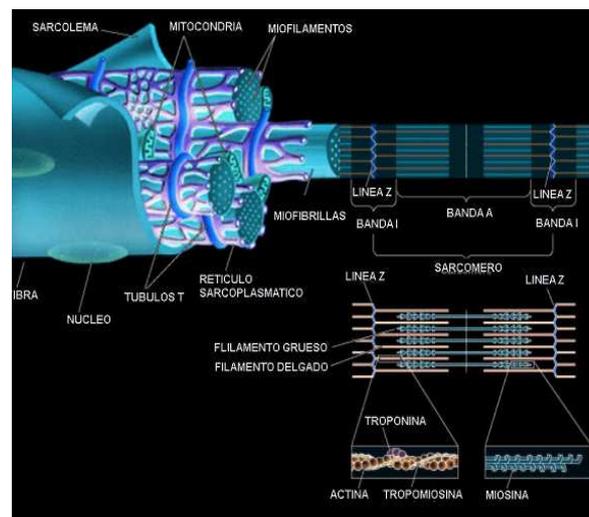


Figura 1.19.: Estructura microscópica del tejido muscular esquelético. Elaborada a partir de la fuente McArdle et al (2004)

Puesto que estos elementos musculares a los que se hace referencia, son blanco principal de lesiones traumáticas intrínsecas asociadas al ejercicio físico, en especial al de predominio excéntrico, que además ha sido utilizado como modelo experimental en el presente trabajo, y dado que las bases anatómo-fisiológicas de los test de salto vertical también aplicados aquí, se fundamentan en ellos, a continuación se resumen brevemente, sus características generales más importantes (McArdle *et al.*, 2004):

- El componente contráctil, está constituido por los miofilamentos proteicos de actina y de miosina, y presenta un doble comportamiento: por una parte, experimenta efectos de acortamiento debidos a las interacciones acto-miosínicas, al tiempo que muestra un comportamiento elástico. Cuando actúa acortando la longitud del sarcómero, es decir, durante la contracción muscular, provoca simultáneamente una distensión de igual magnitud del componente elástico dispuesto serie, hasta lograr vencer la resistencia que se ofrece al movimiento. Además, cuando es elongado por un sistema de fuerzas externo, manifiesta una clara tendencia a recuperar su longitud inicial (de reposo). Esta propiedad, que parece ser independiente de los componentes conjuntivos elásticos del sistema, se atribuye a efectos de interacción de índole molecular no bien conocidos,

dependientes tanto del sistema actomiosínico, como del conjunto de elementos de estabilización que cumplen funciones decisivas en el mantenimiento de la estructura en trama reticular, de los miofilamentos proteicos.

- El componente conjuntivo dispuesto en paralelo respecto al componente contráctil, está formado por el epimisio, perimisio, endomisio y la propia membrana plástica de la fibra muscular. Estas estructuras presentan una elevada tendencia elástica y son las responsables primarias de la capacidad de generar la tensión que el músculo soporta después de ser sometido a un efecto de estiramiento.

- El componente conjuntivo situado en serie respecto al componente contráctil, está formado por el tendón y otros elementos de inserción ósea, caracterizados por su comportamiento elástico limitado, dado el gran predominio de tejido fibroso. Sus funciones son esencialmente, proporcionar la solidez necesaria al tejido muscular, conferir mayor tolerancia tisular a las fuerzas elevadas de tracción sin romperse, permitir la transmisión fuerzas, etc.

Centrándonos en el componente contráctil, debemos reseñar que, según los niveles de activación dependientes del impulso nervioso recibido, y de la fuerza contraria al movimiento, el sarcómero se alargará, acortará o modificará, pudiendo variar de esta forma, la longitud muscular. Esta explicación, parece pues, desaconsejar el tan extendido término “contracción muscular” con el que suele hacerse referencia a todos los trabajos musculares, ya que dicho concepto, sólo incluiría en un sentido estricto, el acercamiento entre las líneas Z, esto es, el acortamiento de la estructura contráctil por su eje longitudinal (Komi & Bosco, 1978).

Cavagna (1977) propuso hace casi cuatro décadas, utilizar la denominación “acción muscular”, para describir las interacciones entre las fuerzas desarrolladas por el músculo esquelético y las fuerzas externas que influyen en los diferentes grupos musculares durante la realización de un ejercicio físico. Por lo tanto, aunque a lo largo del presente texto, y debido a su empleo más generalizado, se haga uso del término “contracción” para referirse a estos trabajos musculares, queremos matizar que es más adecuada la acepción “acción muscular”.

La producción de fuerza está basada en las posibilidades de contracción de la musculatura esquelética. Dicha contracción, se genera en virtud de la coordinación de las moléculas proteicas contráctiles de actina y miosina dentro de las unidades morfofuncionales (sarcómeros) que conforman las fibras musculares (Pagán, 1997). Sin embargo, la relación existente entre la tensión muscular establecida y la resistencia a vencer, va a determinar diversas formas de manifestación de la fuerza, que a continuación se resumen:

Fuerza estática: es aquella que se produce como resultado de una contracción isométrica, en la cual, existe un aumento de la tensión en los elementos contráctiles sin detectarse cambio de longitud en la estructura muscular (Kuznetsov, 1989; Kirsch, 1993). En este caso, la resistencia externa y la fuerza interna generada, poseen la misma magnitud, siendo la resultante de ambas fuerzas en oposición, igual a cero. En el organismo “in vivo” esta forma de contracción es característica de grupos musculares extensores de naturaleza tónico postural (Rodríguez, 2001), siendo particularmente destacable la musculatura raquídea extensora y flexora.

Fuerza dinámica: es aquella que se produce como resultado de una contracción que implica un cambio de longitud en la estructura muscular, que puede ser en acortamiento, dando como resultado la llamada fuerza dinámico concéntrica, en la cual la fuerza muscular interna supera a la resistencia a vencer; o tensión en alargamiento de las fibras musculares, que supondría la llamada fuerza dinámico excéntrica, donde la fuerza externa a vencer es superior a la tensión interna generada.

B.2. Condicionantes Mecánicos del Daño Muscular Asociado al Ejercicio

Excéntrico

Si partimos de que en la manifestación excéntrica de la fuerza coexisten los efectos contráctiles de las interacciones acto-miosínicas con los del estiramiento del componente elástico muscular, y tenemos también en cuenta que, el número de unidades motrices reclutadas en un trabajo excéntrico es menor que el solicitado ante una carga igual en una contracción isométrica o concéntrica, es posible comprender el hecho de que cada unidad motriz necesite producir una fuerza superior, y de que las fibras musculares activas deban soportar una carga también más elevada (Martín y Alonso, 1987; Carreño y López, 2002). En base a estos hechos, podrían deducirse algunos de los factores que justifican el potencial lesivo de estos ejercicios.

Así pues, entre los condicionantes mecánicos del daño muscular ligado al ejercicio físico excéntrico, cabe mencionar cinco factores básicos: fuerza, velocidad, longitud de la fibra, intensidad y duración de la contracción muscular.

Aunque existe cierta controversia sobre los niveles de fuerza generados en los distintos tipos de contracción muscular, entre otros motivos porque estos varían significativamente según el modelo experimental utilizado (músculos aislados v.s. “in vivo”), la mayoría de los estudios parecen coincidir en que, durante las contracciones excéntricas, se alcanzan valores de fuerza sensiblemente superiores a los producidos con las acciones concéntricas e isométricas (Doss & Karpovich, 1965; Seliger *et al.*, 1980; Edman *et al.*, 1982;). Armstrong *et al.* (1991) constataron que, las tensiones soportadas durante este tipo de contracciones podían llegar a ser hasta un 200 % superiores a las producidas en el transcurso de contracciones isométricas máximas, y Kanehisa *et al.* (1994), aunque mostraron resultados acordes con los anteriores, señalaron elevaciones menos marcadas, en torno a un 30% superiores a las otras contracciones. Autores como García *et al.* (1996), han atribuido las mayores tensiones generadas cuando el músculo trabaja de forma excéntrica, a la participación de los componentes elásticos y reflejos que intervienen aquí, ya que durante la fase excéntrica de un movimiento, se almacena energía elástica, que se liberará posteriormente durante la ulterior acción concéntrica.

Estos posicionamientos contrastan con los de otros investigadores que han hallado niveles superiores de fuerza en las contracciones estáticas. No obstante, hay que tener en cuenta que algunos de estos trabajos han evaluado la fuerza en las contracciones isométricas, partiendo de una angulación articular óptima, con el objetivo de alcanzar los niveles máximos, particularidad que en términos generales, no se ha considerado en los estudios centrados en acciones excéntricas (Singh & Karpovich, 1966).

La velocidad constituye otro de los factores determinantes del daño muscular (Figura I.20.). Se ha comprobado que a velocidades similares, las contracciones excéntricas producen una fuerza superior con coste similar a las contracciones concéntricas (Knuttgen *et al.*, 1971). Se considera que en las acciones musculares concéntricas, el par fuerza-velocidad guarda una relación inversa, es decir, a mayor velocidad de acortamiento muscular, menor nivel de fuerza ejercido (Komi & Bosco, 1978), algo que no ocurre en las contracciones musculares excéntricas, máximas y voluntarias, en las que la fuerza generada no se encuentra afectada por los cambios en la velocidad de alargamiento, al menos de forma importante (Enoka, 1996).

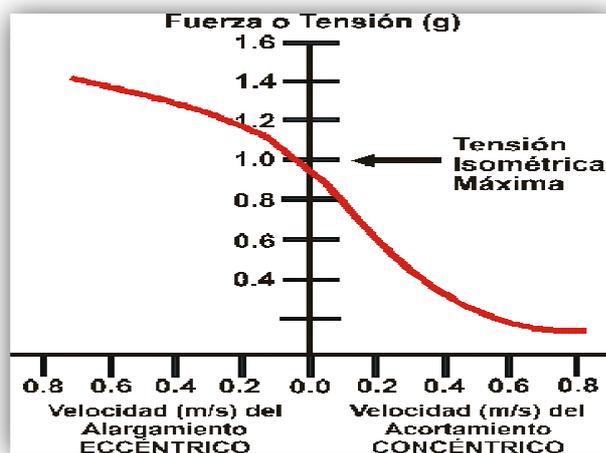


Figura I.20.: Representación gráfica de la curva tensión muscular-velocidad de alargamiento-acortamiento. Construida a partir de la fuente McArdle *et al.* (2004)

También es un hecho conocido que, la generación de fuerza muscular, depende en cierta medida, de la longitud de las fibras musculares implicadas en el movimiento (*Figura I.21*). Child *et al.* (1998) estudiaron los efectos de diferentes longitudes musculares en la musculatura extensora de la rodilla, utilizando modelos de ejercicio excéntrico, concluyendo que los marcadores funcionales de daño muscular y el dolor eran mayores tras ejercicios con una longitud de fibra más amplia, respecto a los realizados con longitudes cortas. Otros estudios similares, han coincidido con estos resultados, aceptándose también que, los estiramientos en fibras relajadas no suelen provocar daños musculares significativos (Newham *et al.*, 1983c).

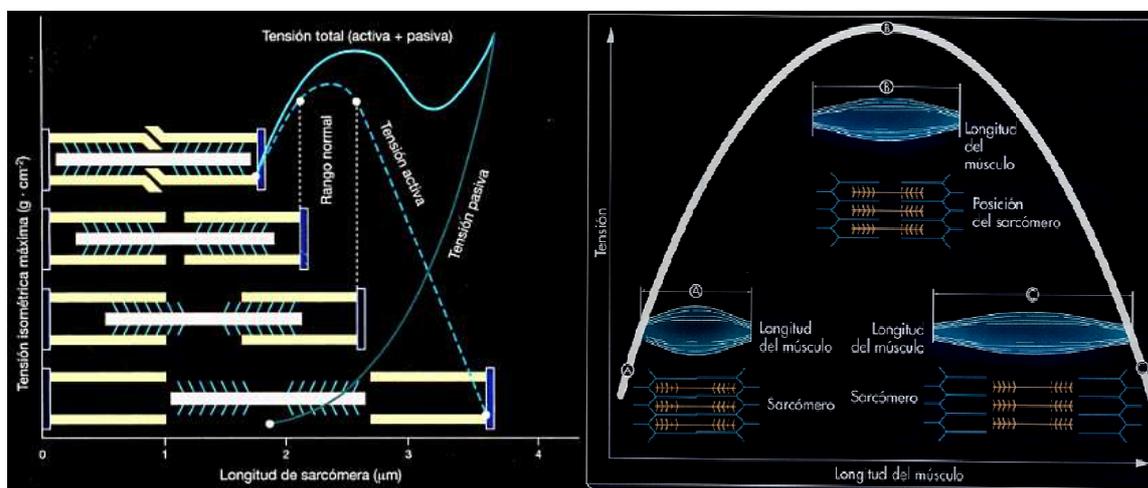


Figura I.21.: Curva tensión-longitud musculoesquelética. Modificada de González-Badillo e Izquierdo (2008)

Lieber & Friden (1993; 2002) estudiaron los efectos del estiramiento activo repetido (es decir, de un músculo previamente contraído) en la microestructura muscular en animales, objetivando que la pérdida de funcionalidad (tensión tetánica máxima, incremento de tensión en la unidad de tiempo, tiempo necesario para alcanzar la tensión máxima, fuerza alcanzada en la sacudida muscular y tiempo necesario para alcanzar un 50% de la relajación) y las lesiones histológicas asociadas a la contracción muscular excéntrica, dependen en gran medida, de la amplitud del estiramiento y no sólo de la intensidad del mismo.

Otro de los factores determinantes del daño muscular, es la duración de la contracción excéntrica. Así pues, diversos estudios, como los realizados por Tiidus & Lanuzzo (1983), que utilizaron marcadores enzimáticos séricos para cuantificar los efectos de la intensidad y la duración del ejercicio en el dolor muscular de aparición tardía (D.O.M.S) y en el daño muscular, concluyeron que, el dolor y los niveles enzimáticos eran directamente proporcionales a la intensidad y duración de las contracciones realizadas, siendo la primera la que reflejó los mayores incrementos. No obstante, en este trabajo, el ejercicio realizado fue mixto (excéntrico-concéntrico). McCully & Faulkner (1986) evidenciaron que las lesiones musculares estaban relacionadas con la duración del ejercicio, al demostrar mediante la realización de un trabajo excéntrico con estimulación eléctrica, descensos significativos en la generación de fuerza, a partir de los 5 minutos de trabajo.

B.3. Fisiopatología del Daño Muscular Inducido por el Ejercicio Excéntrico y Respuestas Inflamatorias Asociadas

Se cree que la secuencia de eventos implicados el daño muscular inducido por el ejercicio excéntrico se inicia con una disrupción de sarcómeros, y un deterioro del acoplamiento excitación-contracción (E-C). No obstante, existe una gran controversia, en relación a cuál de estos dos hechos sucede en primer lugar. Warren *et al* (2001) defendieron que en un 75 % de los casos, la disminución de la tensión producida tras el ejercicio excéntrico, era debida a un fallo en el proceso E-C, considerando que la disrupción de sarcómeros era la causa primaria del daño muscular producido tras este tipo de ejercicios, tan sólo en un 25 % de los casos.

Armstrong (1984), propuso un modelo para explicar la secuencia de eventos que integran el daño muscular mecánico ligado al ejercicio, muy especialmente el excéntrico, partiendo de la suposición de que, la elevada tensión generada en el músculo, motiva su daño estructural:

- 1- La existencia de grandes tensiones producidas durante el ejercicio muscular, particularmente el de tipo excéntrico, donde las fuerzas se distribuyen sobre pequeñas áreas de corte transversal del músculo, puede causar la rotura de proteínas estructurales de las fibras musculares y del tejido conectivo. Proske & Allen (2005), consideraron que, en las acciones musculares excéntricas, cuando las miofibrillas son estiradas durante la contracción muscular, se reduce sensiblemente el solapamiento entre los miofilamentos de actina y miosina, o incluso, puede llegar a perderse, y ello origina una sobrecarga de las unidades sarcoméricas que comenzaría repercutiendo sobre las más débiles, terminando por afectar incluso a los sarcómeros más fuertes, si la situación se mantiene.

- 2- El daño estructural del sarcolema, o las alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular, resultante de las elevadas fuerzas mecánicas, se acompañan de una entrada del ion Ca^{++} desde el intersticio que, ocasiona efectos deletéreos en la fibra muscular (Wrogemann & Pena, 1976; Cullen & Fulthorpe, 1982). El aumento de las concentraciones de Ca^{++} en el espacio intracelular genera su acumulación en el interior de las mitocondrias, inhibiendo así la respiración celular (Zammit & Newsholme, 1976; Cullen *et al.*, 1979), lo que inicia una secuencia de eventos que en definitiva, disminuyen la capacidad de producción de energía en forma de ATP. Esto compromete a su vez, la capacidad de la célula para transportar activamente el Ca^{++} , habiéndose demostrado que las elevadas concentraciones de Ca^{++} dentro de los miocitos, ocasiona la activación de enzimas proteolíticas dependientes de este ion, que tienen especial afinidad por la degradación de los discos Z, la troponina y la tropomiosina del aparato contráctil muscular (Cullen & Fulthorpe, 1982). Entre las principales proteasas neutras dependientes de Ca^{++} , se encuentra la calpaína, que posee 2 isoformas: tipo 1 y tipo 2, activadas con cantidades micromolares y milimolares de Ca^{++} respectivamente (Murachi *et al.*, 1981). Esta proteína se cree que degrada los discos Z por digestión de la proteína zeelina que fija la actinina en el disco, de manera que su liberación contribuye a la desorganización del sarcómero (Bullard *et al.*, 1990). Se considera que las proteínas del citoesqueleto, son también buenos sustratos para las proteasas liberadas por el Ca^{++} , así como la presencia de fosfolípidos (Sultan *et al.*, 2000). Por otra parte, las elevaciones de la

concentración celular de Ca^{++} , también pueden asociarse al fenómeno de contracción involuntaria de aquellos sarcómeros que tienen suficiente ATP para soportar el proceso contráctil, favoreciendo así, la depleción de fosfatos de alta energía (Ogilvie *et al.*, 1988).

- 3- Posteriormente, el progresivo deterioro del sarcolema, puede acompañarse de una salida de los componentes intracelulares hacia el espacio extracelular y el plasma. Estas sustancias vertidas, así como los productos de la ruptura del colágeno, pueden atraer a las células monocíticas, que se transforman en macrófagos, activándose las células cebadas e histocitos en las regiones lesionadas. El ambiente descrito, también propicia la actuación de las peroxidadas lisosomales endógenas, que degradarían otras especies de proteínas musculares. Algunos autores indican que es el calcio ionizado el que puede servir para activar las enzimas lisosomales, con capacidad de degradar las proteínas miofibrilares (Ishiura *et al.*, 1980; Salminen, 1985; Schwartz & Bird, 1997).
- 4- La acumulación intersticial de sustancias en las regiones de las terminaciones nerviosas libres resultante de la activación fagocítica y necrosis celular, así como las elevadas presiones del tejido edematoso y el aumento de la temperatura local, se consideran responsables de la activación de los nociceptores que, ocasionan la sensación de dolor.

Hay que decir que, la teoría del daño oxidativo descrita en el capítulo anterior, no tiene por qué entrar en conflicto con la del daño muscular de origen mecánico, todo lo contrario, ambos mecanismos pueden llegar a confluir en el mismo proceso lesivo, y actuar sinérgicamente, contribuyendo así a agravar el daño tisular inicial. En este sentido, tanto los neutrófilos como los macrófagos presentes en el tejido lesionado, pueden producir radicales libres de oxígeno y enzimas citotóxicas con gran capacidad lesiva. Se ha identificado una mayor expresión de la xantino oxidasa (XO) por parte de las células endoteliales vasculares, que es capaz de captar electrones del oxígeno molecular, y generar especies reactivas de oxígeno, así como de inducir un proceso inflamatorio secundario, que contribuye a su vez, a la generación de radicales libres, incrementando el daño existente en los días siguientes al ejercicio (Cabral de Oliveira y Pérez, 2002).

Como ya se comentó en anteriores apartados, los procesos de isquemia-reperfusión producidos de manera drástica tras el ejercicio excéntrico, con la consiguiente hiperoxigenación tisular, también pueden favorecer la aparición de radicales libres y de daños en el endotelio capilar. Sin embargo, puesto que la lesión por perfusión sucede inmediatamente tras la actividad física y el aumento de XO se ha descrito más tardío, se ha sugerido que este último, estaría más bien relacionado con la participación de las células inflamatorias.

En definitiva, todo este daño en la fibra muscular resulta en un proceso inflamatorio con una respuesta tisular inespecífica proporcional a la intensidad del estímulo agresor, que tiene como objetivo último la reparación de la lesión. Todo ello, puede ser sintetizado en tres fases: reclutamiento de células inflamatorias con el objetivo de neutralizar los agentes lesivos y restituir el tejido lesionado, proliferación y migración de miofibroblastos con capacidad de secretar matriz extracelular y, remodelación de la matriz extracelular y del parénquima celular reordenando la arquitectura normal del tejido. Aunque desde el punto de vista teórico, algunos autores diferencian entre una etapa destructiva o inflamatoria propiamente dicha, y otra con objetivos reparativos tendente a la reconstrucción tisular, lo cierto es que, la demarcación entre ambas no se encuentra bien establecida. En el caso de daños prolongados o crónicos, las tres fases pueden ocurrir simultáneamente, de manera descoordinada, resultando en una inflamación crónica y una disfunción muscular, además de otro tipo de menoscabos a nivel sistémico, que serán descritos posteriormente (Cabral de Oliveira y Pérez, 2002).

El papel del sistema inmune en los procesos de degeneración y regeneración del músculo y del tejido conectivo circundante, tras el daño inducido por el ejercicio, en este caso excéntrico, es fundamental. Esta compleja respuesta inflamatoria, ha sido resumida en la siguiente ilustración (*Figura I.22.*):

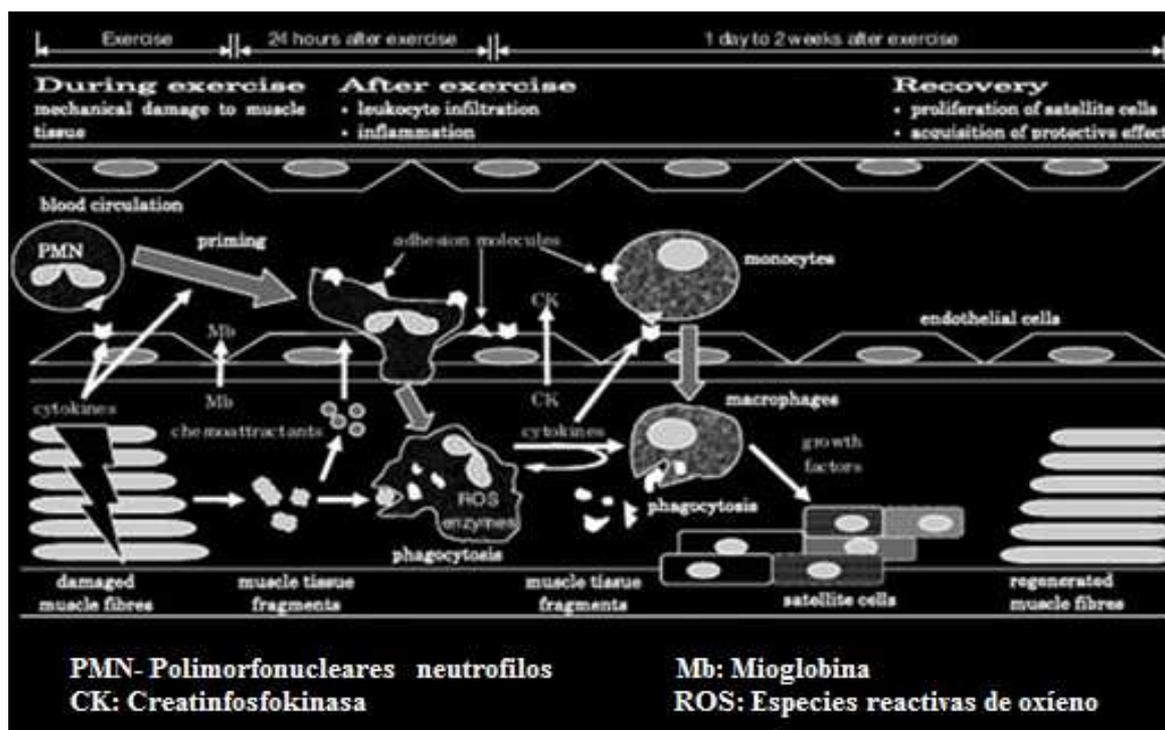


Figura 1.22.: Daño muscular inducido por el ejercicio y procesos subsecuentes de inflamación y regeneración muscular. Modificada de Peake *et al.* (2005)

Como se observa en el esquema, los neutrófilos son movilizados rápidamente a la circulación tras el ejercicio, invaden el tejido muscular dañado en las primeras horas, llegando a permanecer aquí hasta 24 horas. Las células NK y los linfocitos también son movilizados, y las citoquinas son liberadas a la circulación sistémica tanto durante el ejercicio, en este caso excéntrico, como inmediatamente después del mismo (MacIntyre *et al.*, 2000; Beaton *et al.*, 2002).

Desde el primer día, los neutrófilos comienzan a ser reemplazados por macrófagos en el tejido dañado, y estos, pueden permanecer en el tejido hasta 14 días después del ejercicio. Los neutrófilos y los macrófagos contribuyen a la degradación de tejido muscular dañado mediante la activación de especies reactivas derivadas de oxígeno y de nitrógeno, y a través de las citoquinas proinflamatorias que liberan (Nguyen & Tidball, 2003a; Nguyen & Tidball, 2003b; Peterson *et al.*, 2003; Hamada *et al.*, 2005).

Entre las citoquinas expresadas inicialmente, se encuentran el TNF- α y la IL-1 β , que persisten elevadas hasta cinco días después del ejercicio. Ambas desempeñan un papel clave en la iniciación del daño tisular (Fielding *et al.*, 1993; Cannon & St Pierre, 1998; Hamada *et al.*, 2005).

Otra citoquinas como la IL-6 y el factor de crecimiento (TGF β 1), y antígenos inflamatorios como el factor inhibidor de la leucemia (LIF) y el factor inducido por la hipoxia (HIF-1 β) son también expresados en el músculo esquelético en los días siguientes a la realización del ejercicio físico excéntrico (Hamada *et al.*, 2005). Por consiguiente, la respuesta inflamatoria local del músculo esquelético tras el ejercicio excéntrico es predominantemente proinflamatoria. Aunque se conoce menos sobre la expresión de citoquinas antiinflamatorias como el antagonista de los receptores de IL-1 (IL-1ra), la IL-4 y la IL-10 en estas circunstancias, se cree que podrían ser producidas más por células inmunes que por células musculares (Nieman *et al.*, 2003).

No obstante, los conocimientos sobre la respuesta inflamatoria local son limitados dado el carácter invasivo de las biopsias musculares como procedimiento de estudio.

B.4. Respuesta Inflamatoria Sistémica en el Ejercicio Excéntrico

Puesto que las bases generales de la respuesta inflamatoria sistémica al ejercicio físico, ya fueron descritas en el apartado 2.2.3.2., y pueden ser extrapoladas a estas circunstancias, no va a incidirse nuevamente en una exposición fisiopatológica análoga, por ello, sólo se hará referencia a las características diferenciales más importantes que, distintos estudios han establecido entre esta modalidad de ejercicio y otras.

Aunque no parecen existir dudas sobre los marcados incrementos que, en términos globales, pueden llegar a experimentar los niveles circulantes de citoquinas en respuesta a la actividad física (esencialmente IL-6, IL-1ra, IL-10, IL-4, sTNFR y en menor medida TNF- α e IL-1) (Febbraio & Pedersen 2002) en verdad, estos cambios están sujetos a importantes variaciones que dependen del tipo, la intensidad (Ostrowski *et al.*, 2000) la duración del ejercicio (Fischer, 2006) y la masa muscular movilizada (Pedersen & Febbraio, 2008).

Algunos autores han determinado que en los ejercicios concéntricos de resistencia muy prolongados, las elevaciones de IL-6 pueden multiplicarse hasta x 100 respecto a los niveles basales (Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000). El momento de aparición de sus picos máximos no parece muy claro, ya que en carreras por ejemplo, se han observado elevaciones significativas en sangre de los niveles de IL-6 a los 30 minutos tras el comienzo del ejercicio, alcanzándose picos máximos a las 2 horas y media del inicio, y en otros estudios en los que la IL-6 no ha sido determinada durante el ejercicio, sino al finalizar éste, se han encontrado picos máximos inmediatamente después de concluir la actividad, seguidos de rápidos descensos (Pedersen *et al.*, 1998).

En contraste con lo anterior, se ha comprobado mediante trabajos experimentales, que la cinética de la respuesta de la IL-6 en los ejercicios excéntricos difiere sensiblemente de la observada en las actividades de predominio concéntrico, pero curiosamente, existen grandes discrepancias sobre el sentido de la diferencia (Toft *et al.*, 2002).

Esto puede explicarse por la diversidad de factores que condicionan su producción: el tipo, intensidad y duración del ejercicio, los grupos musculares movilizados, la edad, el nivel de entrenamiento, etc. (Suzuki 2002; Hirose 2004).

Una aparente mayoría de autores, se declina por respuestas sistémicas más atenuadas de tanto de IL-6 como de otras citoquinas (ya sean pro o antiinflamatorias), en las contracciones excéntricas, aunque las razones que argumentan, no están claras. Se cree que en el ejercicio excéntrico, el mayor aclaramiento renal debido a un menor compromiso vascular durante este tipo de acciones, el más bajo riesgo de endotoxemia por una más baja reducción del flujo esplácnico, el menor daño oxidativo por una inferior demanda de oxígeno y, la menor influencia de catecolaminas también por las más reducidas exigencias cardiovasculares, podrían justificar estas respuestas menos acusadas (Hirose *et al.*, 2004).

En lo que respecta a las distintas modalidades de ejercicio excéntrico, utilizando como ejemplo modelos con una pierna entre 30 minutos y una hora (Hellsten *et al.*, 1997; Rohde *et al.*, 1997) o con dos piernas durante 30 minutos (Bruunsgaard *et al.*, 1997), se han constatado resultados semejantes en relación a los picos de IL-6, que se sitúan entre una hora y una hora y media del comienzo del ejercicio.

En carreras en pendiente descendente y ciclismo excéntrico realizados a elevadas intensidades ($\geq 75\%$ VO_{2max}) (Toft *et al.*, 2002) algunos autores han objetivado mayores elevaciones plasmáticas de IL-6, IL-1 e IL-1ra que en otros tipos de ejercicio de predominio excéntrico como son los descensos a modera intensidad (Peake *et al.*, 2005a; 2005b) a las contracciones locales excéntricas de miembros superiores (Hirose *et al.*, 2004; Jamurtas *et al.*, 2005) o de cuádriceps (MacIntyre *et al.*, 2001). Mientras que la concentración de IL-6 generalmente retorna a los valores basales en las 24 horas siguientes a carreras en pendiente descendente y al ciclismo excéntrico, sin embargo, puede permanecer elevada incluso varios días, en contracciones de la musculatura de miembros superiores, siendo variable dicha duración, en función de la carga de trabajo (Thompson *et al.*, 2004) Algunos investigadores han sugerido que esta respuesta demorada puede ser explicada por tratarse de una musculatura menos entrenada que la de las piernas, o porque los sujetos podrían haber limitado la utilización de sus miembros superiores tras la experiencia (Jamurtas *et al.*, 2005).

2.2.4. Indicadores de Daño Muscular y Respuesta de Fase Aguda en el Ejercicio

2.2.4.1. Indicadores de Daño Muscular Asociado al Ejercicio: Enzimas Musculares

Aunque biopsias musculares realizadas después de ejercicios físicos de alta intensidad, han podido demostrar la presencia de daños de muy diversa índole y severidad en el tejido muscular, la evidente agresividad de la técnica, justifica el hecho de que no se emplee como método rutinario de cuantificación de estas lesiones. Puesto que la rotura de la arquitectura miocítica, ocasiona la liberación de ciertos productos al torrente circulatorio, la determinación de dichas sustancias en suero o plasma constituye hoy día, una de las formas más habituales de valoración del daño tisular (MacIntyre *et al.*, 2001).

No obstante, también el deterioro de la función muscular, la disminución del rango de movilidad, el dolor y la rigidez muscular, así como la inflamación y el edema del miembro ejercitado, podrían utilizarse como indicadores del daño producido, aunque teniendo en cuenta que la información proporcionada por estos segundos métodos, es más indirecta y subjetiva que las determinaciones sanguíneas, y que, por otra parte, tampoco se dispone de referentes bibliográficos basados en evidencias experimentales homogéneas que permitan comparar e interpretar adecuadamente los resultados obtenidos (Kasikcioglu, 2005).

Así pues, los marcadores sanguíneos de daño muscular esquelético incluyen una serie de enzimas, proteínas contráctiles y reguladoras contenidas en las fibras musculares esqueléticas, que se utilizan frecuentemente en medicina del deporte como método de cuantificación lesional. La magnitud de elevación de cada uno de estos parámetros, el momento del comienzo de su detección, el mayor o menor retardo de aparición de sus picos máximos, su cinética, etc, además de estar condicionadas por la sensibilidad de las técnicas de detección en laboratorio, dependen esencialmente del tipo de ejercicio, de su intensidad, y del nivel de acondicionamiento físico del sujeto, manteniendo con este último, una relación inversa (Falone *et al.*, 2010).

Aunque las propiedades que debería reunir un buen marcador de esta naturaleza, se resumen a continuación (Tabla I.19), lo cierto es que, actualmente, no existe ningún indicador ideal en el que confluyan todas las características requeridas, por lo que habitualmente se recurre a la combinación de varios de ellos (MacIntyre *et al.*, 2001):

CARACTERÍSTICAS IDEALES DE LOS MARCADORES DE DAÑO MUSCULAR
Especificidad de fibra muscular esquelética
Especificidad patológica (no detectada en otros procesos patológicos)
Amplia ventana diagnóstica que permita tanto diagnóstico precoz como tardío
Alta sensibilidad
Estabilidad, detección rápida, cuantificación por métodos sencillos, relación coste-eficacia apropiada
Métodos de obtención de muestra no generadores de daño muscular
Ratio de entrada sérica tras daño, convenientemente elevado

Tabla I.19.: Características ideales de los marcadores de daño muscular. Elaborada a partir de la fuente MacIntyre et al (2001)

A. Troponina

Los filamentos delgados del músculo estriado, además de estar formados por actina, contienen dos proteínas principales accesorias, que ejercen una función reguladora, controlando la construcción y la ruptura de los puentes transversales entre los filamentos gruesos y delgados, así como la producción de energía mecánica; son la tropomiosina y la troponina (McArdle *et al.*, 2004).

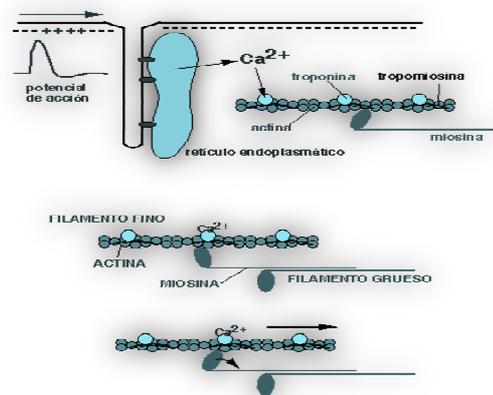


Figura 1.23.: Participación de la troponina en el mecanismo de contracción del músculo esquelético. Elaborada a partir de la fuente McArdle et al. (2004)

La tropomiosina, es una molécula fibrosa con un peso molecular de 64,000 daltons, que consta de dos cadenas, alfa y beta que se adhieren a la actina F en el surco entre los dos polímeros, representando del 10 al 11% de la proteína contráctil total del músculo. Las moléculas de tropomiosina se asocian por los extremos y, cuando cristalizan, forman un retículo cuadrado.

Las largas y delgadas moléculas de tropomiosina están dispuestas de extremo a extremo en las ranuras poco profundas de los filamentos arrollados de actina F, de forma tal que, cada molécula de tropomiosina está en contacto con solo uno de los dos filamentos de la actina F. Cada una de las moléculas de tropomiosina se extiende a lo largo de siete monómeros de actina G. Las moléculas de tropomiosina no están en posición fija, sino que pueden moverse a lo largo de ranuras que existen entre las hebras de actina F.

La otra proteína reguladora importante es la troponina, péptido globular de gran tamaño, con un peso molecular de 78,000 daltons, que se considera la principal unidad implicada en la regulación de las interacciones actina-miosina mediadas por el calcio en el músculo estriado, no encontrándose en el músculo liso. Consta de tres sub-unidades polipeptídicas: Troponina T, Troponina I y Troponina C, cada una de las cuales, tiene una función específica:

- La subunidad fijadora de Ca^{++} de la troponina es la TnC, enlaza fuertemente a dos iones Ca^{++} , y simultáneamente experimenta un cambio de conformación.
- La subunidad inhibidora de la troponina es la TnI, tiene un peso molecular de 23,000 daltons y posee un centro de unión específico para la actina. Su función consiste en inhibir la interacción de la actina con los puentes cruzados de la cabeza de la miosina. La subunidad TnI es fosforilada por la fosforilasa-quinasa, que normalmente activa a la fosforilasa b transformándola en la fosforilasa a, activa.
- El tercer componente de la troponina, TnT, es la subunidad fijadora de tropomiosina. (Figura I.24.)

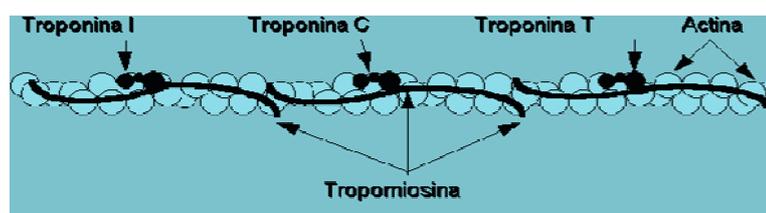


Figura I.24.: Componentes de la troponina. Elaborada a partir de la fuente McArdle et al. (2004)

Aunque las isoformas específicas de tejido difieren estructural y funcionalmente, y por ello, pueden ser detectadas a nivel inmunológico, existe cierto solapamiento en cuanto a la expresión de algunas de las isoformas, de manera que, la cadena ligera de la miosina, la pesada de la miosina cardíaca tipo b, la a-actina cardíaca, la tropomiosina cardíaca y la troponina c cardíaca, se expresan en las fibras musculares de contracción lenta, además de hacerlo en las cardíacas, no siendo por tanto, tejido-específicas (Perna *et al.*, 2005).

Las troponinas TnI y TnT están presentes en el músculo esquelético y cardíaco, sin embargo por ser codificadas por diferentes genes y tener diferente secuencia de aminoácidos, proceden anticuerpos también distintos que permiten ser detectados independientemente. Se han descrito tres isoformas para la TnI: una para la fibra muscular esquelética de contracción lenta, otra para la de contracción rápida, y otra para el músculo cardíaco (Perna *et al.*, 2005).

Se considera que la TnI esquelética (Tns I) aumenta de forma paralela a la CPK, aunque en mayor magnitud, pudiendo ser detectada a las 2-6 horas de la lesión muscular. En términos generales, alcanza su pico en torno a las 24 horas y permanece elevada durante al menos 1-2 días tras el ejercicio. Parece ser que el retraso que experimenta el pico de CK y de la cadena pesada de la miosina en los ejercicios excéntricos, no es manifestado por esta molécula, donde puede incluso aparecer en torno a las 6-8 de la finalización del ejercicio (Sorichter *et al.*, 1997). Se cree que la degradación estructural de las fibras musculares mediada por la calpaína, (una proteasa neutra activada por el calcio no lisosomal presente en las fibras musculares estriadas) es la responsable de su elevación precoz en plasma, de ahí que sea detectada a nivel circulatorio más rápidamente en las contracciones musculares excéntricas que en las concéntricas. Algunos autores consideran que siendo la troponina I esquelética una proteína estructural y, puesto que su liberación requiere tanto la degradación enzimática como una membrana plasmática permeable, un aumento de sus niveles tras el ejercicio, es sugerente de un daño severo de las fibras musculares (Córdova *et al.*, 2001b).

B. Mioglobina

La mioglobina es una proteína de bajo peso molecular, presente en las células musculares estriadas esqueléticas y cardíacas, cuya capacidad para unirse de forma reversible al oxígeno, y transportarlo hasta las mitocondrias presentes en las células musculares, le confiere un importante papel en su metabolismo aeróbico. Se localiza próxima a la membrana celular de la fibra muscular o sarcolema, al aparato contráctil y a las estructuras membranosas o fibrilares intracelulares, y su presencia es mayor en las fibras de contracción lenta (McArdle *et al.*, 2004).

Cuando las células musculares se lesionan, la mioglobina es liberada al medio extracelular, y dado su bajo peso molecular (17.800) proporciona una difusión más rápida hacia la sangre circulante, que enzimas como la CPK (PM=80.000) o la LDH (PM=130.000). Su cinética en sangre es muy variable según el tipo de ejercicio realizado y el daño muscular consecuente, ya que mientras algunos estudios han objetivado picos máximos a las 5-10 horas siguientes a la lesión, aplicando un protocolo de ejercicio excéntrico en miembros superiores (Udani *et al.*, 2009), otros ha determinado picos más tardíos, en torno a 4-5 días después de una carga de ejercicio excéntrico en miembros inferiores (Toft *et al.*, 2002). Por otra parte, los métodos de detección actuales habitualmente no permiten diferenciar bien su etiología esquelética o cardíaca.

C. Creatin Fosfo Kinasa (CPK)

La creatinfosfoquinasa (CPK) es una enzima intracelular localizada a nivel muscular cardíaco y esquelético fundamentalmente, aunque también existe a nivel cerebral. Las 3 isoenzimas citosólicas fundamentales de la CK son la CPK MM o CPK-3 (muscular), CPK MB o CPK-2 (miocárdica) y CPK BB o CPK-1 (cerebral). Existen a su vez, dos isoformas de CPK-MB y tres de CPK-MM, cuya detección es únicamente posible mediante electroforesis de elevado voltaje, pero no mediante métodos de detección inmunológicos.

La mayor actividad de CPK se localiza en el músculo esquelético, correspondiendo en este tejido, el 96% de la actividad total a la CPK MM y sólo un 4% a la CPK MB. No obstante, esta proporción puede estar sujeta a variaciones en función de la proporción de fibras de contracción lenta que, pueden contener hasta un 5-10% de la forma MB mientras que la CPK-MB se acumula en el músculo esquelético y puede alcanzar los niveles miocárdicos. La degeneración y regeneración crónica muscular conducen a un marcado aumento del contenido de MB. Así, en el daño muscular crónico como el que aparece en la distrofia de Duchenne, el contenido de CPK -MB del músculo esquelético puede llegar a ser del 10 al 50% de la actividad total de CPK (McArdle *et al.*, 2004; Perna *et al.*, 2005).

El significado fisiológico de esta enzima, se fundamenta en la siguiente reacción metabólica que cataliza:



Esta reacción se acopla a la reacción de hidrólisis del ATP, catalizada por la ATPasa, por lo tanto, esta enzima aumentará cuando la intensidad del ejercicio sea muy alta y de lugar a la destrucción muscular y su liberación a plasma. Los niveles sanguíneos de esta enzima en el contexto del daño muscular inducido por el ejercicio, van a depender de multitud de factores, entre los que se encuentra la intensidad y duración del ejercicio, la vía metabólica preferentemente empleada, el tipo de contracción y el nivel de entrenamiento previo, entre otros.

D. Lactato Deshidrogenasa (LDH)

La lactato deshidrogenasa es una enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del organismo, aunque su presencia es mayor en el músculo cardiaco y el estriado esquelético, también en se encuentra a nivel cerebral, renal, pulmonar y en glóbulos rojos.

Pertenece a la categoría de las oxidorreductadasas, puesto que cataliza una reacción redox, en la que el piruvato es reducido a lactato gracias a la oxidación de NADH a NAD⁺. Puesto que la enzima también puede catalizar la oxidación del hidroxibutirato, ocasionalmente es conocida como Hidroxibutirato Deshidrogenasa (HBD). Participa en el metabolismo energético anaerobio, reduciendo el piruvato (procedente de la glucólisis) para regenerar el NAD⁺, que en presencia de glucosa es el sustrato limitante de la vía glucolítica.

- LDH-1 (H4): en el corazón, músculos y eritrocitos.
- LDH-2 (H3M): en el sistema retículoendotelial y leucocitos.
- LDH-3 (H2M2): en los pulmones.
- LDH-4 (HM3): en los riñones, placenta y páncreas.
- LDH-5 (M4): en el hígado y músculo esquelético.

La lactato deshidrogenasa (140 kDa) está formada por 4 subunidades, de unos 35 kDa cada una. Se conocen tres tipos de subunidades: H (LDHB), M (LDHA) y X (LDHC), que presentan pequeñas diferencias en su secuencia de aminoácidos. Los tipos H y M pueden asociarse independientemente para formar tetrámeros, dando lugar a cinco isoenzimas (isoformas: modificaciones post-traduccionales de la enzima), correspondientes a las cinco combinaciones posibles, cada una de las cuales se encuentra preferentemente en determinados tejidos y puede identificarse mediante electroforesis.

La asociación de las subunidades para formar tetrámeros es aleatoria, por lo que la composición isoenzimática de un tejido está determinada principalmente por el nivel de expresión de cada uno de los genes que codifican las subunidades H y M.

La LDH pasa a la sangre ante una destrucción tisular (traumática, infecciosa o neoplásica), por lo que su elevación en el suero es un signo inespecífico de organicidad de un proceso, es decir, de que un órgano o tejido ha sido lesionado.

De manera semejante a lo que sucede con otros indicadores de daño muscular, su cinética tras el ejercicio es enormemente variable, y la interpretación de sus valores también muy controvertida. No obstante, en términos globales, la mayoría de los trabajos refieren elevaciones dependientes de la intensidad y duración del ejercicio, y de la magnitud del daño tisular, comenzando a elevarse entre las 6 y las 12 horas tras la lesión muscular y, manteniéndose elevada incluso, varios días. Los picos máximos suelen alcanzarse antes de las 24 horas tras el ejercicio (Rumley *et al.*, 1985; Córdova *et al.*, 2001b; Brancaccio *et al.*, 2008).

E. Otros Enzimas de Daño Muscular

En la Tabla I.20. que se muestra a continuación, se resumen las características más importantes de las enzimas comentadas con anterioridad, así como de otras empleadas, quizás menos habitualmente en la cuantificación del daño muscular inducido por el ejercicio.

MARCADOR	CARACTERÍSTICAS
Aspártico aminotransferasa (AST ó GOT)	Fue el primer marcador de daño muscular empleado Carece de especificidad de tipo muscular.
Láctico deshidrogenasa (LDH)	Distribución ubicua (músculo esquelético, hígado, corazón riñón, cerebro, pulmón y hematíes). Los niveles aumentan tras 6-12 h y se normalizan a los 6-8 días
Creatínquinasa (CK)	Existen 3 isoenzimas: BB (cerebro), MM (músculo esquelético) y MB (miocardio) Pico sérico a las 24 h normalizándose a los 2-3 días. Es de los más empleados actualmente. No permite diagnóstico precoz
Mioglobina	Localizada en músculo esquelético y cardíaco. Pico sérico a las 3-6 h, normalizándose a las 24 h.
Proteína fijadora de ácidos grasos (FABP)	La forma cardíaca (H-FABP) puede encontrarse también en músculo esquelético y riñón. Pico a 5-10 h, normalizándose a los 2-3 días. El ratio mioglobina / H-FABP aumenta su especificidad.
Anhidrasa carbónica III (AC III)	Expresada fundamentalmente en músculo esquelético. No se encuentra en miocardio, aunque sí en otros tejidos.
Troponinas	Las isoformas T e I son las más empleadas. Liberación precoz. La troponina I esquelética presenta cinética paralela a la CK.
Cadenas pesadas de miosina	Presente en músculo esquelético y miocardio. Pico tardío (2 días) No permite diagnóstico precoz.

Tabla I.20.: Indicadores de daño muscular y sus características. Modificada de Córdova et al. (2001b).

2.2.4.2. Indicadores de Respuesta de Fase Aguda al Daño Tisular

Puesto que los mediadores liberados en los procesos inflamatorios localizados, como son el TNF- α , y las interleuquinas IL-1, IL-6, también pueden actuar en lugares alejados del foco inicial de inflamación, de modo endocrino, es posible llevar a cabo su detección a nivel sérico. Estos mediadores son capaces de inducir en distintos tejidos, la producción de proteínas denominadas reactantes de fase aguda.

El daño muscular asociado al ejercicio agudo, puede iniciarse como una inflamación muscular localizada que, en ocasiones puede inducir una respuesta sistémica de fase aguda, de manera similar a la generada en respuesta a infecciones localizadas con repercusión sistémica. Por el contrario, la situación de sobre esfuerzo crónica, parece ser que se asocia más a una disfunción del eje hipotálamo-pituitario.

Esta respuesta de fase aguda inducida por el daño muscular, inicialmente, es orientada a dirigir los recursos del organismo y la síntesis proteica, así como a reforzar los mecanismos de defensa innata. Aquí también es característica la actuación de los mediadores proinflamatorios sobre los centros reguladores de la temperatura, produciendo fiebre. La activación permanente de los mecanismos de respuesta inmune innata puede provocar un agotamiento de los mecanismos de defensa (capacidad fagocítica y oxidativa), deteriorándose la capacidad de respuesta ante una eventual infección. También, la respuesta de fase aguda posee efectos negativos sobre los mecanismos de inmunidad antígeno-específica, pudiendo ocasionar así, un estado de inmunodeficiencia.

A. Citoquinas en la Regulación de la Respuesta Inflamatoria

Tanto las citoquinas producidas por los macrófagos residentes en tejidos, como las segregadas por los leucocitos, van a actuar regulando la respuesta inflamatoria, actuando de forma secuencial: en primer lugar, participando en los procesos locales y después, a nivel sistémico. Entre las citoquinas iniciadoras-amplificadoras de los procesos inflamatorios producidas por los macrófagos tisulares, se encuentran el TNF- α , y las interleuquinas IL-1 β , IL-8 e IL-18 (Malm, 2002; Kasapis & Thompson, 2005).

- Los efectos producidos por el TNF- α son concentración-dependientes (*Figura 1.21*), de manera que, a niveles bajos, actúa localmente como un mediador de alarma paracrino provocando entre algunos de sus efectos, un aumento de la adhesividad de las células endoteliales de los vasos, una activación de los leucocitos, y una estimulación de la producción de IL-1, IL-6 y IL-18 por parte de células endoteliales y fagocitos mononucleares. A concentraciones medias actuaría a modo endocrino, desempeñando acciones sistémicas, entre las que cabe mencionar la estimulación de la producción de reactantes de fase aguda por parte del hígado, y la de IL-1 e IL-6 por el endotelio vascular, pudiendo también activar el sistema de la coagulación, elevar la temperatura corporal e inhibir la hematopoyesis, entre otros. A elevadas concentraciones es capaz de deprimir la contractilidad del músculo cardíaco, disminuir el tono vascular, comprometiendo con todo ello la perfusión tisular, y también puede favorecer el fenómeno de coagulación intravascular diseminada (Rowbottom & Green, 2000; Córdova *et al.*, 2001a). Se sostiene que el ejercicio físico, en general, no induce aumentos significativos de las concentraciones séricas de TNF- α ni de IL-1.

EFECTOS DEL TNF- α SOBRE LAS FUNCIONES FISIOLÓGICAS SEGÚN SU CONCENTRACIÓN	
Concentraciones bajas	
-	Modulador inflamatorio
-	Activa la síntesis de IL-1 e IL-6
-	Activa la formación de linfocitos
-	Activa la defensa intracelular contra RL
Concentraciones medias	
-	Fiebre, anorexia
-	Induce oleadas de IL
-	Activa la coagulación
-	Disminuye la masa muscular
-	Disminuye el tejido adiposo
-	Disminuye la eritropoyesis
Concentraciones elevadas	
-	Deprime la contractilidad miocárdica
-	Vasodilatación
-	Hipotensión
-	Favorece la trombosis

Tabla 1.21.: Efectos de TNF- α sobre las funciones fisiológicas según su concentración. Modificada de Córdova (2009).

- La interleucina 1 (IL-1) es la segunda citoquina de alarma proinflamatoria, que puede ser segregada por los macrófagos de los tejidos en respuesta a productos bacterianos y a otras citoquinas como el TNF- α y el IFN- γ . Esta citoquina posee una forma asociada a membrana, la IL-1 α , y otra soluble la IL-1 β . Al igual que sucede con el TNF- α , sus funciones también dependen de las concentraciones alcanzadas, de manera que, cuando sus niveles son bajos, predominan las acciones locales reguladoras de la inmunidad, coactivando a las células T e induciendo en monocitos y células endoteliales el aumento de su propia síntesis y la de las citocinas IL-6 e IL-8. También a estos niveles, parece favorecer la coagulación y la adhesión linfocitaria a nivel endotelial. Cuando sus concentraciones son más elevadas, ejerce efectos endocrinos, con repercusiones sistémicas similares al TNF- α , es decir, interviniendo en la síntesis de proteínas de fase aguda, elevando la temperatura corporal y favoreciendo el estado de caquexia diseminada (Rowbottom & Green, 2000; Córdova *et al.*, 2001a; Kasapis & Thompson, 2005).
- La IL-6, puede ser activada por agentes de muy diversa naturaleza, infecciosos o no, pero en el contexto del ejercicio, su producción depende muy directamente de la activación por parte del TNF- α y la IL-1, actuando como amplificador de la señal iniciada por estas citoquinas. Se considera el principal mediador sistémico de la inflamación, al promover la síntesis hepática de reactantes de fase aguda. En el caso del tejido muscular lesionado, esta interleucina es producida localmente, siendo estimulada también por la adrenalina. Por otra parte, puede actuar activando el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, favoreciendo así la liberación ACTH y cortisol, e incluso, también tiene capacidad para estimular de manera directa la médula suprarrenal incrementando así la producción de catecolaminas. Aunque antiguamente era considerada una citoquina exclusivamente proinflamatoria, actualmente se sabe que también es capaz de promover la producción de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 e IL-1ra, inhibir la síntesis de TNF- α , e inducir la liberación de sTNFR por parte de los neutrófilos (Bruunsgaard, 2005). La IL-6, junto a la IL-1 y el TNF- α , contribuyen a la diapedesis leucocitaria (Rowbottom & Green, 2000). En los últimos años, se ha destacado el importante papel del tejido muscular esquelético como órgano endocrino responsable en gran medida de su producción.

EFECTOS DE LA INTERLEUQUINAS 1 Y 6 SOBRE LAS FUNCIONES FISIOLÓGICAS	
IL-1	<p>Se sintetiza en multitud de células</p> <p>Estimula la formación de neutrófilos y linfocitos</p> <p>Estimula la síntesis de IL-6 e IL-8</p> <p>Produce fiebre, síntesis de reactantes de fase aguda y proteólisis muscular (caquexia)</p>
IL-6	<p>Interviene en la maduración de neutrófilos y linfocitos</p> <p>Induce la síntesis de la mayor parte de los reactantes de fase aguda. S/T de PCR</p> <p>Produce fiebre y somnolencia</p>

Tabla 1.22.: Efectos de las interleuquinas 1 y 6 sobre las funciones fisiológicas. Modificada de Córdova (2009).

- La IL-8, participa de forma importante en la iniciación de la respuesta inflamatoria, activando la quimiotaxis y degranulación de los neutrófilos. También favorece las acciones quimiotácticas en linfocitos T y basófilos, y en los segundos, promueve la liberación de histamina. Además, se sabe que influye en las acciones proinflamatorias del TNF- α y la IL-1.

Algunas de las células fagocíticas infiltradas en el tejido dañado, se diferencian en células dentríticas, que tras fagocitar a los antígenos, migran a los ganglios linfáticos, donde los presentan a los linfocitos T. Estas células dentríticas, producen IL-12 que focaliza la respuesta inmune hacia el tipo 1, es decir, mediada por anticuerpos fijadores de complemento y por fagocitos. La IL-12, promueve la producción de IFN- γ por parte de los linfocitos Th y NK. Entre las citoquinas participantes en los procesos inflamatorios producidas por los linfocitos T, se encuentran además del IFN- γ , el TNF- β y la IL-5 (Córdova *et al.*, 2001a; Thompson, 2005):

- El IFN- γ , producido por linfocitos Th y células NK, favorece la producción de TNF- α e IL-1 por parte de los macrófagos, incrementando así su capacidad lítica, y estimula también la expresión de moléculas HLA de tipo I y II. Con todo ello, promueve la presentación antigénica y la activación de linfocitos T4 y T8. Esta glicoproteína activa los neutrófilos y células endoteliales, incentiva la adhesión e infiltración linfocitaria, inhibe la proliferación de linfocitos B y favorece su diferenciación hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos de tipo IgG.

- El TNF- β es una glicoproteína producida por los linfocitos T activados con gran homología estructural con el TNF- α , con el que comparte sus receptores y también parte de sus actividades biológicas.

- La IL-5, es una glicoproteína producida por los linfocitos Th2 activados, que actúa sobre los eosinófilos, activándolos a su vez, para hacer frente a agresiones como son las infecciones parasitarias. También actúa favoreciendo la diferenciación de células B para la síntesis de anticuerpos, especialmente IgA.

Se han descrito por otra parte, citoquinas con efecto supresor de las respuestas inflamatorias e inmunes, entre las que se encuentran el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), la IL-10, el factor transformante del crecimiento beta (TGF- β) y el receptor soluble tipo II del TNF- α (Lehto *et al.*, 2010; Mendham *et al.*, 2012):

- El antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1 ra) fue descubierto a principios de los años 90 como una proteína que desempeñaba una papel antagonista de la función de las citoquinas IL-1 α e IL-1 β . De hecho, fue el primer péptido identificado como bloqueante natural de un receptor. Se ha demostrado que la IL-1 β presenta dos lugares de unión a su receptor: IL1RI, al que se uniría en primer lugar, produciéndose posteriormente la unión con la proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL-1RAcP), ocasionando así la transducción de la señal. Curiosamente, los estudios de cristalografía de rayos X del antagonista del receptor de IL-1 han demostrado, a semejanza de lo descrito anteriormente para la IL-1 β , la existencia de dos lugares de unión al receptor I de la IL-1 (IL1RI). Sin embargo, la unión de la proteína IL1Ra al receptor IL1RI en uno de estos lugares presenta mayor afinidad que para la IL-1 β , de tal manera que se evita el reclutamiento de la proteína IL-1RAcP, y en consecuencia no se transduce ninguna señal pro-inflamatoria al interior de la célula. En definitiva, el IL-1ra, es un péptido que, por gran analogía estructural con la IL-1 β , puede unirse a sus receptores, y bloquear la acción de la IL-1, puesto que no se produce la transducción la señal. De esta forma, se evitan los efectos negativos de la IL-1^a (Aksentijevich *et al.*, 2009; Dinarello, 2009) (*Figura I.25.*):

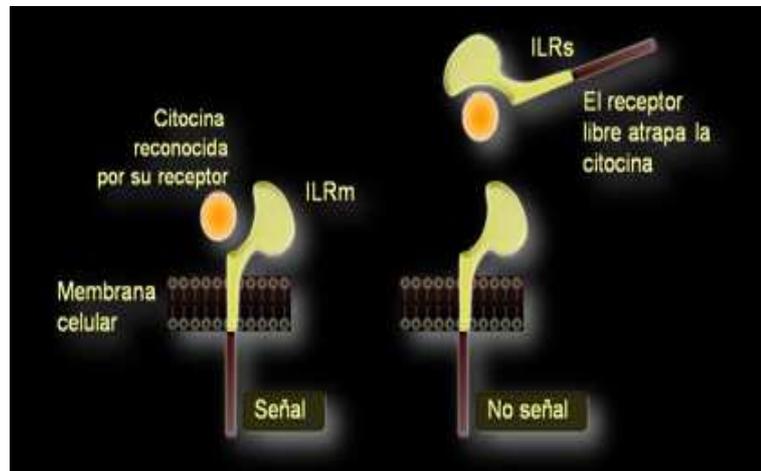


Figura 1.25.: Acción de los receptores solubles de las citoquinas. Los receptores solubles compiten con los de membrana por su unión con las citoquinas. En este caso estos receptores pueden bloquear el efecto fisiológico de las citoquinas que se encuentran con receptores solubles. También pueden ser utilizados con fines terapéuticos. Modificada de Suárez et al. (2009)

- La IL-10 es producida por los linfocitos T, B y monocitos activados, ejerciendo efectos antiinflamatorios por las vías Th1 o Th2, a través de la inhibición de la estimulación de los macrófagos, impidiendo la síntesis de citoquinas por parte de los linfocitos T. También inhibe la producción de las citoquinas IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α por parte de los macrófagos, y aumenta la producción del IL-1ra con efectos antiinflamatorios.
- El TGF- β , es una proteína producida por casi todas las células, pero fundamentalmente por mononucleares y por linfocitos T y B activados por antígenos. Entre sus acciones destacan la inhibición de la proliferación de estas células y de la producción de anticuerpos, ambos dependientes de la IL-2.
- El receptor soluble de TNF- α tipo II (sTNFR-II) es la forma soluble de uno de los dos receptores de transmembrana de esta citoquina. El TNF- α cuenta con dos receptores estructuralmente diferentes denominados receptor tipo 1 (TNFR1;

p55 o p60) y receptor tipo 2 (TNFR2; p80 o p75), ambos presentes en la práctica totalidad de extirpes celulares, excepto en los eritrocitos. Se trata de glicoproteínas de transmembrana, que se caracterizan por tener múltiples regiones ricas en cisteínas, principalmente a nivel de su dominio extracelular, manifestando además, dominios mortales dentro de su estructura. Estos receptores presentan una alta variabilidad molecular respecto a sus ligandos. Generalmente, el TNFR1 posee una distribución mucho más amplia que el tipo 2, y su expresión es generalmente constitutiva en muchos tipos de células, que mientras que la expresión del TNFR2 se da en forma inducida. Ambos receptores pueden mediar de manera simultánea o independiente, un amplio rango de respuestas celulares, como es el caso de proliferación, diferenciación, citotoxicidad o apoptosis celular. Además, se han identificado formas solubles de ambos receptores (sTNF-R) en fluidos corporales que afectan a la actividad biológica y la biodisponibilidad del TNF- α nivel sistémico. La forma soluble del TNFR2 es quizás la más estudiada en fisiología del ejercicio. Unos niveles más elevados de los receptores solubles tras el ejercicio, derivan en un mayor bloqueo de sus acciones proinflamatorias (Kolliaas *et al.*, 1999) (Figura I.26.):

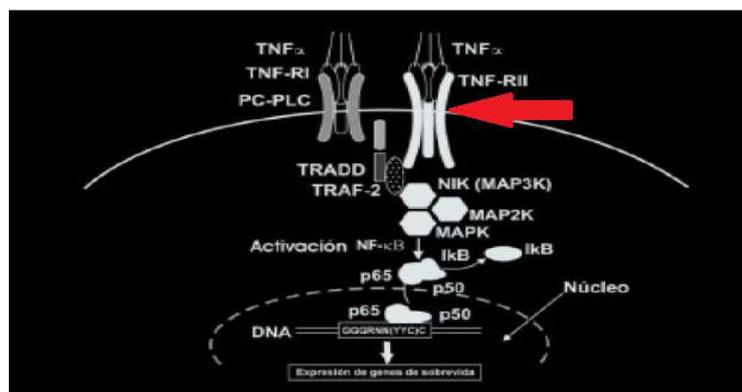


Figura I.26.: Cascada de señales intracelulares para el receptor tipo II del TNF- α (TNF-RII). Contrario al TNF-R1, las señales para el TNF-RII no parecen involucrar dominios mortales, ni activación de apoptosis por la vía de las caspasas. Sin embargo, la unión del TNF- α a TNF-RII conduce a la activación de señales dependientes de los factores NIK y NF- κ B. Modificada de Anaya (2003).

Las funciones y la cinética de los dos receptores para el TNF- α parecen diferir significativamente, y son bastante complejas, pero en síntesis, el TNFR1 interactúa preferentemente con la forma soluble de 17 kD del TNF- α y regula los procesos proinflamatorios y apoptóticos de esta citoquina, y el TNFR2, en cambio, interacciona de manera prioritaria con la forma de membrana del TNF- α (26 kD), cumpliendo un papel clave en la respuesta tisular local. Sin embargo, se ha demostrado que el TNFR2 también participa en la unión con el TNF- α soluble y es el encargado de generar un intercambio de ligando para potenciar la acción del TNFR1 (Grell M *et al.*, 1995; Grell *et al.*, 1998)

B. Reactantes de Fase Aguda

Las proteínas o reactantes de fase aguda (RFA), son aquellas cuyas concentraciones plasmáticas se modifican (al alza o a la baja) al menos un 25% respecto a los valores basales, durante procesos inflamatorios. No obstante, existen grandes variaciones cuantitativas de la respuesta, entre las diversas moléculas. La proteína C reactiva por ejemplo, puede elevarse hasta 1000 veces, mientras que la ceruloplasmina lo hace hasta en un 50%. La IL-6 se considera la principal citoquina inductora de la producción de reactantes de fase aguda, encontrándose en segundo término, la IL-1 y el TNF- α .

Entre las acciones de los RFA, se encuentran la activación del complemento, la inhibición de proteinasas y la actividad antioxidante. Son numerosos los agentes o situaciones que pueden motivar un incremento de estas sustancias: procesos infecciosos, quemaduras, procesos autoinmunes, oncológicos avanzados, lesiones miocárdicas y ejercicio físico intenso.

Aunque son muchas las moléculas consideradas RFA, probablemente, la PCR ha sido hasta el momento, la más estudiada en el ámbito del ejercicio físico. Por otra parte, aunque la velocidad de sedimentación globular (VSG) también se emplea con gran frecuencia en la práctica clínica, dada su determinación sencilla, se trata realmente de una medida indirecta de la concentración de reactantes de fase aguda a nivel plasmático. Otros de los inconvenientes de la VSG es que su respuesta es algo lenta, y también puede alterarse por modificaciones en el número y/o la morfología de los glóbulos rojos, así como por la presencia de inmunoglobulinas plasmáticas.

En la *Tabla I.23.* que se muestra a continuación, se expone una síntesis de algunas de las proteínas de fase aguda y el sentido de su modificación más frecuente en las respuestas de fase agudas.

REACTANTES DE FASE AGUDA Y SU MODIFICACIÓN PLASMÁTICA	
CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA	COMPONENTES PLASMÁTICOS MODIFICADOS
AUMENTADA	<ul style="list-style-type: none"> ➤ S.Complemento: C3,C4,C9,Factor B, C1 inhibidor ➤ S.Coagulación y fibrinólisis: fibrinógeno, plasminógeno, activador tisular del plasminógeno, uroquinasa, proteína S ➤ Antiproteasas: α1-inhibidor de proteasa, α1-antiquimotripsina ➤ Proteínas transportadoras: ceruloplasmina, haptoglobina, hemopepsina ➤ Participantes en respuestas inflamatorias: fosfolipasa A2, proteína transportadora de lipopolisacáridos, IL-1ra, factor estimulante de colonias de granulocitos ➤ Otras: PCR, amiloide sérico A, glicoproteína α1-ácida, fibronectina, ferritina, angiotensina
DISMINUIDA	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Albúmina ➤ Transferrina ➤ Transtirretina ➤ α-Fetoproteína ➤ Globulina transportadora de tiroxina factor XII

Tabla I.23.: Reactantes de fase aguda y su modificación plasmática. Elaborada a partir de la fuente Córdova (2001a).

2.2.5. Inmunomoduladores y Ejercicio

2.2.5.1. Papel de los Inmunomoduladores en el Daño Muscular y la Respuesta Inflamatoria Inducidos por el Ejercicio

El término inmunomodulador, está definido como:

Sustancia que altera la respuesta inmunitaria, aumentando o disminuyendo la capacidad del sistema inmunitario para producir anticuerpos séricos específicos o células sensibilizadas que reconocen y reaccionan con los antígenos que inician su producción. Algunas de estas sustancias son de origen natural, mientras que otras, son de origen farmacológico (Océano Mosby, 2009).

Su uso en el contexto deportivo, se encuentra muy extendido, sobre todo en el ámbito del rendimiento, siendo menos habitual su utilización entre los practicantes de actividad física ocasional, con fines preventivos para la salud.

Aunque en los apartados anteriores, han sido descritos algunos de los procesos que forman parte de la respuesta inflamatoria e inmune asociada a la práctica del ejercicio físico intenso, así como sus consecuencias más relevantes sobre el organismo (muchas de ellas deletéreas), es conveniente enfatizar que, el daño del tejido muscular-conectivo, que forma parte integral del proceso adaptativo y/o constituye un resultado inevitable de la actividad física regular e individualizada, desencadena una respuesta inflamatoria necesaria para el restablecimiento de la homeostasis de los diversos sistemas corporales alterados, implicados en dicha práctica física.

Sin embargo, a pesar de que la finalidad de la inflamación es favorecer los procesos de reparación tisular, un aspecto que podría considerarse altamente beneficioso desde el punto de vista evolutivo, la realidad es que, las reacciones inflamatorias relacionadas con la actividad física en circunstancias que, también han sido comentadas: esencialmente cuando es intensa, prolongada, de predominio excéntrico, en sujetos desacostumbrados, sin un periodo de recuperación apropiado, no adaptada a las necesidades individuales, etc, suelen manifestarse como procesos incontrolados capaces de generar severos perjuicios no sólo

para el rendimiento deportivo, sino lo que es más grave, para la salud, en el más amplio sentido del término.

De una manera específica, algunos de los aspectos más contraproducentes, son la generación de metabolitos reactivos del oxígeno liberados por los neutrófilos activados que invaden el tejido lesionado interfiriendo en la respuesta del tejido sano, y la liberación excesiva de péptidos quimiotácticos en el lugar de la lesión, responsable de un reclutamiento desmesurado de leucocitos circulantes que, pueden llegar a obstruir la luz de los vasos sanguíneos pequeños y ocasionar así, oclusiones trombóticas que comprometen la perfusión tisular.

Además, la hiperproducción de citoquinas, puede iniciar o exacerbar el daño o necrosis tisular, siendo la magnitud de todos estos fenómenos, directamente proporcional a la de la lesión producida en el tejido. En último lugar, aunque no por ello menos importante, cabe destacar también, la hiperrespuesta catecolaminérgica asociada, que aunque en el caso de ejercicios excéntricos no suele ser muy exacerbada, no siempre deriva directamente o al menos de una manera exclusiva de estos mecanismos inflamatorios localizados que han podido exceder las fronteras locales, dada su vinculación con el eje del estrés, y en definitiva, las complejas interconexiones entre estos circuitos neuroinmunoendocrinos, se traduce también en un aumento del riesgo cardiocirculatorio inherente a la práctica física.

También recordamos que, en condiciones fisiológicas, al mismo tiempo que se inicia la respuesta proinflamatoria, se ponen en marcha mecanismos antiinflamatorios que actuarían como inmunomoduladores endógenos, delimitando este efecto potencialmente dañino de la inflamación. Sin embargo, en circunstancias patológicas o en situaciones limítrofes, como podría suceder en organismos sedentarios, en los que los mecanismos defensivos propios suelen ser deficitarios o inadecuados, es posible que la respuesta antiinflamatoria sea insuficiente para contrarrestar la exaltación de los procesos proinflamatorios o, por el contrario, ser sobrecompensadora (por causas interventivas externas al sujeto o inherentes al mismo), e inhibir el sistema inmune, dejando al organismo, merced al daño producido (Fallon *et al.* 2001; Febbraio & Pedersen, 2002; Toumi & Best, 2003).

Considerando al ejercicio físico como un modelo de inflamación “controlada”, y haciendo referencia por ello, a otros patrones inflamatorios como ejemplo, si extrapolamos estos supuestos a polos patológicos extremos, como es el caso de un estado séptico, que constituye en definitiva el paradigma más drámático de una batalla inflamatoria descontrolada, se ha podido demostrar que, determinadas terapias anticitoquinas que son verdaderamente beneficiosas para los pacientes más graves, por el contrario, pueden resultar ineficaces o incluso perjudiciales en las situaciones menos severas, en las que esa respuesta inflamatoria defensiva e integrante de los procesos reparadores, es más “adecuada para el huésped” o, expresado de otra forma, menos agresiva para este, pudiendo quedar inapropiadamente anulada por este tipo de manipulaciones (Eichacker *et al.*, 2002; De Pablo *et al.*, 2005; Webster & Galley, 2009).

A partir de estas aseveraciones, pueden plantearse numerosos interrogantes como por ejemplo, cuándo podría estar indicado interferir de manera exógena en los mecanismos inflamatorios, qué perfil de individuos podrían beneficiarse más de sus acciones, durante cuánto tiempo deberían ser administradas estas sustancias para asegurar una protección eficaz, o desde el punto de vista celular y molecular, en qué momento y sobre qué punto de la cascada inflamatoria actuaría cada inmunomodulador, e incluso, si realmente el balance pro-antiinflamatorio que condiciona, resulta beneficioso o no, para ese organismo concreto y bajo cada circunstancia específica de aplicación. Unas cuestiones, que aún no han sido completamente aclaradas a pesar de los numeros estudios científicos desarrollados hasta el momento, y que, consecuentemente, explican el hecho de que las estrategias terapéuticas de la inflamación asociada al ejercicio, sigan siendo hoy día, aspectos altamente controvertidos.

Los antiinflamatorios esteroideos, no esteroideos, los antioxidantes o los agentes inmunomoduladores, constituyen algunas de las opciones terapéuticas sugeridas para prevenir y/o controlar el efecto de la respuesta inflamatoria asociada al ejercicio. Pese a que todas estas sustancias son ampliamente utilizadas en el ámbito del deporte y la salud, en ocasiones incluso, de forma indiscriminada, su uso adecuado exige, al menos idealmente, dos requisitos básicos: por una parte, el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en las respuestas del organismo al ejercicio (que centrados en el sistema inflamatorio e inmune, se trataría de las respuestas endógenas pro y antiinflamatorias diferentes según el perfil específico del sujeto), y por otra, el

conocimiento de los mecanismos de acción de las correspondientes sustancias utilizadas con supuestos fines ergogénicos.

Por lo tanto, es el entendimiento (idealmente individualizado) del balance entre las respuestas endógenas pro y antiinflamatorias junto a sus procesos lesivos tisulares subyacentes, así como el de los mecanismos de acción de las correspondientes terapias inmunomoduladoras a aplicar, los determinantes básicos de la eficacia neta de toda estrategia interventiva de estas características.

2.2.5.2. Evidencias de *Phlebodium Decumanum* como Agente Antioxidante e Inmunomodulador

Phlebodium Decumanum, es un tipo de helecho cultivado en Honduras, cuya formulación es obtenida a partir de una fracción hidrosoluble de fronde purificado y estandarizada mediante extracción hidroalcohólica (Gattuso *et al.*, 2008). Sus efectos sobre el rendimiento deportivo, la prevención del daño oxidativo, y la disfunción inmune ligados al sobreesfuerzo físico, han quedado patentes en diversas investigaciones, aunque no bajo las circunstancias concretas planteadas en este estudio.

Ya las civilizaciones de América Central y Sudamérica, venían utilizando de forma habitual una variedad de helechos (Polipodiáceas) conocidos con las denominaciones vulgares de “calaguala”, “calahuala”, “polipodio”, “helecho azul” (Gupta, 1995; Cáceres, 1996; Ocampo *et al.*, 2007) para el tratamiento de diversas afecciones inflamatorias y enfermedades dermatológicas, casi todas con un componente común: la disfunción inmune asociada. No obstante, también han sido reconocidas sus propiedades analgésicas, expetorantes, febrífugas, tranquilizantes, depurativas, diuréticas, emanagogas y espasmolíticas (Hirschhorn, 1981; Morton, 1981; Hirschhorn, 1982; Martínez, 1992).

En los últimos años, se ha alcanzado un acuerdo sobre la nomenclatura de las principales variedades existentes en Honduras, donde se encuentran los cultivos más importantes. Conforme con los estudios realizados por especialistas de la Universidad de Uppsala (Suecia) y la UNAH (Universidad Nacional Autónoma de Honduras) en 1992, confirmados posteriormente por científicos del Jardín Botánico y la Universidad Autónoma

de Madrid, los dos monocultivos puros de la plantación del lago Yojoa situado en el Norte de Honduras, a unos 180 km de la capital, Tegucigalpa, corresponden a dos variedades de “Calaguala”: *Phlebodium Decumanum* y *Phlebodium Aureum* (Yesares *et al.*, 1999/2001). Aunque estas son las especies más conocidas, también se ha descrito una tercera especie: el *Polipodium Pseudoaureum*.

En la *Figura I.27.* se representan las características anatómicas comunes a las tres variedades, y en la *Figura I.28.* se muestran tanto las características anatómicas no comunes, como las exomórficas no comunes:

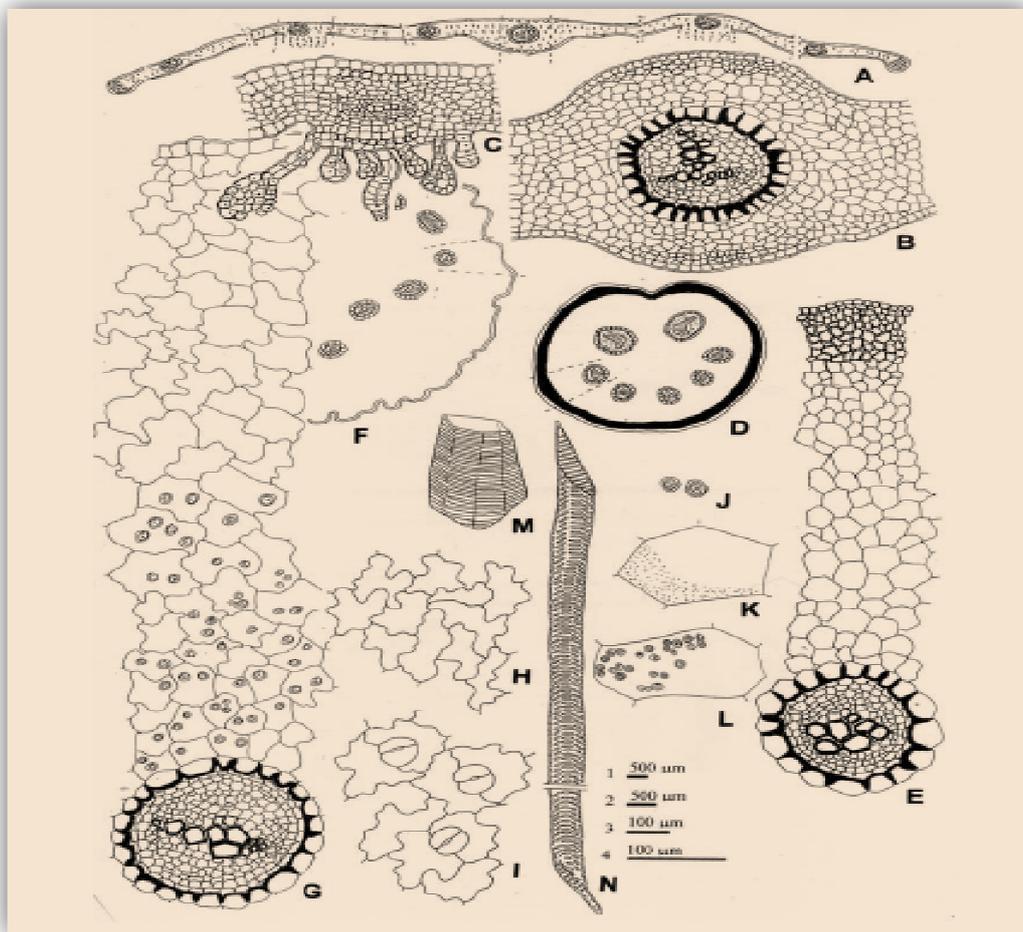


Figura I.27.: Caracteres anatómicos comunes de *Phlebodium decumanum*, *Phlebodium pseudoaureum*, *Phlebodium aureum*. A-C: sección transversal de la lámina: A, lámina, esquema; B, zona del nervio medio, detalle; C, soro, detalle. D-E: pecíolo: D, esquema; E, detalle según lo indicado en D. F-G: rizoma: F, esquema; G, detalle según lo indicado en F. H-I: vista superficial de las epidermis: H, adaxial; I, abaxial. J-N: elementos disociados del rizoma: J, granos de almidón simples céntricos; K, célula parenquimática sin almidón; L, célula parenquimática con almidón; M, célula de la endodermis engrosada en U; N, traqueida escalariforme. Las reglillas corresponden a: 1 a F; 2 a A y D; 3 a B, C, E y G, 4 a H-N. Modificada de Gattuso *et al.*(2008)

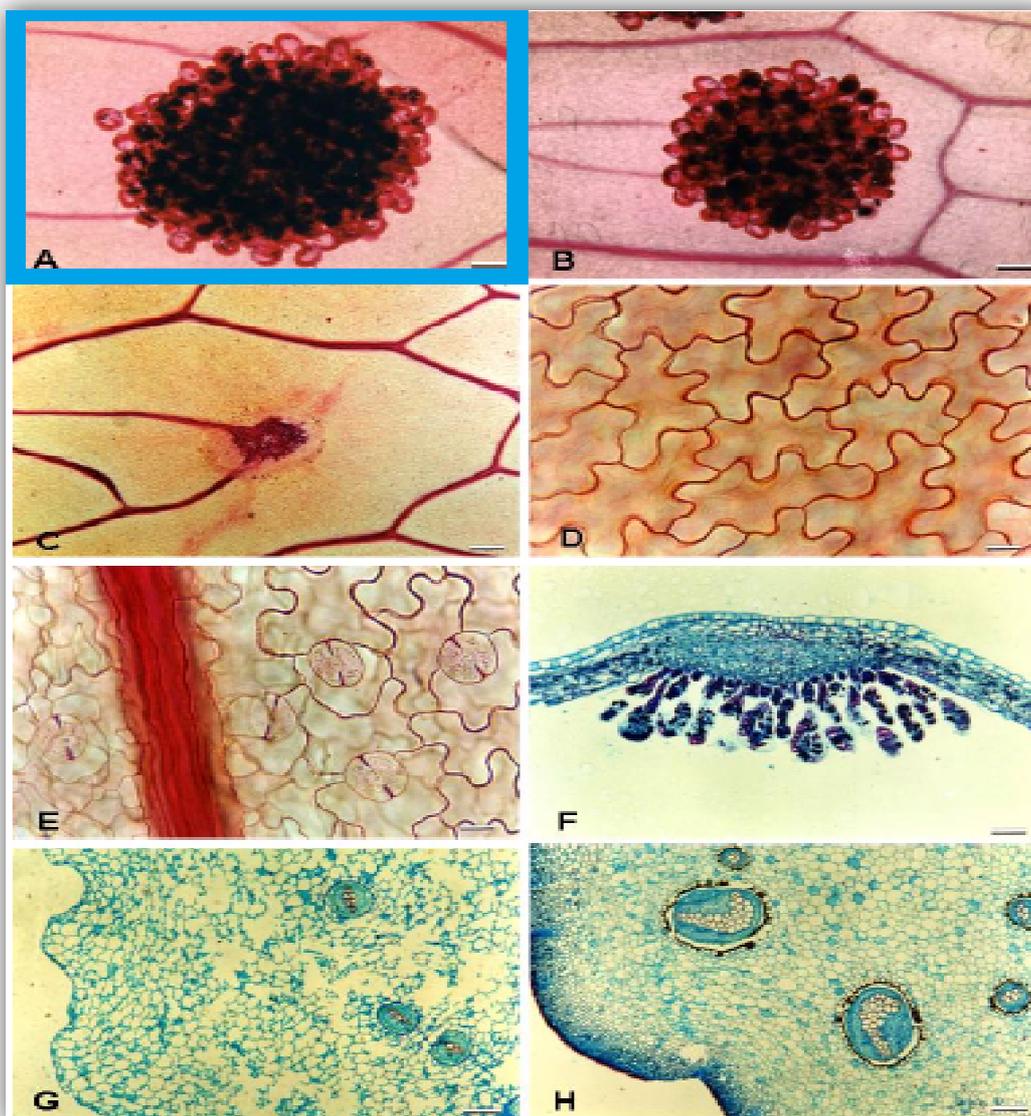


Figura 1.28.: Caracteres exomorfológicos no comunes: soros, A: *Phlebodium decumanum*, B: *Phlebodium aureum*, C: *Phlebodium pseudoaureum*. D-H: Caracteres anatómicos comunes de *Phlebodium decumanum*, *Phlebodium aureum*, *Phlebodium pseudoaureum*. D: epidermis adaxial, E: epidermis abaxial con estomas polocíticos, F: sección transversal del limbo mostrando un soro desnudo, G: sección transversal del rizoma mostrando el sistema vascular en dictiostela, H: detalle de meristelas. Las reglillas corresponden a 25 μm A-E; 50 μm F y H; 100 μm G. Tomada de Gattuso et al.(2008)

Polypodium Leucotomos es la sinonimia de *Phlebodium Aureum* y se utiliza, de acuerdo con la bibliografía, para el tratamiento de la psoriasis (Cappella y Castells, 1981; Del Pino y De Sambricio, 1892; Middelkamp-Hup *et al.*, 2004) y del vitíligo (Samuel y Frank, 1989), como neuroinmunotrófica en afecciones neurodegenerativas (Álvarez *et al.*, 1997) y como inmunomoduladora (Brend *et al.*, 1995).

La variedad de *Phlebodium Decumanum* (PD) es la fuente de todas las formulaciones que contienen la fracción hidrosoluble purificada y estandarizada de los frondes, que se somete a un proceso de selección por su reproducibilidad lote a lote, constancia en su composición, actividad biológica y carencia de toxicidad. El método de cultivo se basa en la propagación a partir de esporas ejemplares seleccionadas en la propia plantación, sin aplicación de sustancias químicas. Los productos que contienen *Phlebodium Decumanum* pueden prepararse con o sin rizoma esterilizado y pulverizado, aminoácidos u otros nutrientes, pudiéndose obtener formulaciones líquidas y sólidas (Yesares *et al.*, 1999, 2001).

Del extracto metanólico de *Phlebodium Decumanum* se aisló adenosina como uno de los principios inmunomoduladores responsable de su actividad terapéutica (Tuominen *et al.*, 1992). Diversos estudios de laboratorio, llevados a cabo durante varios años, han puesto de manifiesto la actividad específica de PD sobre la inhibición de dos citoquinas esencialmente: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y la interleuquina 1 (IL-1). También se ha comprobado que puede inhibir parcialmente, la liberación de interleuquina 6 (IL-6) (Punzón *et al.*, 2001; Punzón *et al.*, 2003) y actuar bloqueando de alguna forma, el factor activador plaquetario (FAP) (Tuominen *et al.*, 1992). En base a estos experimentos, y en relación con las mismas culturas celulares, PD no ha demostrado acciones directas sobre la producción de óxido nítrico, la de IL-1, ni la activación de linfocitos T (Punzón *et al.*, 2003).

Haciendo una breve mención a las acciones biológicas del TNF- α , antes de exponer los mecanismos de acción de PD sobre esta molécula, reseñamos a título recordatorio que, los efectos de dicha citoquina, se transmiten a los diferentes órganos y tejidos mediante la unión a sus receptores de membrana celular de tipo 1 y de tipo 2. La porción extracelular de estos receptores puede desprenderse, dando lugar a los receptores solubles sTNF-R1 y sTNF-R2 que, pueden unirse al TNF circulante, limitando de esta forma sus efectos biológicos.

Se considera que el control de las acciones del TNF- α , se puede llevar a cabo a través de diversas vías:

- Inhibiendo la síntesis de pro-proteína.
- Inhibiendo la transformación de la pro-proteína en TNF- α fisiológicamente activo.
- Antagonizando los efectos del TNF- α mediante anticuerpos monoclonales anti-TNF.
- Regulando los niveles de TNF- α mediante el control de su liberación en macrófagos y el incremento de la concentración de sus receptores solubles.

PD ha demostrado participar como regulador de TNF de acuerdo con los dos mecanismos señalados en el último punto: inhibiendo la liberación de TNF- α por parte de macrófagos activados por el lipopolisacárido (LPS) o LPS con gamma interferon (IFN- γ) y, controlando los niveles de TNF- α circulante mediante un incremento del receptor soluble tipo 2 (sTNF-R2). No obstante, a nivel molecular, Punzón *et al.* (2001; 2003), no pudieron demostrar en base a su experiencia, que PD inhibiese la activación del factor de transcripción nuclear Kappa B por parte del TNF- α . Manna *et al.* (2003) sí indicaron los efectos inhibitorios, en este caso de la calagualina (isoforma saponina antitumoral de *Polypodium Leucotomos*) (Jankovic *et al.*, 1967) sobre este factor transcripcional.

PD, ha evidenciado por otra parte, una actividad sobre el antagonista de receptor de otra citoquina proinflamatoria que suele liberarse en circunstancias similares al TNF- α , y parece ser que esencialmente inducida por este: la IL-1. El aumento de la expresión de dicha molécula antagonista, al unirse al receptor de la IL-1 y actuar a modo competitivo con la misma, impediría así, la transducción de su señal biológica, y por lo tanto sus acciones inflamatorias (Punzón *et al.*, 2003).

Por su perfil inmunomodulador altamente específico, PD ha demostrado su utilidad y por lo tanto, posee aplicaciones en todas aquellas situaciones en las que se ha descrito la existencia de una disfunción inmune caracterizada por una sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias, en especial TNF- α e IL-1. A la experiencia adquirida desde 1995 en la reversión del síndrome caquético en enfermos terminales de SIDA y cáncer se han ido sumando los resultados obtenidos en aquellas situaciones en las que se ha demostrado o se cree que participa el TNF- α , sólo o conjuntamente con IL-1, como factor asociado a la enfermedad principal: infecciones bacterianas o virales, enfermos oncológicos sometidos a tratamientos convencionales (cirugía, radio y/o quimioterapia), fatiga crónica,

sobreentrenamiento y sobreesfuerzo en el deporte, fibromialgia, caquexia asociada a diversas patologías y/o al envejecimiento, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, etc. (Solarzano *et al.*, 1999; Gridling *et al.*, 2009).

Además de estas aplicaciones derivadas de sus efectos sobre las referidas citoquinas, PD también ha evidenciado sus beneficios en diversas enfermedades dermatológicas como la psoriasis y los desórdenes inmunológicos asociados. En este sentido, Tuominen *et al.* (1992), pusieron de manifiesto sus acciones inhibitorias sobre el factor activador de plaquetas (PAF) en dos modelos experimentales *in vitro*. Teniendo en cuenta que el PAF se ha relacionado con la patogénesis de la psoriasis, estos autores sugirieron que los efectos positivos de PD sobre esta entidad patológica, podían derivar parcialmente, de su actividad sobre dicho factor. Vasänge *et al.* (1997)., en un estudio posterior, confirmaron estas acciones sobre el PAF, sugeridas por Tuominen.

Jańczyk *et al.* (2007) evidenciaron por su parte, la capacidad fotoprotectora del daño celular inducido por los rayos ultravioleta, en este caso, de *Polypodium Leucotomos* (Genero *Polypodium*, subgénero *Phlebodium*). También sobre esta variedad de calaguala, Bernd *et al.* (1995) demostraron las propiedades inhibitorias sobre la interleuquina 2 (IL-2).

En otro estudio realizado con modelos animales, concretamente con ratas sometidas a ejercicio físico extenuante, Molina (2002) evidenció los efectos beneficiosos de PD sobre el daño oxidativo al incrementar las concentraciones de antioxidantes, objetivando también mejoras sobre el perfil inmune de los animales a los que le fue administrada esta sustancia.

En lo que respecta a las aplicaciones de PD en el ámbito del deporte, De Teresa *et al.* (2003), demostraron en un grupo de ciclistas profesionales, la capacidad de PD para revertir el síndrome de sobreentrenamiento, y mejorar el rendimiento, ayudando a mantener durante un tiempo más prolongado, un mayor nivel de esfuerzo, y retrasando la instauración de la fatiga.

González *et al.* (2011), demostraron en un estudio realizado con sujetos adultos no entrenados tras someterlos a un programa de acondicionamiento físico durante un mes, los efectos protectores de PD sobre el daño muscular y su acción beneficiosa sobre la disfunción inmune inducida por el ejercicio, al modular la respuesta del cortisol al estrés

físico y atenuar la liberación de diversas citoquinas proinflamatorias. También verificó las propiedades ergogénicas de esta sustancia, al haber demostrado su capacidad para mejorar el rendimiento físico.

Esteban *et al.* (2005), en un estudio realizado con deportistas de esquí alpino observaron los efectos favorecedores de PD, sobre estos sujetos, tras inducirles a un estado agudo de fatiga a través de acciones físicas similares a los gestos básicos de este deporte. Destacaron el papel de esta sustancia, como agente inmunoprotector y ayuda ergogénica capaz de mejorar rendimiento deportivo, al retardar la instauración de la fatiga y acelerar los procesos de recuperación tras el ejercicio físico intenso.

Díaz-Castro *et al.* (2012), determinaron en un estudio realizado con un grupo de maratonianos, que realizaron una carrera en ascenso, que PD era capaz de reducir los efectos indeseables derivados el estrés oxidativo, así como atenuar los procesos inflamatorios asociados al ejercicio físico de alta intensidad.

En definitiva, hasta el momento, existen evidencias científicas suficientes para confirmar las propiedades inmunomoduladoras de PD, y sus claras ventajas tanto en situaciones patológicas especialmente vinculadas a alteraciones inmunes, como en el ámbito del rendimiento deportivo. En lo que respecta al segundo campo de aplicación, frente a las numerosas experiencias realizadas con sujetos deportistas, profesionales o no, pero físicamente activos, hasta el momento, no se dispone de estudios, al menos publicados, que hayan investigado las acciones de PD en los procesos inflamatorios e inmunes y el daño muscular inducidos por el ejercicio, en sujetos sedentarios sometidos una carga aguda, intensa y uniforme de actividad física, bajo los efectos de dosis bajas y puntuales de PD administradas en el preejercicio inmediato, como hemos planteado aquí.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. Objetivos

3.1.1. Objetivos Generales

- Demostrar la existencia de una asociación entre el bajo estado de condición física y el más desfavorable perfil de riesgo cardiovascular y metabólico, así como entre el primero, y el mayor grado de inflamación basal subclínica.

- Evaluar en un grupo de sujetos sedentarios, el papel de la administración oral preesfuerzo de *Phlebodium Decumanum*, en la atenuación de los procesos inflamatorios, inmunes y de daño muscular que forman parte de la respuesta inmediata al ejercicio físico intenso de predominio excéntrico.

3.1.2. Objetivos Específicos

- Demostrar que el peor estado de condición física, evaluado a través de tres de sus componentes esenciales: 1º- La capacidad aeróbica y más específicamente el consumo máximo de oxígeno (o su equivalente en METs), 2º- La condición muscular, analizada desde sus perspectivas funcional y cuantitativa, y 3º- El perfil anatómico adiposo, determinado antropométricamente, se asocian a un mayor riesgo cardiovascular y metabólico, así como a un grado de inflamación subclínica más elevado.

- Valorar la existencia de una asociación directamente proporcional entre la actividad física de la vida diaria estimada a través del cuestionario validado *IPA-Q* (Cuestionario Internacional de la Actividad Física), y el estado de condición física evaluado a través de los mismos componentes que han sido expuestos en el punto anterior.

- Evidenciar la existencia de una asociación inversa entre los hábitos de ejercicio cuantificados a través del cuestionario *IPA-Q* por una parte, y el riesgo de enfermar por otra, centrado este último, en los aspectos cardiovascular y metabólico, así como en la expresión analítica de un estado inflamatorio crónico de bajo grado.
- Profundizar en el conocimiento de la respuesta inmediata al ejercicio físico excéntrico de alta intensidad, focalizando el estudio en los procesos de daño muscular, inflamación y alteraciones inmunes derivados de este tipo de actividades, en adultos sedentarios de sexo masculino.
- Estudiar en el mismo grupo poblacional, los atribuidos efectos protectores de la administración oral de *Phlebodium Decumanum*, tres días antes de un ejercicio físico intenso de predominio excéntrico, en los procesos que forman parte de la respuesta aguda al ejercicio físico de estas características, centrando el interés en las lesiones tisulares músculo-esqueléticas y en los fenómenos inflamatorios-inmunológicos implicados en dicha respuesta.

3.2. Hipótesis de Trabajo

A continuación se exponen las hipótesis formuladas para cada una de las partes del estudio: El grupo A de hipótesis correspondiente a la parte esencialmente observacional de esta tesis, que se refiere al sedentarismo y sus consecuencias: Riesgo de enfermar por procesos cardiovasculares y crónicos no transmisibles, estado inflamatorio basal y condición física; y el grupo B de hipótesis, planteadas en relación a la parte experimental propiamente dicha, que valora respuestas inflamatorias e inmunes, daño muscular y ejercicio.

3.2.1. Grupo A de Hipótesis

- **H_{1A}**: El peor estado de condición física determina un mayor riesgo cardiometabólico y un grado de inflamación subclínica más severo.

- **H_{0A}**: El peor estado de condición física no determina un riesgo cardiometabólico ni un grado de inflamación subclínica más elevados.

3.2.2. Grupo B de Hipótesis

- **H_{1B}**: La disfunción inmune, la inflamación y el daño tisular, que forman parte de la respuesta aguda a la actividad física intensa, se encuentran más atenuados en el grupo de individuos sedentarios que ha tomado 3,6 g de *Phlebodium Decumanum* durante los tres días previos a la realización de dicho ejercicio, que en el grupo de idéntico perfil que ha tomado placebo.

- **H_{0B}** : No existen diferencias en lo que respecta a los fenómenos de disfunción inmune, inflamación y daño tisular, que forman parte de la respuesta aguda a la actividad física intensa, entre los individuos sedentarios que han tomado 3,6 g de *Phlebodium Decumanum* durante los tres días previos a la realización de dicho ejercicio, y quienes han tomado placebo.

4. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

4. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

4.1. Sujetos del Estudio

4.1.1. Población de Estudio

Los sujetos participantes en el estudio, pertenecían al colectivo de trabajadores del Transporte Público del taxi de Granada.

4.1.2. Tamaño Muestral

Con el fin de optimizar recursos, se eligió el tamaño mínimo de muestra necesario para poder alcanzar los objetivos marcados, es decir, para detectar la diferencia numérica de las variables dependientes más pequeña, considerada de relevancia, en base a los errores α y β fijados (error $\alpha=0.05$ y potencia $(1-\beta)=0.90$). El tamaño muestral mínimo calculado fue de 32 sujetos. La muestra final quedó conformada por 33 individuos, que fueron distribuidos posteriormente, en dos grupos: un grupo experimental de 16 sujetos al que se le administró *Phlebotium Decumanum* y un grupo control de 17 sujetos, que tomó placebo.

Los abandonos o retiradas producidos una vez iniciada la investigación, se corrigieron mediante técnicas de ponderación de los resultados de la proporción observada de respuestas, en los dos estratos de la muestra. Por lo tanto, para asegurar que el estudio mantuviese la potencia estadística deseada, el número de sujetos ajustado (N_a) se igualó a la proporción entre el número de sujetos teórico (N_t) y el complementario del número de pérdidas producido $(1-R)$; $N_a=N_t [1/(1-R)]$

4.1.3. Muestreo y Conformación de los Grupos

El proceso de muestreo a partir de la población de estudio seleccionada (colectivo de trabajadores del Transporte Público Urbano de Granada), se llevó a cabo mediante un modelo no probabilístico. La muestra total quedó conformada por los 33 primeros voluntarios que cumplieron los criterios establecidos en el protocolo de trabajo, y se dividió para la segunda parte del estudio (de intervención) por randomización, en 2 grupos (experimental y control), utilizando como criterio, el consumo máximo de oxígeno alcanzado en la prueba de esfuerzo realizada en T0 (Ver cronograma: *Tabla II.2.*), con el objetivo de obtener grupos homogéneos en cuanto al nivel de capacidad aeróbica. Posteriormente se asignó de forma aleatoria a cada uno de los grupos, una intervención diferente consistente en la suplementación oral con 9 cápsulas de *Phlebodium Decumanum* (dosificación total de 3.6 gramos de la sustancia) al grupo experimental, y 9 cápsulas de placebo al grupo control.

El estudio fue realizado a doble ciego, es decir, ni el investigador principal del estudio, ni los sujetos participantes en el mismo, tenían conocimiento del grupo al que pertenecía cada uno.

En la *Tabla III.1.* y *Figuras III.1., III.2 y III.3* del apartado 5.1., correspondiente al capítulo de resultados, se exponen las características de la muestra definitiva, aplicándose un análisis por protocolo, esto es, suprimiendo los datos correspondientes a los sujetos que abandonaron o no completaron el protocolo del estudio.

4.1.4. Criterios de Inclusión

Se exigió que los sujetos participantes en el estudio, cumplieran todos los siguientes criterios de inclusión:

- Sexo masculino.

- Edad comprendida entre 35 y 55 años.

- Sedentarismo: individuos clasificados dentro del grupo de categoría 1 o de sujetos insuficientemente activos según el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPA-Q) aplicado, o sujetos que aunque no cumplieran todos los criterios del grupo 1, permanecían en sedestación un tiempo mínimo de 14 horas diarias y no participaban en ningún programa de acondicionamiento físico.
- Consumos máximos de oxígeno comprendidos entre 18 y 41 ml/kg/minuto.
- Consentimiento informado escrito previo, para participar en el estudio.

4.1.5. Criterios de Exclusión

Se estableció que los participantes no debían cumplir ninguno de los criterios de exclusión que a continuación se relacionan:

- Enfermedades cardiovasculares diagnosticadas previamente, e incluidas entre los criterios absolutos de contraindicación para la realización de pruebas de esfuerzo, establecidos por la *American Heart Association*.
- Signos o síntomas sugerentes de enfermedad cardiovascular y/o pulmonar identificados a través del *Cuestionario de Aptitud para el Ejercicio Físico* aplicado, o mediante los procedimientos de evaluación física incluidos en el protocolo de estudio.
- Enfermedades intercurrentes u otras patologías para las que la realización de las pruebas físicas incluidas en el protocolo de estudio, pudiesen suponer algún perjuicio en el estado de salud de los participantes.

- Procesos inflamatorios manifiestos producidos durante las 2 semanas previas del comienzo del estudio o durante el transcurso del mismo, que pudiesen distorsionar la interpretación de los resultados.
- Alergia expresa al preparado oral administrado.
- Consumo habitual y reciente de agentes farmacológicos de los siguientes grupos: macrólidos, antifúngicos, imidazoles, ciclosporinas, estatinas y fibratos por la posibilidad de inducir rabdomiolisis, distorsionando los niveles de algunos parámetros analíticos incluidos en la investigación.
- Ingesta habitual y reciente de fármacos hepatotóxicos u otros, que pudiesen interferir en la farmacocinética del compuesto administrado en el estudio.
- Consumo habitual y reciente de suplementos vitamínicos u otro tipo de sustancias con propiedades antioxidantes y/o inmunomoduladoras y/o antiinflamatorias.
- Consumo habitual de otros tóxicos o drogas de abuso, por la posibilidad de interactuar con el preparado experimental y/o alterar las variables dependientes del estudio. Ante hábito tabáquico manifiesto, fue criterio de exclusión la no suspensión del mismo al menos 3 semanas antes del protocolo experimental.

4.2. Material

4.2.1. Material Inventariable

➤ Instrumental Clínico y de Valoración Funcional

- Báscula con precisión de 100 g y rango de 0.1-130 kg, modelo *Seca 714*, y tallímetro incorporado a dicha báscula, con precisión de 1 mm y rango de 60-200 cm.

- Lipómetro de compás con presión constante de 10 g/mm² de superficie de contacto, precisión de 0.2 mm y rango de 0-40 mm, marca *Holtain*.
- Paquímetro con precisión de 1 mm y rango de 0-14 cm, marca *Holtain*.
- Cinta métrica de material inextensible con precisión de 1 mm y rango de 0-150 cm.
- Lápiz dermatográfico
- Dinamómetro manual digital con precisión de 0.1 kg y rango de 5.0 a 100.0 kg, modelo *TKK 5401* de *Takei Scientific Instruments CO*.
- Plataforma de salto, modelo *Ergo Tester*, de *Globus Italia*
- Esfigmomanómetro aneróide con precisión de 0.2 mmHg y rango de 0-300 mmHg, marca *Riester*
- Estetoscopio marca *Riester*
- Termómetro digital modelo *IcoMedical* con precisión de 0.1°C y rango de 32 a 43°C
- Tapiz rodante con rango de velocidad de 0-25 km/h y pendiente de 0-25% modelo *Powerjog GX 100*
- Analizador de gases espirados *CPX/D System* de *Medical Graphics Corporation (Minnesota) USA*, *Ergometrix S.A.*
- Electrocardiógrafos: *Ergoline Ergoscript EK 3012* y *Schiller Sxitzerland*

➤ **Material de Transporte y Conservación**

- Nevera portátil, placas de hielo
- Arcón congelador industrial

➤ **Instrumental de Laboratorio**

- Centrífuga refrigerada *Kokusen Ensinki* CO, LTD H-103 N Series

4.2.2. Material Fungible

➤ **Material de Obtención de Muestras Biológicas**

- Catéter de punción venosa para tubos con vacío y portatubos de un solo uso, *BD Vacutainer*
- Compresor, guantes estériles, torunda con alcohol, esparadrapo hipoalérgico
- Tubos de vacío para recogida de muestras sanguíneas:
 - Tubos EDTA(K3) de 3ml para hemograma, *Venoject*
 - Tubos EDTA(K2) de 6ml para plasma, *BD Vacutainer*
 - Tubos con gel-sílice separador de suero *SST™ II* de 5 ml, *BD Vacutainer*

➤ **Material de Manipulación de Muestras Biológicas en el Laboratorio**

- Tubos *Eppendorf* de 1.5 ml para conservación de alícuotas de suero y plasma
- Pipetas *Pasteur* de 3 ml de un solo uso para separación de suero y plasma de elementos formes
- Gradillas para *Eppendorf*, para tubos de recogida de muestras de orina y para tubos de recogida de muestras de sangre

➤ **Kits Comerciales para el Análisis de Parámetros Sanguíneos Inflamatorios y de Daño Muscular**

- Para la cuantificación de los niveles séricos de troponina I cardiaca se utilizó 1 Kit bioquímico de troponina para enzimoimmunoanálisis (*Beckman Coulter Ireland, Inc*)
- Para la cuantificación de los niveles séricos de mioglobina se utilizó 1 Kit bioquímico de mioglobina para enzimoimmunoanálisis (*Beckman Coulter Ireland, Inc*)
- Para la cuantificación de los niveles séricos de Proteína C Reactiva se utilizó un kit bioquímico CRPH de alta sensibilidad para sistemas inmunoquímicos *IMMAGE (Beckman Coulter Ireland, Inc)*
- Para la cuantificación de los niveles séricos de las citoquinas: interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), se utilizaron Kit bioquímicos, específicos para cada una de ellas, basados en la técnica en *sandwich* de ELISA (*R&D Systems*)

➤ **Hojas de Recogida y Petición de Datos**

- Cuestionario de Aptitud para el Ejercicio Físico (*PAR-Q*)
- Cuestionario Internacional de Actividad Física (*IPA-Q*), versión corta
- Hojas de petición de analítica sanguínea
- Hojas de anamnesis
- Hojas de recogida de parámetros físicos obtenidos a partir de las pruebas aplicadas
- Hojas de consentimiento informado

4.3. Variables de Estudio

4.3.1. Primera Parte: Sedentarismo y sus Consecuencias: Evaluación del Riesgo Cardiovascular, Estado Inflamatorio Basal y Estado de Condición Física

4.3.1.1. Variables Relacionadas con la Evaluación del Riesgo Cardiovascular por Métodos Clásicos

- Edad
- Concentraciones hemáticas periféricas de: colesterol total, colesterol de alta densidad, colesterol de baja densidad, triglicéridos y glucosa
- Presión arterial sistólica y diastólica
- Índices de riesgo cardiovascular-coronario calculados a partir de escalas validadas (Framingham-REGICOR y SCORE calibradas para la población española)

4.3.1.2. Variables Sanguíneas Relacionadas con el Estado Inflamatorio Basal de Bajo Grado y Riesgo Cardiovascular

- Leucocitos y subpoblaciones leucocitarias, plaquetas
- Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs)
- Interleuquina 6 (IL-6)
- Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)
- Receptor soluble de tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2)
- Antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra)

4.3.1.3. Variables Relacionadas con la Condición Física

- Variables relacionadas con el perfil de adiposidad:
 - Porcentaje graso (% graso)
 - Índice de masa corporal (IMC)
 - Índice de cintura cadera (ICC)

- Variables relacionadas con la condición muscular:
 - Porcentaje muscular (% muscular) e índice muscular esquelético (IME)
 - Fuerza isométrica máxima de prensión manual (dinamométrica)
 - Potencia de miembros inferiores expresada como altura obtenida en los test de salto con plataforma *Squat Jump* (SJ) y *Countermovement Jump* (CMJ), e índice elástico (IE)

- Variables relacionadas con la condición aeróbica y la realización de actividad física diaria:
 - Consumo máximo de oxígeno (VO2 max)
 - Índice de respuesta cronotrópica (IRC)
 - Índice de recuperación de la frecuencia cardíaca (IRFC) tras el ejercicio
 - Actividad física de la vida diaria estimada (AFVD) mediante cuestionarios validados y expresada como MET/minuto/semanales

4.3.2. Segunda Parte: Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio

4.3.2.1. Variables Independientes

- Realización de ergoespiometrías en tapiz rodante, la primera (en T0) maximal, aplicando el protocolo de *Bruce*, para conocer el consumo máximo de oxígeno a partir del cual se llevó la cabo la randomización de la muestra; y la segunda (en T1) submaximal, aplicando un protocolo de ejercicio con predominio del componente excéntrico.

- Consumo de *Phlebodium Decumanum* (grupo experimental), o placebo (grupo control). El preparado experimental se administró en forma de cápsulas (9 unidades en total) conteniendo cada una de ellas 400 mg de *Phlebodium Decumanum*: 250 mg de extracto de fracción hidrosoluble de fronde y 150 mg de polvo de rizoma de *Phlebodium Decumanum*. Esta formulación fue obtenida por extracción hidroalcohólica de los frondes maduros, secos y triturados, seguida de eliminación del disolvente orgánico, concentración de la fase acuosa y purificación. Las cápsulas de placebo contenían 400 mg de cloruro sódico. Se decidió utilizar este placebo por ser un producto inocuo para la salud, y no interferir en los resultados de las variables seleccionadas. Para evitar que posibles modificaciones del volumen plasmático inducidas por la ingesta de cloruro sódico y/o por el ejercicio físico del protocolo de estudio, pudiesen distorsionar aunque fuese mínimamente las concentraciones de los parámetros analíticos, se efectuaron las correspondientes correcciones de las variables analíticas según las modificaciones del volumen plasmático pre-postejercicio, aplicando la fórmula propuesta por Dill & Costil (1974).

4.3.2.2. Variables Dependientes

- Hemograma y parámetros analíticos sanguíneos indicadores de procesos inflamatorios-inmunes, y de daño muscular:
 - Niveles hemáticos periféricos de células de la serie plaquetaria, serie roja y serie blanca, así como porcentaje de distribución de esta última.
 - Niveles hemáticos periféricos de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).
 - Niveles hemáticos periféricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs).
 - Niveles hemáticos periféricos de mioglobina (MG) creatinfosfokinasa (CPK), lactato deshidrogenasa (LDH), y troponina I cardíaca (TncI).

- Parámetros relacionados con la funcionalidad muscular:
 - Fuerza isométrica máxima de prensión manual determinada mediante dinamometría instrumental pre y postejercicio.
 - Potencia de tren inferior evaluada a través de test de salto vertical con plataforma pre y postejercicio: *Squat Jump* (SJ) y *Countermovement Jump* (CMJ), e índice de elasticidad (IE) calculado a partir de las dos últimas variables.

4.3.2.3. Variables de Control

- Consumo máximo de oxígeno alcanzado en la prueba ergométrica realizada en T0 como parámetro para la randomización de los grupos del estudio experimental, que también adquirió carácter de variable principal para el estudio observacional.
- Consumo de oxígeno en la ergometría realizada en T1 para la aplicación homogénea e individualizada de las cargas de trabajo en base al consumo máximo de oxígeno determinado en T0.

- Carga máxima de trabajo alcanzada en la prueba de esfuerzo inicial.
- Parámetros electrocardiográficos.
- Presión arterial basal y postesfuerzo.
- Parámetros hematológicos y bioquímicos elementales.

4.4. Diseño

4.4.1. Diseño de la Primera Parte: Sedentarismo y sus Consecuencias: Evaluación del Riesgo Cardiovascular, Estado Inflamatorio Basal y Estado de Condición Física

Estudio observacional, descriptivo, transversal, con análisis no categorizado de la muestra, evaluando el riesgo cardiovascular-coronario de los sujetos a través de procedimientos clásicos, el estado inflamatorio basal mediante la determinación de biomarcadores inflamatorios sanguíneos, relacionados también con el riesgo cardiovascular, el estado de condición física mediante pruebas funcionales y anatómicas específicas (capacidad aeróbica mediante prueba ergoespiométrica, perfil adiposo mediante cineantropometría y, condición muscular en su componente anatómico a través de cineantropometría y funcional a través de test dinamométricos manuales y pruebas de salto vertical con plataforma), y finalmente, la actividad física diaria estimada a partir de un cuestionario validado para tales fines.

A partir de estas agrupaciones de parámetros, se llevó a cabo un estudio correlacional, evaluando la presencia o no de interrelaciones entre tres grandes categorías de variables: las relacionadas con la estimación clásica de riesgo cardiovascular, las de perfil inflamatorio-inmunológico, y las de condición física y actividad física diaria.

Aunque el tipo de diseño de esta primera parte del estudio no permite demostrar asociaciones causales, y por lo tanto, en un sentido estricto no reúne los criterios de un estudio analítico, sí se desarrolló sobre una presunta relación causa-efecto, fundamentada en sólidas evidencias experimentales.

4.4.2. Diseño de la Segunda Parte: Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio

Estudio experimental a doble ciego, multigrupo randomizado, con un grupo control y un grupo experimental, asignando de forma aleatoria a cada uno de ellos, una intervención diferente consistente en la administración por vía oral de *Phlebodium Decumanum* al grupo experimental y de placebo al grupo control, durante 2 días y medio antes de la realización del protocolo de ejercicio físico. Tanto la posología de la suplementación oral, como el protocolo de ejercicio aplicados, fueron idénticos en ambos grupos.

La valoración de la respuesta del organismo al protocolo de ejercicio físico (aplicando a todos los individuos la misma carga relativa de trabajo: 70-80% del consumo máximo de oxígeno de cada sujeto, determinado mediante la ergoespirometría maximal previa), al que se sometieron los sujetos participantes en el estudio, se realizó mediante la comparación intragrupo de las variables dependientes determinadas antes y después de la prueba de esfuerzo.

La evaluación de la posible eficacia protectora del *Phlebodium Decumanum* para los objetivos marcados, se efectuó mediante comparación intergrupos (grupo que tomó *Phlebodium Decumanum* o experimental y grupo que tomó placebo o control) de las variables dependientes antes y después del ejercicio, incluidas en el protocolo de investigación.

4.5. Procedimiento, Etapas de Desarrollo y Ámbito de Realización

El estudio se desarrolló en el Centro Andaluz de Medicina del Deporte, ubicado en el Hospital de San Juan de Dios de Granada, con excepción de las determinaciones analíticas sanguíneas que se llevaron a cabo en el Hospital General Virgen de las Nieves, el Hospital Traumatológico del mismo complejo hospitalario, y el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

4.5.1. Período T0 de Inclusión de los Participantes en el Estudio y Evaluación General del Estado de Salud y de Condición Física

Para la inclusión en el estudio y evaluación general del estado de salud y de condición física de los sujetos voluntarios, se aplicó el siguiente protocolo:

4.5.1.1. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPA-Q) en su Versión Presencial Corta Traducido al Español.

➤ OBJETIVOS

Los Cuestionarios Internacionales de Actividad Física (IPA-Q, por sus siglas en inglés) constituyen un grupo de 4 cuestionarios. Tanto la versión larga (5 objetivos de actividad evaluados independientemente), como la versión corta (4 preguntas generales), pueden ser utilizadas de manera telefónica o auto administrada (Craig *et al*, 2003).

El desarrollo de una medida internacional para la actividad física comenzó en Ginebra en 1998 y fue seguido de un extensivo examen de fiabilidad y validez realizado en 12 países (14 lugares diferentes) en el año 2000. Los resultados finales mostraron que estas medidas poseen aceptables propiedades de medición para ser utilizadas en distintos lugares y en diferentes idiomas, y que son apropiadas para estudios nacionales poblacionales de prevalencia de participación en actividades físicas.

El propósito de los cuestionarios es proveer instrumentos comunes que puedan ser usados para obtener datos internacionalmente comparables, relacionados con la actividad física y la salud. Nuestro objetivo específico se centró en seleccionar dentro de la población de estudio (colectivo de trabajadores del servicio público del taxi de Granada) a sujetos con un estilo de vida sedentario, clasificados en el grupo con actividad física baja o muy baja o categoría 1, según criterios dictados por este cuestionario, o bien en el grupo de categoría 2, si el tiempo diario mínimo en sedestación era superior a 14 horas.

➤ MATERIAL

Hoja de recogida de datos para Cuestionario de Aptitud para el Ejercicio Físico (*PAR-Q*) en su versión presencial corta traducida al español (*Anexo I*)

➤ PROCEDIMIENTO

El entrevistador formuló al sujeto, las 7 preguntas que conforman este cuestionario, en el orden recomendado y sin modificaciones en la redacción de las mismas, con el fin de no alterar las propiedades sicométricas del test.

4.5.1.2. Cuestionario de Aptitud para el Ejercicio Físico (*PAR-Q*)

➤ OBJETIVOS

Identificar a sujetos con patologías diagnosticadas, signos o síntomas sugerentes de enfermedad cardiopulmonar o de otra etiología, que pudieran encontrarse dentro de los criterios de exclusión para el estudio, o que evidenciasen la necesidad de determinar el alcance de la respuesta afirmativa mediante una evaluación médica adecuada. Su primera versión fue aprobada por el Departamento de Salud de Colombia Británica, aunque ha sido su versión actualizada (Thomas *et al.*, 1992), la utilizada en el presente estudio. Este cuestionario se encuentra incluido dentro de la batería *EUROFIT* para adultos (Test Europeo de Aptitud Física), desarrollado por el Comité para el Desarrollo del Deporte del Consejo de Europa (Consejo de Europa, 1998).

➤ MATERIAL

Hoja de recogida de datos para el Cuestionario de Aptitud para el ejercicio (*PAR-Q*) (Aunque el cuestionario fue integrado en la hoja destinada a la anamnesis, ahora, con el fin de facilitar al lector su diferenciación respecto al resto de los registros, también se ha mostrado de manera independiente como *Anexo II*).

➤ PROCEDIMIENTO

El entrevistador formuló al sujeto, las 7 preguntas que conforman este cuestionario, en el mismo orden establecido y sin modificaciones en la redacción de las preguntas, considerando también las 4 notas explicativas suplementarias, recomendadas por dicho formulario.

4.5.1.3. Anamnesis

➤ OBJETIVOS

Completar el proceso de exclusión de contraindicaciones para la aplicación de los test y determinaciones incluidos en el protocolo de trabajo, descartar la existencia de alergias expresas al preparado oral administrado, el consumo habitual y reciente de agentes farmacológicos, suplementos u otras sustancias con propiedades antioxidantes y/o inmunomoduladoras y/o antiinflamatorias, que pudiesen distorsionar los niveles de algun/os parámetros analíticos incluidos en el estudio, así como la presencia procesos inflamatorios manifiestos producidos durante las 2 semanas previas del comienzo del estudio o durante el transcurso del mismo, que pudiesen alterar los parámetros analíticos o perjudicar el estado de salud del sujeto.

➤ MATERIAL

Hoja de recogida de datos específica para la anamnesis (*Anexo III*)

➤ PROCEDIMIENTO

Formulación directa de las preguntas por parte del entrevistador, al sujeto.

4.5.1.4. Exploración Física General

➤ OBJETIVOS

Descartar la presencia de signos sugerentes de patologías que podrían constituir criterio de contraindicación para la realización de la prueba de esfuerzo, focalizando la atención en los sistemas cardiovascular y respiratorio.

➤ MATERIAL

Estetoscopio marca *Riester*

➤ PROCEDIMIENTO

- Inspección y auscultación de campos pulmonares y focos cardiacos.
- Palpación de pulsos radial y carotídeo.

Los sujetos que, con los anteriores datos registrados y evaluados, cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (exploración que se completó con el control de presión arterial y la evaluación electrocardiográfica que, por cuestiones de sistemática de exposición se describen posteriormente, junto con procedimientos cardiovasculares), fueron citados en los días sucesivos para completar la evaluación general grupal del periodo T0.

4.5.1.5. Analítica Basal

➤ OBJETIVOS

Evaluar en condiciones basales, datos de hemograma y bioquímica generales, así como citoquinas y PCR, para el primer objetivo general expuesto en el apartado 3.1.1. y los dos primeros específicos descritos en el punto 3.1.2. correspondientes a la parte observacional del estudio, y antes de la intervención consistente en la administración del preparado oral (*Phlebodium Decumanum* o Placebo) con el fin de evitar posibles efectos de esta sustancia en las variables analíticas.

➤ PROCEDIMIENTO GENERAL

Análogo al desarrollado en T1, por lo se remite al lector a los apartados 4.5.2.1.A Y 4.5.2.4. de esta tesis

4.5.1.6. Condición Anatómica: Estudio Cineantropométrico

➤ OBJETIVOS

Cuantificar la composición corporal de los sujetos participantes en el estudio según un modelo tetracompartimental (porcentaje graso, muscular, óseo y residual), el somatotipo, obtener medidas antropométricas necesarias para calcular indicadores físicos de riesgo cardiovascular, y correlacionarlos con diversas variables dependientes analíticas, así como con los resultados de métodos de estimación clásica del riesgo cardiometabólico.

Se ha demostrado que el exceso de grasa corporal, constituye un importante factor de riesgo para la salud de la población, no obstante, además de la cuantificación del porcentaje graso, otros indicadores como el índice de masa corporal y sobre todo, el perímetro de la cintura +/- el perímetro de cadera, que aporta información sobre la adiposidad central o abdominal, han sido identificados como factores relacionados con el riesgo de enfermedad cardiovascular y con muchas complicaciones metabólicas (Salas-Salvadó J *et al*, 2007).

Las medidas antropométricas fueron realizadas según las normas y técnicas recomendadas internacionalmente, recogidas en el Seminario Internacional Kinanthropometry Americans Project (Proyecto Cineantropométrico para las Américas), desarrollado en la Simon Fraser University, Vancouver-Canadá, considerando que, de la homogeneización de criterios sobre mediciones antropométricas acordados en este Seminario Internacional, derivó la base del protocolo de mediciones oficial utilizado en el Trabajo de Investigación Kinanthropometric Aquatic Sport Project, propuesto por Mazza *et al*. (1991), a la Federación Internacional de Natación en 1989, y que se concretó entre diciembre de 1990 y enero de 1991, durante el desarrollo de los Campeonatos Mundiales de Natación, Polo Acuático, Saltos y Nado Sincronizado, en Perth, Australia.

Este protocolo de mediciones, contó con el aval de la Sociedad Internacional de Avances en Cineantropometría (International Society for the Advancement of Anthropometry I.S.A.K.), siendo utilizado en el Proyecto de Investigación Antropológica durante los Juegos Olímpicos en Barcelona 1992 (Barcelona Olympic Games Anthropological Project).

➤ **PROCEDIMIENTO GENERAL**

Todas las mediciones fueron realizadas por la misma persona, con formación en la Especialidad de Medicina de la Educación Física y el Deporte, en las instalaciones del Centro Andaluz de Medicina del Deporte de Granada, utilizándose los mismos equipos en todos los casos, que fueron calibrados antes de cada sesión.

Las mediciones se tomaron con los sujetos en camiseta y pantalón corto o de deporte sin calzado.

➤ **VARIABLES, MATERIAL Y PROCEDIMIENTO ESPECÍFICO DE CADA MEDIDA**

A. Peso

➤ **MATERIAL**

Báscula con precisión de 100 g y rango de 0.1-130 kg, modelo *Seca 714*.

➤ **PROCEDIMIENTO**

El sujeto se situó en el centro de la balanza en posición de firme. La lectura se realizó con una precisión de 0,1 Kg.

B. Talla

➤ MATERIAL

Tallímetro incorporado a la báscula modelo *Seca* 714, con precisión de 1 mm y rango de 60-200 cm.

➤ PROCEDIMIENTO

La talla se midió con el sujeto de pie, en posición de firme, con la espalda, los glúteos y los gemelos pegados al plano vertical del tallímetro, y con la cabeza colocada en plano de *Frankfort* (la línea imaginaria que une el arco orbital inferior con el trago de la oreja, situada perpendicularmente al eje longitudinal del cuerpo) (*Figura II.1.*). El antropometrista situó sus manos colocando los pulgares debajo de la mandíbula y tomando con el resto de los dedos, la cabeza por los lados. Se le pidió al sujeto que respirara hondo, traccionando simultáneamente la cabeza hacia arriba, y haciendo contactar un plano horizontal deslizante, sobre el vertex. La medida se realizó por tanto, desde el vertex hasta el plano de apoyo del individuo. La unidad de medida fueron los centímetros y la precisión fue de 0,1 cm.

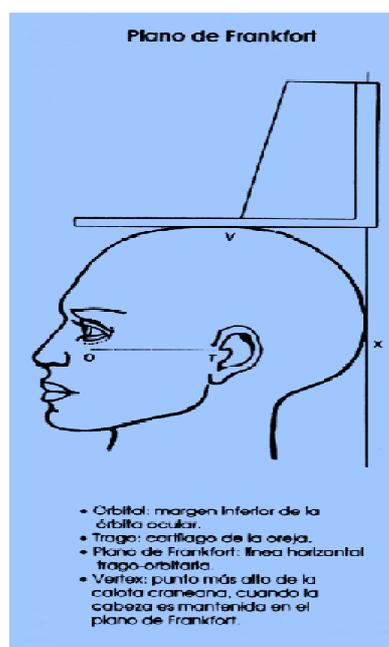


Figura II.1.: Referencias anatómicas de la posición de Frankfort.

C. Pliegues Cutáneos: Triceps, Subescapular, Bíceps, Supracrestal, Suprailiaco, Abdominal, Muslo Anterior, y Pantorrilla Medial

➤ MATERIAL

Lipocalibre de compás con presión constante de 10 g/mm² de superficie de contacto, precisión de 0,2 mm y rango de 0-40 mm, marca *Holtain*.

➤ PROCEDIMIENTO

El lipocalibre fue sostenido con la mano derecha, y con el dedo pulgar e índice de la mano izquierda generando el pliegue cutáneo incluyendo una doble porción de piel y de tejido celular subcutáneo subyacente, con exclusión de tejido muscular. El calibre fue colocado perpendicular al pliegue, permitiendo que los platillos de los extremos comprimiesen firmemente el pliegue. La lectura en el dial, se llevó a cabo dos segundos después de aplicada la presión, cuando el descenso de la aguja se enlenteció. Los platillos de presión del calibre se aplicaron a 1 cm por debajo de los dedos que generaron el pliegue. Todos los pliegues cutáneos se midieron del lado derecho, y cada una de las mediciones se realizó en tres ocasiones, tomando como valor, la media aritmética de ellas. La unidad de medida fueron los milímetros, y la precisión fue de 0,2 mm.

- **Pliegue tricipital:** La medición fue realizada 1 cm por debajo del pliegue vertical tomado en el punto medio de la línea acromial-radial en la cara posterior del brazo, encontrándose éste relajado, y pegado al torax, con la palma de la mano orientada hacia el muslo.
- **Pliegue subescapular:** La medición fue realizada 1 cm por debajo del pliegue oblicuo tomado a 2 centímetros del ángulo inferior de la escápula, medidos en la línea bisectriz que parte de dicho punto hacia abajo y afuera, a 45° respecto a la horizontal.

- **Pliegue bicipital:** La medición fue realizada 1 cm por debajo del pliegue vertical tomado en el punto medio de la línea acromial-radial en la cara anterior del brazo, encontrándose éste relajado, y pegado al torax, con la palma de la mano orientada hacia el muslo.
- **Pliegue abdominal:** La medición fue realizada 1 cm por debajo del pliegue vertical tomado en la línea vertical situada lateralmente a 5 cm de la cicatriz umbilical.
- **Pliegue supracrestal:** La medición fue realizada 1 cm por delante del pliegue tomado inmediatamente superior a la cresta ilíaca, a la altura de la línea axilar media, siguiendo una línea de atrás-adelante y de arriba-abajo, con la mano ipsilateral posicionada en el hombro opuesto, y el tronco recto.
- **Pliegue supraespinal o suprailiaco:** La medición fue realizada 1 cm por debajo del pliegue tomado en la intersección formada por la línea horizontal que pasa por borde superior del íleon, y una línea imaginaria que va desde el punto ileoespinal derecho, hasta el pliegue axilar anterior, siguiendo la línea natural del pliegue, medialmente hacia abajo, formando un ángulo de 45° con la horizontal, con la mano ipsilateral posicionada en el hombro opuesto, y el tronco recto.
- **Pliegue del muslo anterior medio:** La medición fue realizada 1 cm por debajo del pliegue tomado en el eje longitudinal anterior del muslo, en el punto equidistante entre el pliegue inguinal y la rótula, con el sujeto sentado, con flexión de la rodilla de 90° y completamente relajado. En casos de sujetos con gran adherencia del tejido celular subcutáneo al músculo, otro evaluador con sus dos manos, tomó el pliegue con ambos pulgares e índices, dejando espacio para que el primer evaluador pudiese colocar el calibre en el espacio situado entre los dedos del segundo evaluador.
- **Pliegue pantorrilla medial:** La medición fue realizada 1 cm por debajo del pliegue vertical tomado en la cara medial de la pantorrilla derecha, con el sujeto sentado, la rodilla a 90° y la pantorrilla completamente relajada.
(Figura II.2.)

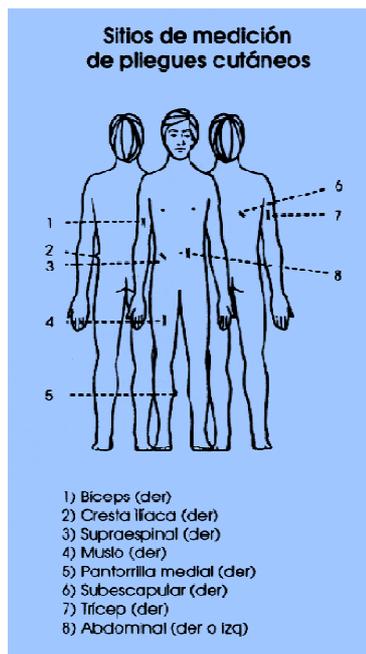


Figura II.2.: Referencias anatómicas para la medición de pliegues cutáneos

D. Perímetros: Brazo Relajado, Brazo Tensado y Flexionado, Cintura, Cadera o Glúteo, Muslo Medio, y Gemelar

➤ MATERIAL

Cinta métrica de material inextensible con precisión de 1 mm y rango de 0-150 cm.

➤ PROCEDIMIENTO

La técnica utilizada fue la denominada cruzada (*cross-handed technique*), en la que el extremo de la cinta, tomado con la mano izquierda, fue pasado alrededor del segmento a medir; y tras contornear su perímetro, se efectuó la lectura donde la marca 0 intersectó al valor del segmento de cinta yuxtapuesta.

- **Perímetro del brazo relajado:** Se midió la distancia perimetral del brazo derecho en ángulo recto al eje longitudinal del húmero, con el sujeto parado erecto, y con el brazo relajado colgando al costado del cuerpo y la palma de la mano orientada hacia el muslo, colocando la cinta métrica en la marca que determinó la distancia media entre los puntos acromial y radial (línea media acromial-radial).

- **Perímetro del brazo tensado y flexionado:** se midió la máxima circunferencia del brazo derecho elevado a una posición horizontal en el plano sagital, con el antebrazo flexionado en supinación, en contracción máxima (articulación del codo en ángulo de 45), previa flexión submáxima que permitió determinar el lugar de la máxima circunferencia.
- **Perímetro de cintura:** se midió el perímetro en la zona abdominal, a un nivel intermedio entre el último arco costal y la cresta ilíaca, en la posición más estrecha del abdomen.
- **Perímetro de la cadera o glúteo:** se midió el perímetro de la cadera, a nivel del máximo relieve de los músculos glúteos, casi siempre coincidente con el nivel de la sínfisis pubiana en la parte frontal del sujeto, permaneciendo el sujeto parado con los pies juntos y la masa glútea completamente relajada.
- **Perímetro de muslo medio:** se midió el perímetro del muslo derecho, con el sujeto parado erecto con los pies ligeramente separados y el peso corporal distribuido entre ambos miembros inferiores, equilibradamente, situando la cinta métrica en la marca realizada en el punto medio de la línea imaginaria que une el trocánter mayor con el punto más proximal y lateral de la superficie glenoidea de la cabeza tibial, a 1/3 de la distancia entre el punto anterior y posterior de la rodilla (punto tibial lateral).
- **Perímetro gemelar:** con el sujeto en la misma posición que en la medición del fémur, la cinta es maniobrada de arriba hacia abajo, en la búsqueda del máximo perímetro de la pantorrilla. Las posiciones sucesivas en la búsqueda del máximo diámetro son 3 ó 4, aflojando y tensando la cinta sucesivamente, cuidando de no dejar vacíos o comprimir el contorno. Controlar la perpendicularidad de la cinta al eje longitudinal de la pantorrilla.

E. Diámetros: Epicondíleo del Húmero, Biestiloideo De Cúbito y Radio, Bicondíleo de Fémur

➤ MATERIAL

Paquímetro con precisión de 1 milímetro y rango de 0-14 centímetros, marca *Holtain*.

➤ PROCEDIMIENTO

Tomando el paquímetro por las ramas verticales con el dedo pulgar e índice de cada mano, y haciendo descansar el cuerpo del instrumento sobre el dorso de la mano y muñeca, se efectuaron todas las mediciones que se exponen a continuación. La unidad de medida fueron los centímetros, y la precisión fue de 0,1 centímetro.

- **Diámetro de húmero:** se midió la distancia entre la epitroclea y epicóndilo de la extremidad distal del húmero con el brazo posicionado en el plano horizontal y el antebrazo flexionado en ángulo de 90°, previa localización de los puntos óseos con los dedos medios, que después fueron sustituidos por las ramas del calibre, orientando las mismas de abajo hacia arriba, en un ángulo de 45° con respecto al plano horizontal.
- **Diámetro biestiloideo de cúbito y radio:** se midió la distancia entre la apófisis estiloides del radio y del cúbito, con la mano del sujeto flexionada y la muñeca en un ángulo de 90°, previa localización de los puntos óseos con los dedos medios, que después fueron reemplazados por las ramas verticales del calibre, orientando las mismas de arriba hacia abajo, en la bisectriz del ángulo de la muñeca.
- **Diámetro bicondíleo de fémur:** se midió la distancia entre los dos puntos más salientes de los cóndilos femorales, con el sujeto sentado con los pies apoyados en el piso y la rodilla en posición de 90°, previa localización de los puntos óseos con los dedos medios, que después fueron reemplazados por las ramas verticales del calibre, orientando las mismas de arriba hacia abajo, en un ángulo de 45° con respecto al plano horizontal.

F. Determinación de la Composición Corporal y el Somatotipo

El componente graso corporal subcutáneo total y su distribución, se estudió a través de dos métodos: el método de *Carter* (1982) y el de *Durnin & Womersley* (1974).

El método de *Carter*, considera para su cálculo, el sumatorio de 6 pliegues, según la siguiente fórmula para varones:

$$\text{COMPONENTE GRASO(\%)}=0,1051*(\text{PTC}+\text{PSUB}+\text{PSE}+\text{PA}+\text{PMA}+\text{PPM})+2,585$$

- Siendo PTC el pliegue tricípital
- PSUB el pliegue subescapular
- PSE el pliegue supraespinal
- PA el pliegue abdominal
- PMA el pliegue del muslo anterior
- PPM el pliegue de la pierna o pantorrilla medial (todos ellos expresados en milímetros)

Aunque en términos generales, el método de *Carter* ha venido siendo mucho más utilizado en medicina deportiva, que el de *Durnin-Womersley* para el cálculo del porcentaje graso, y consecuentemente, se dispone de mayor número de referencias en la literatura científica que facilitan las comparaciones interestudios, sin embargo, según un documento de consenso publicado recientemente por el Grupo Español de Cineantropometría de la Federación Española de Medicina del Deporte (Alvero *et al.*, 2009), en relación con el protocolo de valoración de la composición corporal para el reconocimiento médico deportivo, en adultos no deportistas, se considera más adecuado el método de *Durnin & Womersley* (1974). Por ello, se estimó oportuno efectuar también el cálculo del componente graso, por este segundo procedimiento, cuyas ecuaciones se desarrollan en la *Tabla II.1.*:

Género	Edad	Fórmula
Hombres	20-29 años	$Dc = 1,1631 - 0,0632 * \log_{10} (\text{PI Tri} + \text{PI Bic} + \text{PI Sub} + \text{PI Ileoc})$
	30-39 años	$Dc = 1,1422 - 0,0544 * \log_{10} (\text{PI Tri} + \text{PI Bic} + \text{PI Sub} + \text{PI Ileoc})$
	40-49 años	$Dc = 1,1620 - 0,0700 * \log_{10} (\text{PI Tri} + \text{PI Bic} + \text{PI Sub} + \text{PI Ileoc})$
	50-72 años	$Dc = 1,1715 - 0,0799 * \log_{10} (\text{PI Tri} + \text{PI Bic} + \text{PI Sub} + \text{PI Ileoc})$

Tabla II.1.: Ecuaciones para el cálculo del componente graso por rangos de edad, a través de la fórmula de *Durnin & Womersley* (1974).

- Siendo PI Bic el pliegue bicipital
- PI Sub el pliegue subescapular
- PI Ileoc el pliegue ileocrestal (todos ellos expresados en milímetros)

Con estas fórmulas fue calculada la densidad corporal, debiendo aplicar posteriormente la ecuación de *Siri*, para obtener el porcentaje de grasa (*Alvero et al.*, 2011):

$$\text{COMPONENTE GRASO(\%)} = (495/DC) - 450$$

- Siendo DC la densidad corporal

El componente óseo se calculó a través de la fórmula propuesta por *Von Döbeln* (1964) modificada por *Rocha* (1975):

$$\text{COMPONENTE ÓSEO} = 3,02 + (T^2 * DBE * DBF * 400)^{0,712}$$

- Siendo T la talla expresada en metros
- DBE el diámetro biestiloideo de muñeca
- DBF el diámetro bicondíleo de fémur

El componente muscular se calculó mediante la fórmula de *Mantiegka* (1921):

$$\text{COMPONENTE MUSCULAR} = P - (P.G. + P.O. + P.R.)$$

- Siendo P el peso corporal total expresado en kilogramos
- P.G. el peso graso expresado en kilogramos
- P.O. el peso óseo expresado en kilogramos
- P.R. el peso residual expresado en kilogramos

El cálculo del componente residual se realizó utilizando la fórmula para varones propuesta por *Wurch* (1974):

$$PESO\ RESIDUAL = P * 0,241$$

- Siendo P el peso corporal total expresado en kilogramos

Aunque las fórmulas aplicadas para determinar los distintos componentes corporales proporcionan los resultados numéricos en términos absolutos (en kilogramos), para poder efectuar comparaciones entre sujetos, todos los valores obtenidos, fueron corregidos, expresándose de forma porcentual en relación al peso corporal de cada sujeto.

El análisis del somatotipo se realizó mediante el método de *Heath-Carter*, obteniéndose el valor de los tres componentes: endomórfico, mesomórfico y ectomórfico.

Para el cálculo del componente endomórfico se aplicó la siguiente fórmula:

$$ENDOMORFIA = -0,7182 + 0,1451 * P - 0,00068 * P^2 + 0,0000014 * P^3$$

- Siendo P la suma de los pliegues cutáneos tricípital, subescapular e ileocrestal expresados en milímetros. Con el fin de poder realizar comparaciones intersujetos, y siguiendo las recomendaciones de *Carter*, los valores derivados de dichos cálculos fueron corregidos posteriormente, mediante la fórmula que se expone a continuación:

$$ENDOMORFIA\ CORREGIDA = Endomorfia * 170,18 / Talla\ del\ sujeto$$

Para el cálculo del componente mesomórfico se aplicó la siguiente fórmula:

$$MESOMORFIA = 0,858 * U + 0,601 * F + 0,188 * B + 0,161 * P - 0,131 * H + 4,5$$

- Siendo U el diámetro biepicondíleo de húmero, expresado en centímetros
- F el diámetro bicondíleo de fémur expresado en centímetros
- B el perímetro de brazo contraído - pliegue tricipital expresado en centímetros
- P el perímetro de la pierna - pliegue de la pierna expresado en centímetros
- H la talla del individuo expresada en centímetros

Para calcular el componente ectomórfico, se aplicaron 3 formulas diferentes según los valores del índice ponderal de cada sujeto, determinados previamente mediante la siguiente fórmula:

$$I.P. = Talla / (Peso)^{1/3}$$

De tal forma que cuando $I.P. > 40,75$ la fórmula que se aplicó para la ectomorfia fue:

$$ECTOMORFIA = (I.P. * 0,732) - 28,58$$

Si $I.P. < 40,75$ y $> 38,28$, la fórmula que se aplicó para la ectomorfia fue:

$$ECTOMORFIA = (I.P. * 0,463) - 17,63$$

Y si $I.P. \leq 38,28$, el valor de la ectomorfia fue una constante = 0,1

La representación gráfica del somatotipo se realizó sobre un eje cartesiano, calculando los somatopuntos a partir de las siguientes fórmulas:

$$X = Ectomorfia - Endomorfia$$

$$Y = 2 * Mesomorfia - (Endomorfia + Ectomorfia)$$

G. Otros Indicadores Antropométricos:

G.1. El Índice de Masa Corporal (IMC) o índice de *Quetelet* se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{ÍNDICE DE MASA CORPORAL} = P / T^2$$

- Siendo P el peso corporal expresado en kilogramos
- T la talla del sujeto expresada en metros

G.2. El Índice de Cintura-Cadera (ICC) se calculó mediante la siguiente razón:

$$\text{ÍNDICE DE CINTURA-CADERA} = PCI / PCA$$

- Siendo PCI el perímetro de la cintura expresado en centímetros
- PCA el perímetro de la cadera expresado en centímetros

4.5.1.7. Determinación de Fuerza Isométrica de Presión Manual Mediante Dinamometría Instrumental Electrónica

➤ OBJETIVOS

Medir la fuerza isométrica de presión de la mano, por la implicación de la misma en gestos de la vida cotidiana, por constituir un indicador de la fuerza muscular general, y por la relación inversa que diversos estudios científicos han demostrado que mantiene, con el riesgo cardiovascular y de mortalidad por todas las causas (Metter *et al.*, 2004).

➤ MATERIAL

Dinamómetro manual digital con precisión de 0.1 kg y rango de 5.0 a 100.0 kg, modelo *TKK 5401* de *Takei Scientific Instruments CO*.

➤ PROCEDIMIENTO

El procedimiento de medición se llevó a cabo según el protocolo del Test de dinamometría manual incluido dentro de la batería *EUROFIT* (Test Europeo de Aptitud Física) para adultos, desarrollado por el Comité para el Desarrollo del Deporte del Consejo de Europa (Consejo de Europa, 1989). Esta prueba, con una modificación del protocolo, también está presente en la batería *AFISAL-INEFC*, batería que valora la condición física saludable en adultos (Rodríguez *et al.*, 1998).

La empuñadura del aparato se ajustó previamente a la mano del sujeto, de forma que la segunda falange del dedo medio quedó aproximadamente en ángulo recto. El sujeto se situó de pie, sosteniendo el dinamómetro con la mano a evaluar (las mediciones de realizaron en ambas manos), y manteniendo el brazo ligeramente separado del cuerpo, la articulación del codo en extensión, la palma de la mano dirigida hacia el muslo, y la pantalla del aparato mirando al examinador, apretó la empuñadura del dinamómetro aplicando una fuerza máxima. La prueba se repitió dos veces en cada mano, manteniendo una pausa de 10 segundos entre cada medida, para registrar el mejor de los dos resultados obtenidos.

La unidad de medida fueron los kilogramos, y el grado de precisión fue de 0,1 kilogramo. Puesto que la fuerza estática de prensión manual se encuentra relacionada con el peso muscular, también se expresó el resultado en relación al valor masa magra determinada mediante el estudio cineantropométrico.

4.5.1.8. Determinación de Fuerza Explosiva y Elástica de Extremidades Inferiores mediante Test de Bosco con Plataforma de Salto.

➤ OBJETIVOS

El objetivo general del sistema de medición (con el que realizamos el Test de Bosco) es obtener información sobre la potencia anaeróbica del tren inferior. Para llevar a cabo este sistema se necesita una plataforma sobre la que se efectúan los saltos, que cuenta con un dispositivo que envía la señales necesarias por el puerto de la computadora (Asmussen *et al.*, 1974). Al obtener estas señales el programa calcula:

- la altura promedio.
- el número de saltos.
- la mayor y la menor altura.
- la potencia desarrollada.

El interés y la selección de esta prueba para nuestro estudio, se basó tanto en la relación que los datos aportados por la misma han demostrado mantener con diversos parámetros de la condición física, como en las evidencias empíricas que los vienen relacionando con las probabilidades de enfermar por muy diversas entidades, vinculándolos incluso con el riesgo de mortalidad. Se consideró también de especial relevancia para la valoración del posible deterioro funcional muscular de tren inferior inducido por el protocolo de ejercicio aplicado en la fase experimental.

➤ MATERIAL

- Plataforma de salto, modelo *Ergo Tester, de Globus Italia*
- Goniómetro

➤ TIPOS DE SALTO Y PROCEDIMIENTO

A. Squat Jump (SJ)

➤ OBJETIVOS

Valorar la manifestación explosiva de la fuerza mediante un salto vertical máximo que implica un trabajo muscular de predominio concéntrico. Este test también evalúa de forma indirecta la capacidad contráctil y la capacidad de sincronización de la contracción de fibras, la capacidad de reclutamiento de unidades motoras, y el porcentaje de fibras rápidas.

➤ PROCEDIMIENTO

El sujeto situado en bipedestación sobre la plataforma de salto, con las manos sobre las caderas y el tronco recto, realizó un salto vertical máximo partiendo de la posición de flexión de piernas de 90° en inmovilidad total, sin ningún tipo de rebote o contramovimiento, manteniendo el cuerpo erguido durante la fase de vuelo, las piernas extendidas, y los pies en flexión plantar, y efectuando la caída en el mismo lugar de inicio, con los brazos fijados en la cadera.

B. Countermovement Jump o Salto Vertical con Contramovimiento (CMJ)

➤ OBJETIVOS

Valorar la manifestación elástico-explosiva de la fuerza mediante un salto vertical máximo que implica un trabajo muscular concéntrico precedido por una actividad excéntrica. Este test también evalúa de forma indirecta el reclutamiento de unidades motoras, el porcentaje de fibras rápidas, la reutilización de energía elástica, y la coordinación intra e intermuscular. En este ejercicio, la elevación alcanzada es mayor que en el *Squat Jump*, porque a los factores que determinan el tipo de manifestación precedente se añade el efecto del componente elástico, de aquí el nombre de fuerza elástica-explosiva. Durante el estiramiento, la energía elástica potencial se almacena en los elementos elásticos

en serie y puede ser reutilizada en forma de trabajo mecánico en el trabajo concéntrico inmediatamente posterior, siempre que el período de tiempo entre las fases excéntrica y concéntrica, también denominado tiempo de acoplamiento, sea corto. Si el tiempo de acoplamiento es muy largo, la energía elástica se disipa en forma de calor. Los resultados de la altura han sido expresados en centímetros, con precisión de 0,1 centímetro, y el tiempo de vuelo en segundos, con precisión de 0,001 segundos.

➤ PROCEDIMIENTO

El sujeto, con los pies apoyados sobre la plataforma de salto, con las manos sobre las caderas y el tronco recto, realizó un salto vertical máximo partiendo de la posición de pie, ejecutando antes, una flexión de piernas, (debiendo llegar hasta una flexión de 90° de la articulación de la rodilla) seguida de una extensión inmediata, y manteniendo los mismos criterios que el salto *Squat Jump* durante la fase de vuelo: cuerpo erguido, piernas extendidas, y pies en flexión plantar, efectuando la caída en el mismo lugar de inicio, con los brazos fijados en la cadera.

El índice elástico (IE) fue calculado mediante la siguiente fórmula:

$$IE = ((CMJ-SJ)/SJ)*100$$

- Siendo SJ el salto *Squat Jump*
- CMF el salto *Countermovement Jump*

4.5.1.9. Determinación de Variables Cardiovasculares

A. Presión Arterial Basal y tras la Prueba de Esfuerzo

➤ OBJETIVOS

Valoración de la presión arterial basal (PA) como parámetro de riesgo cardiovascular, y control hemodinámico en el contexto de la prueba de esfuerzo

➤ MATERIAL

- Esfigmomanómetro aneroide con precisión de 0.2 mmHg y rango de 0-300 mmHg, marca *Riester*
- Estetoscopio marca *Riester*

➤ PROCEDIMIENTO

- Con el sujeto en sedestación previa durante 15 minutos para la determinación basal, y durante al primer minuto de la recuperación activa tras la prueba de esfuerzo, se determinó primero la presión arterial sistólica (PAS) por palpación de la arterial radial, inflando el manguito de presión 20 mmHg por encima de la PAS estimada.
- Se desinfló el manguito a ritmo de 2-3 mmHg/segundo aproximadamente
- Se utilizó la fase I de *Korotkoff* para la PAS y la V (desaparición) para la presión arterial diastólica (PAD), y en los casos en los que no resultó clara, se empleó la fase IV (amortiguación).
- Se determinaron los valores en ambos brazos, efectuando la media si se detectaron diferencias mínimas. No se detectó ningún caso de diferencia patológica que hubiese contraindicado la ejecución del ejercicio hasta haber completado estudio etiológico.

B. Electrocardiografía Basal

➤ OBJETIVOS

Detectar signos sugerentes de patologías cardíacas, no identificados mediante el cuestionario *PAR-Q* aplicado y/o la anamnesis, que pudiesen suponer criterio de exclusión para participar en el estudio.

➤ MATERIAL

- Electrocardiógrafo: *Schiller Sxitzerland*
- Electrodo de monitorización cardiaca con conectores de broche, soporte de foam y gel sólido *3M Red Dot serie 2237*

➤ PROCEDIMIENTO

- El paciente adoptó la posición de decúbito supino sobre la camilla de exploración.
- Se colocaron los electrodos de las derivaciones bipolares y tras ello las correspondientes conexiones, de la siguiente forma: rojo en muñeca derecha (AVR), amarillo en muñeca izquierda (AVL), negro en pierna derecha (LR), verde en pierna izquierda (AVF). Las derivaciones monopolares fueron situadas en las siguientes localizaciones anatómicas: V1 en 4º espacio intercostal, región paraesternal derecha; V2 en 4º espacio intercostal, zona paraesternal izquierda, V3 entre V2 y V4, V4 en 5º espacio intercostal, línea media clavicular izquierda, V5 en 5º espacio intercostal, línea axilar anterior izquierda, V6 en 5º espacio intercostal, línea media axilar izquierda.
- Tras asegurar la correcta colocación de los electrodos y las conexiones de los cables, e indicar al paciente la abstención de movimientos corporales voluntarios durante el procedimiento, se seleccionaron en el electrocardiógrafo los parámetros de velocidad (25 mm/s) y voltaje (0,1 mV/mm), se activaron los filtros y la modalidad automática.

C. Ergoespirometría con Monitorización Electrocardiográfica

➤ OBJETIVOS

- Determinar por una parte, el consumo máximo de oxígeno de cada sujeto con diversos objetivos:

- Evaluar la respuesta cardiorrespiratoria al ejercicio: capacidad aeróbica de los sujetos, como variable para el estudio observacional, con el fin de establecer correlaciones con otros parámetros de condición física, con el riesgo cardiovascular estimado a través de procedimientos clásicos, así como con diversos biomarcadores inflamatorios serológicos.
 - Ser utilizado como criterio de randomización de los grupos para la fase experimental de la investigación.
 - Aplicar a partir de estos valores en T1, la misma intensidad relativa de esfuerzo físico a todos los sujetos, con el fin de poder comparar las variables analizadas bajo uniformidad de criterios.
- Descartar respuestas isquémicas al esfuerzo, tanto clínicas como electrocardiográficas.
 - Obtener otras variables hemodinámicas relacionadas con la capacidad cardiovascular e incluso con situaciones de riesgo, como son la respuesta cronotrópica al ejercicio, y la respuesta vasomotora.

➤ MATERIAL

- Tapiz rodante con rango de velocidad de 0-25 km/h y pendiente de 0-25% modelo *Powerjog GX 100*
- Analizador de gases espirados *CPX/D System* de *Medical Graphics Corporation (Minnesota) USA, Ergometrix S.A.*
- Electrocardiógrafo: *Ergoline Ergoscript EK 3012*
- Electrodo de monitorización cardíaca con conectores de broche, soporte de foam y gel sólido *3M Red Dot* serie 2500, malla tubular elástica, mascarilla facial buconasal de silicona para adultos con adaptador *Hans Rudolph*, red para la cabeza, neumotacógrafo.
- Esfigmomanómetro aneroide con precisión de 0.2 mmHg y rango de 0-300 mmHg, marca *Riester*
- Estetoscopio marca *Riester*

➤ PROCEDIMIENTO

Revisados de nuevo todos los criterios de inclusión, descartada la presencia de cualquier nuevo criterio de exclusión para el estudio, tras los procedimientos expuestos, y después de obtener el consentimiento informado escrito por parte del paciente, se dio comienzo a la prueba ergoespirométrica, en tapiz rodante, aplicando un protocolo incremental continuo, escalonado y máximo (protocolo de *Bruce* modificado), para valorar el consumo máximo de oxígeno de cada participante, y otras variables hemodinámicas considerando en todo momento, los criterios de interrupción de la prueba establecidos por la Sociedad Española de Cardiología (Arós *et al.*, 2000).

4.5.2. Período T1 de Evaluación de Respuestas Inflamatorias-Inmunes, y Daño Muscular al Protocolo de Ejercicio Excéntrico

Tras concluir el proceso de randomización de grupos, utilizando como criterio el consumo máximo de oxígeno obtenido por cada sujeto en la ergometría realizada en T0, se proporcionó a todos los participantes el preparado oral, instruyéndolos asimismo, sobre la posología y el momento de comienzo de dicha suplementación, que se inició 2 días y medio antes de la prueba de esfuerzo en T1, siendo la dosis del primer día, 1 cápsula ingerida por la noche, y la dosis del segundo y del tercer día, 4 cápsulas diarias distribuidas en dos tomas (mañana y noche).

Para evitar que el efecto residual derivado de la aplicación de la prueba de esfuerzo en T0, pudiese condicionar la respuesta en T1, se estableció un periodo mínimo de recuperación entre ambos, de 10 días.

Antes de iniciar el protocolo de estudio en T1, se verificó, la ausencia de modificaciones en el estilo de vida de cada participante (fundamentalmente en lo que referente a hábitos de ejercicio), así como la de patologías diagnosticadas, signos o síntomas sugerentes de enfermedad, desde la realización del primer control, que constituyesen criterio de contraindicación para la realización de la prueba de esfuerzo, y/o se considerasen sesgos para la interpretación de los resultados de la investigación.

Los sujetos incluidos en el estudio, fueron citados a primera hora de la mañana en el Centro Andaluz de Medicina del Deporte de Granada, donde se llevaron a cabo los siguientes procedimientos:

4.5.2.1. Procedimientos Preesfuerzo

A. Obtención de Muestras Biológicas

➤ OBJETIVOS

- Realización de hemograma estándar para la evaluación de la respuestas del componente celular inmune, plaquetas, y hematíes al ejercicio. Los parámetros de la serie roja, también se utilizaron para el cálculo de las modificaciones del volumen plasmático, tras el ejercicio.
- Obtención de muestras serológicas y plasmáticas para la evaluación de las respuestas del componente humoral inmune, así como enzimas de daño muscular, al ejercicio.

➤ MATERIAL DE OBTENCIÓN DE LA MUESTRAS SANGUÍNEAS

- Catéter de punción venosa para tubos con vacío y portatubos de un solo uso, *BD Vacutainer*
- Compresor, guantes estériles, torunda con alcohol, esparadrapo hipoalérgico.
- Tubos de vacío para recogida de muestras sanguíneas:
 - o Tubos EDTA(K3) de 3ml para hemograma, *Venoject*
 - o Tubos EDTA(K2) de 6ml para plasma, *BD Vacutainer*
 - o Tubos con gel-sílice separador de suero *SSTTM II* de 5 ml, *BD Vacutainer*

➤ PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS

La extracción de la muestra sanguínea fue realizada por personal diplomado en enfermería, obteniéndose mediante venopunción periférica (en vena antecubital) con los individuos en sedestación. Todas las muestras previas a la ergometría, se extrajeron en condiciones basales: en ayunas y entre las 8:30 AM y las 10:30 AM, para evitar posibles errores de variabilidad circadiana de los niveles de citoquinas.

El volumen total de sangre extraída a cada participante antes del ejercicio, fue de 20 ml distribuidos en 1 tubo EDTA tripotásico de 3 ml para hemograma, 1 tubo EDTA dipotásico de 6 ml para determinación plasmática de las citoquinas y para banco de muestras, y 2 tubos de 5 ml con gel separador de suero: uno para bioquímica general y los parámetros de daño muscular LDH y CPK, y otro para TncI, MG y PCRhs.

Todas las muestras sanguíneas obtenidas antes del ejercicio fueron rotuladas (mediante un código de identificación personal las destinadas a análisis especiales, y mediante códigos de barras las destinadas a hemograma, y bioquímica general) conservadas en una nevera a +3°C hasta el momento de la recogida de las muestras postejercicio.

B. Registro de la Temperatura Corporal

➤ OBJETIVO

Evaluar los cambios de temperatura producidos tras la realización del ejercicio físico, respecto a los valores preesfuerzo, dada su relación con sustancias con propiedades pirógenas incluidos entre las variables de estudio (citoquinas).

➤ MATERIAL

Termómetro digital modelo *IcoMedical* con precisión de 0.1°C y rango de 32 a 43°C

➤ PROCEDIMIENTO

La temperatura fue tomada en la región axilar durante el tiempo indicado por el avisador sonoro.

C. Determinación de Fuerza Isométrica de Presión Manual Mediante Dinamometría Instrumental Electrónica.

➤ OBJETIVO

Evaluar los posibles cambios de la expresión isométrica de presión manual tras aplicar el protocolo de ejercicio, respecto a la situación basal.

➤ MATERIAL Y PROCEDIMIENTO

Análogo al especificado en el apartado 4.5.1.7.

D. Determinación de Fuerza Explosiva y Elástica de Extremidades Inferiores Mediante Test de Bosco con Plataforma de Salto (Squat Jump y Countermovement Jump)

➤ OBJETIVO

Evaluar los posibles cambios de la expresión explosiva y elástica de la fuerza de miembros inferiores, inducidos por el protocolo de ejercicio aplicado.

➤ MATERIAL Y PROCEDIMIENTO

Análogo al especificado en el apartado 4.5.1.7.

E. Determinación de la Presión Arterial

➤ OBJETIVO

Control hemodinámico protocolario habitual previo a ergoespirometría.

➤ MATERIAL Y PROCEDIMIENTO

Análogo al especificado en el apartado 4.5.1.9.

4.5.2.2. Ergoespirometría con Monitorización Electrocardiográfica y Control Tensional

➤ OBJETIVO

Valorar la respuesta de las variables dependientes al ejercicio, mediante la realización de una ergoespirometría en tapiz rodante, aplicando el mismo protocolo y la misma intensidad relativa de ejercicio para todos los sujetos, con el fin de homogeneizar cuantitativa y cualitativamente el esfuerzo físico realizado.

➤ MATERIAL

Se utilizó el mismo material que para la ergoespirometría realizada en T0, según lo explicado en el apartado 4.5.1.9.C.

➤ PROCEDIMIENTO

Se realizó ergoespirometría con monitorización electrocardiográfica, en tapiz rodante, aplicando un protocolo de ejercicio consistente en 2 tandas de 5 minutos de actividad física mantenida en estado estable (separadas por un periodo de 2 minutos de recuperación activa) entre el 70 y el 80% del consumo máximo de oxígeno de cada sujeto, determinado previamente, mediante la ergoespirometría realizada en T0. Mediante este protocolo, las velocidades alcanzadas oscilaron entre los 5-7 km/h.

El estado estable fue alcanzado por todos los sujetos, entre los 5 y los 7 minutos desde el inicio del ejercicio en la primera tanda, y entre los 2 y 3 minutos desde el final de la recuperación activa, en la segunda tanda.

Para facilitar el estudio de la respuesta inflamatoria y el daño tisular inducidos por el ejercicio, se eligió un modelo de ejercicio con un elevado componente excéntrico; aplicando para ello una pendiente descendente constante del 14%, que se mantuvo durante toda la prueba.

4.5.2.3. Postesfuerzo

En el periodo postesfuerzo se aplicaron los mismos procedimientos que en la fase previa al ejercicio en T1, con las siguientes especificaciones:

- La presión arterial fue tomada en el primer minuto de la recuperación activa
- La temperatura axilar fue tomada, a los cinco minutos de la finalización del protocolo de ejercicio físico.
- Las muestras sanguíneas fueron tomadas en el minuto 6 postejercicio
- Los test funcionales musculares fueron realizados entre los minutos 10-15 tras la finalización del ejercicio.

4.5.2.4. Transporte, Preparación y Almacenamiento de Muestras Biológicas

Las muestras sanguíneas (preejercicio y postejercicio) destinadas al análisis general (hemograma, bioquímica sanguínea general) así como a la determinación de los parámetros de daño muscular creatinfosfokinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (LDH), fueron identificadas con los códigos de barras del hospital, y transportadas rápidamente en una nevera con placas de hielo, hasta el laboratorio general del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, donde se llevó a cabo su análisis por parte del propio personal de laboratorio, el mismo día de la extracción.

El protocolo de preparación de las muestras de sangre para obtención de plasma destinado a determinaciones de citoquinas fue el siguiente:

Las muestras de sangre, recogidas en tubos EDTA dipotásico de 6 ml, fueron transportadas en las mismas condiciones y al mismo laboratorio que las anteriores, donde se efectuó el aislamiento del plasma por parte del investigador principal de este estudio, destinado a la determinación de citoquinas, sometiendo a las muestras a un proceso de centrifugación, en una centrífuga refrigerada *Kokusen Ensinki* CO, LTD H-103 N Series, en los mismos tubos de recolección, durante 20 minutos, a 4000 rpm. Para compensar los pesos en la centrifugadora, se emparejaron los tubos enfrentados diametralmente. El plasma obtenido de cada muestra, fue separado de la fracción corpuscular (paquete eritrocitario, plaquetas y capa leucocitaria) mediante pipetas *Pasteur* desechables (utilizando una por muestra), y depositado en dos tubos *Eppendorf* de 1.5 ml por muestra, que se rotularon con un código de identificación personal tanto en la superficie lateral como superior.

El protocolo de preparación de las muestras de sangre para la obtención de suero, destinado a las determinaciones de los parámetros de daño muscular troponina I cardiaca y mioglobina y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva) fue el siguiente:

Las muestras de sangre, recogidas en tubos con gel separador de suero *SSTTM II* de 5 ml, fueron transportadas bajo las condiciones anteriormente descritas, al mismo laboratorio, centrifugándose durante 10 minutos a 7000 rpm y a -4° en el instrumento de centrifugación anteriormente especificado. El proceso de aislamiento del suero, separado del paquete corpuscular por el gel, se llevó a cabo igualmente, con ayuda de pipetas *Pasteur* desechables (utilizando una por muestra), siendo depositado en dos tubos *Eppendorf* de 1.5 ml por muestra, que se rotularon con un código de identificación personal en las superficies lateral y superior de cada tubo.

Las alícuotas de plasma y de suero, fueron transportadas en un medio refrigerado inmediatamente después de su aislamiento, al Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada, donde se refrigeraron en un arcón congelador industrial a -80°C hasta su análisis.

4.5.2.5. Determinación de Parámetros de Daño Muscular e Inmunológicos

Las determinaciones de troponina I cardíaca y de mioglobina, fueron realizadas en el laboratorio de bioquímica del Centro de Rehabilitación y Traumatología Virgen de las Nieves de Granada, mediante enzimoimmunoanálisis, en un sistema de *Inmunoensayo Access (Beckman Coulter)*.

A. Troponina I (TncI)

➤ REACTIVOS Y OTROS MATERIALES

Para la cuantificación de los niveles séricos de TncI se utilizó 1 Kit bioquímico de troponina para enzimoimmunoanálisis (*Beckman Coulter Ireland, Inc* para 2 x 50 test), conteniendo 2 envases de reactivos R1 (R1a con partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpos monoclonales de ratón anti-TncI humana, suspendidas en tampón salino Tris, con seroalbúmina bovina y azida sódica al 0,05 %; R1b con NaOH 0,1 N, y R1c con conjugados de anti-TncI humana monoclonal murina-fosfatasa alcalina (bovina), ACES, surfactante, proteínas (cabra, bovina, murinas).

Además de los reactivos, se utilizaron calibradores *Access Troponin I* suministrados a 0, 0,1, 0,5, 10 y 50 ng/ml ($\mu\text{g/l}$), sustrato, tampón de lavado, y materiales para control de calidad *Access Troponin I QC*.

➤ PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE LA TROPONINA I

El sistema *Access Troponin I* es un ensayo inmunoenzimático realizado en dos fases (*sandwich*), en el que se añade una muestra de de 50 μL de suero o plasma con EDTA (en este caso se utilizó suero por haberse demostrado mejores resultados en estudios comparativos previos) a una cubeta de reacción con anticuerpos monoclonales anti-troponina I cardíaca. La TncI humana se une al anticuerpo anti-troponina I cardíaca en la fase sólida, mientras que el conjugado anticuerpo anti-troponina I cardíaca-fosfatasa alcalina reacciona con lugares antigénicos diferentes en las moléculas de TncI.

Tras la incubación, la eliminación de materiales no unidos a la fase sólida, se lleva a cabo mediante la separación en un campo magnético y el lavado posterior, añadiendo tras ello un sustrato quimioluminiscente, *Lumo-Phos*530*, al vaso de reacción y midiendo la luz generada por la reacción con luminómetro. La producción de fotones es inversamente proporcional a la cantidad de conjugado enzimático presente al final de la reacción, y por consiguiente, a la concentración de TncI de la muestra. La cantidad de analito en la muestra, se determina por una curva de calibración multipuntos almacenada. En este caso no se realizó dilución de las muestras.

B. Mioglobina (MG)

➤ REACTIVOS Y OTROS MATERIALES

Para la cuantificación de los niveles séricos de MG se utilizó 1 Kit bioquímico de mioglobina para enzimoanálisis (*Beckman Coulter Ireland, Inc* para 2 x 50 test), conteniendo 2 envases de reactivos R1 (R1a con partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpos anti-*biotina* de cabra, y R1b con conjugados de anticuerpos monoclonales murinos anti-mioglobina humana y *biotina*, y conjugados de anticuerpos murinos anti-mioglobina humana con *fosfatasa alcalina*), 6 viales de 1 mL/vial para la calibración del sistema (0, 50, 200, 800, 2000 y 4000 ng/mL), y 1 vial de 4 mL para la dilución de muestras.

➤ PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE LA MIOGLOBINA

El sistema de análisis *Myoglobin Access* es un ensayo inmunoenzimático realizado en dos fases (*sandwich*), en el que se añade una muestra de suero o plasma heparinizado o con EDTA (en este caso se añadieron 20 µL suero) a una cubeta de reacción con anticuerpos monoclonales de ratón anti-mioglobina-conjugado *fosfatasa alcalina* y partículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos monoclonales anti-*biotina* de cabra. La MG sérica humana se une a la anti-mioglobina inmovilizada en la fase sólida, mientras el conjugado de anti-mioglobina de ratón reacciona específicamente con un lugar antigénico

diferente en la molécula de MG. Después de la incubación, de la separación en un campo magnético y del lavado, se eliminan los materiales no fijados a la fase sólida, y se añade un sustrato quimioluminiscente, *Lumi-Phos** 530, al vaso de reacción y, utilizando un luminómetro, se mide la luz generada por la reacción. La emisión de fotones es proporcional a la cantidad de MG en la muestra, siendo determinada la cantidad de analito en dicha muestra, por medio de una curva de calibración de puntos múltiples acumulada (Figura II.3.).

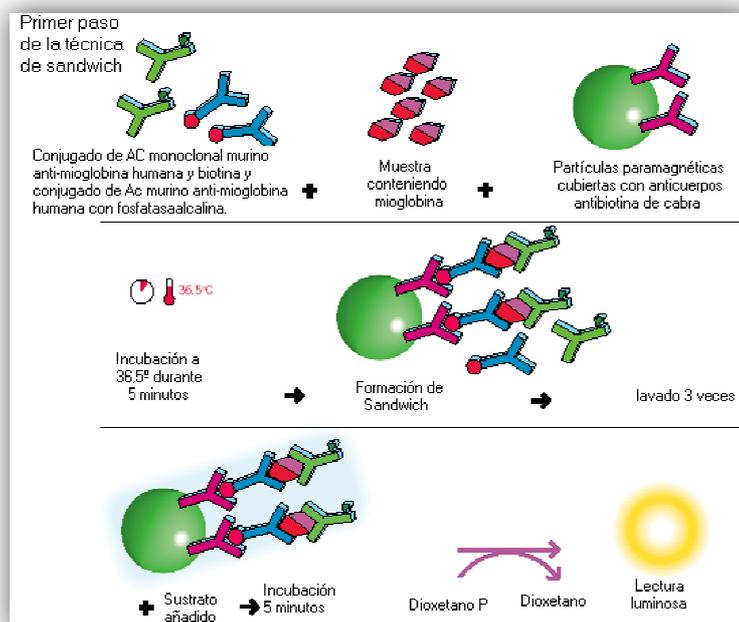


Figura II.3.: Principios del procedimiento del análisis de la mioglobina por método inmunoenzimático realizado en dos fases (sandwich)

C. Creatinfosfokinasa (CPK) y Lactato Deshidrogenasa (LDH)

Para la cuantificación de las enzimas creatinfosfokinasa y lactato deshidrogenasa no se adquirió material fungible por parte del investigador principal. Su determinación serológica fue realizada por personal y con material del laboratorio del Hospital General Vigen de las Nieves, utilizando un autoanalizador modelo *Synchron CX-7* (Beckman Coulter).

D. Proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad (PCRhs)

La determinación de PCRhs fue realizada en el laboratorio de bioquímica del Centro de Rehabilitación y Traumatología Virgen de las Nieves de Granada.

➤ REACTIVOS Y OTROS MATERIALES

Para la cuantificación de los niveles séricos de proteína C reactiva se utilizó un kit bioquímico CRPH de alta sensibilidad para sistemas inmunoquímicos *IMMAGE* (*Beckman Coulter Ireland, Inc*) con material para 300 test, conteniendo un cartucho con anticuerpos anti-PCR de cabra y ratón ligado a partículas, tampón 4 y diluyente 1.

➤ PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE LA PCRhs

El sistema de análisis Inmunoquímicos *IMMAGE*, se basa en la metodología cinética de inmunoensayo con partículas en el infrarrojo próximo de alta sensibilidad. Las partículas recubiertas con anticuerpo anti-PCR se ligan a la proteína C reactiva de la muestra de suero del sujeto, lo que produce la formación de agregados insolubles que causan turbidez, siendo dicha velocidad de formación, directamente proporcional a la concentración de proteína C reactiva en la muestra.

La sensibilidad analítica de esta técnica para la determinación de proteína C reactiva es de 0,02 mg/dL para un intervalo de confianza del 95 %, y su sensibilidad funcional, es decir, la menor concentración que puede ser medida con un coeficiente de variación entre ensayos del 20%, es $\leq 0,011$ mg/dL. El rango analítico ampliado tiene su límite superior en 144 mg/dL.

E. Citoquinas: Interleuquina 6 (IL-6), Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), Receptor Soluble tipo 2 del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (sTNFR2) y Antagonista del Receptor de Interleuquina 1 (IL-1ra)

Las determinaciones de las citoquinas TNF- α , IL-6, sTNFR2, y IL-1ra fueron realizadas en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

➤ REACTIVOS Y OTROS MATERIALES

Para la cuantificación de los niveles séricos de estas citoquinas, se utilizaron Kit bioquímicos, específicos para cada una de ellas, basados en la técnica en *sandwich* de *ELISA* (*R&D Systems*). Cada Kit contenía el siguiente material: 1 vial de anticuerpos de captura, 1 vial de anticuerpos de detección, 1 vial standard de la citoquina específica recombinante humana reconstituida con diluyente, 1 vial de estreptavidina, líquidos calibradores, tampón de lavado, reactivos diluentes, solución sustrato y solución *stop*.

➤ PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE LA PCRhs

El tipo de *ELISA* denominado *sandwich* para citoquinas, es una prueba para la determinación de los niveles de estas biomoléculas en fluidos biológicos, llevado a cabo en este caso, en plasma. El ensayo se realiza en placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con anticuerpos, donde las diluciones en serie con concentraciones desconocidas de citoquinas, son añadidas a dichos pocillos. Después, la citoquina que se desea determinar y que se ha asociado al primer anticuerpo se liga con un segundo anticuerpo detector que es específico para la citoquina en cuestión y que se encuentra marcado con biotina. Seguidamente se añade un polímero de estreptavidina marcado con una enzima, y posteriormente, se introduce un sustrato cromogénico que genera un producto multi-color que se puede es determinado espectrofotométricamente.

Debido a la situación de hemoconcentración producida tras el ejercicio, respecto a la situación basal, todas las variables sanguíneas en el periodo posttest, fueron corregidas individualmente, en el mismo porcentaje para las variaciones del volumen plasmático. Los cálculos fueron determinados a partir de los valores hallados para el hematocrito y la hemoglobina según la fórmula propuesta por *Dill & Costil* (1974).

4.5.3. Cronograma

CRONOGRAMA DE LOS PROCEDIMIENTOS APLICADOS PARA LA RECOGIDA DE DATOS		
Procedimientos de Evaluación	Momento de Realización	
	T0	T1
Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPA-Q)	X	
Cuestionario de Aptitud de Ejercicio Físico (PAR-Q)	X	
Anamnesis	X	X ⁽¹⁾
Exploración Física General	X	
Toma de Presión Arterial	X(A+D) ⁽²⁾	X(A+D) ⁽²⁾
Electrocardiograma Basal	X	
Antropometría	X	X ⁽³⁾
Dinamometría Manual y Test de salto Vertical	X	X (A+D) ⁽²⁾
Ergoespirometría con monitorización Electrocardiográfica aplicando Protocolo Incremental Maximal (Bruce modificado)	X	
Ergoespirometría con monitorización Electrocardiográfica Protocolo de Estado Estable con Componente Excéntrico		X
Hemograma y Bioquímica Elementales	X	X
Parámetros Sanguíneos de Daño Muscular		X (A+D) ⁽²⁾
PCRhs y Citoquinas	X	X (A+D) ⁽²⁾
Intervención Farmacológica		X

Tabla II.2.: Cronograma de los procedimientos aplicados para la recogida de datos

(1) Verificación de la ausencia de cambios relacionados con los estilos de vida, y sintomatología de exclusión para el estudio

(2) A+D: antes y después del protocolo de ejercicio

(3) Sólo verificación de la ausencia de cambios ponderales

4.6. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Para el tratamiento estadístico de los datos se ha utilizado el paquete informático SPSS versión 15.0 para Windows.

Aunque en el capítulo 5, correspondiente a los resultados, se detallan los procedimientos estadísticos utilizados para cada grupo de variables, en este apartado metodológico, se describe de una manera general el algoritmo analítico seguido, para cada una de las dos partes en las que se ha diferenciado el estudio.

Inicialmente, antes de aplicar métodos de estadística inferencial, todas las variables han sido sometidas al test de normalidad de *Kolmogorov Smirnov* y/o *Shapiro-Wilk* para conocer el carácter normal o no de cada una de ellas.

4.6.1. Primera Parte: Consecuencias del Sedentarismo: Evaluación del Riesgo Cardiovascular, Estado Inflamatorio Basal y Estado de Condición Física

4.6.1.1. Estadística Descriptiva

Las variables cuantitativas han sido expresadas en general, mediante las medidas de tendencia central y de dispersión habituales (media aritmética, mediana, mínimo, máximo, desviación típica y error típico de la media), para cada parámetro estudiado.

4.6.1.2. Estadística Inferencial

A. Relaciones entre Variables Monocategóricas

La concordancia entre métodos de estimación del riesgo cardiovascular se ha evaluado mediante el índice *Kappa*.

La correlación entre variables monocatóricas se ha valorado mediante los coeficientes de correlación de *Pearson* si las variables eran paramétricas o de *Spearman* si no se ajustaban a una distribución normal. En todos los casos se ha expresado, la fuerza de asociación y el sentido de la misma, considerándose significativos los valores de $p < 0,05$.

B. Contrastes entre Variables Monocatóricas y Bicatégóricas

Para evaluar las diferencias observadas entre los valores medios grupales de cada parámetro, utilizando como variable de asociación parámetros bicatégoricos, se ha seguido el siguiente algoritmo metodológico:

- Para variables normales, tras determinar la homogeneidad de varianzas mediante el estadístico de *Levene*, se ha aplicado el test de la T de *Student* o test de *Welch* para datos independientes.
- Para variables no paramétricas, se ha empleado el test de *Mann-Whitney*.

C. Contrastes entre Variables Monocatóricas y Variables con tres o más Categorías

Para la elección del test de hipótesis con el objetivo de evaluar las diferencias observadas entre las medias de parámetros categorizados a partir de un factor de agrupación, con tres o más componentes, se ha aplicado el siguiente algoritmo metodológico:

- Para variables normales, se ha aplicado la prueba estadística de *Levene* para comprobar la homogeneidad de sus varianzas:
 - Si el test de *Levene* ha indicado la igualdad de varianzas ($p > 0,05$), se ha aplicado el test *ANOVA* de un factor categorizado en tres o más grupos para determinar diferencias entre los mismos distribuidos según los niveles del factor.

- Si no se ha podido asumir la igualdad de varianzas ($p < 0,05$), y por lo tanto, no ha sido posible aplicar el test de ANOVA por criterios de dispersión, se ha utilizado como alternativa, el test de *Welch-Brown Forsythe* para la robustez de igualdad de medias.
 - Si habiendo aplicado el test de contraste para evaluar las diferencias entre las medias comparadas, se han detectado desigualdades significativas, para diferenciar qué medias concretas han diferido de qué otras, se han aplicado los contrastes múltiples *post hoc*: Asumiendo varianzas iguales se ha utilizado el test de *Bonferroni* y no asumiéndolas, se ha empleado el test de *Dunnnett*.
- Para variables no paramétricas, se ha aplicado la prueba de *Kruskal Wallis*.

En todos los casos, se han considerado significativas las diferencias para $p < 0,05$.

4.6.2. Segunda Parte: Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio

4.6.2.1. Estadística Descriptiva

Las variables cuantitativas han sido expresadas en general, mediante el valor promedio, la desviación típica y el error típico de la media, por variable, grupo (experimental o PD y control o placebo) y periodo (pretest y posttest). Asimismo, se ha expresado para cada uno de los parámetros, grupos y periodos, el porcentaje de cambio entre los valores mostrados antes y después del protocolo de ejercicio aplicado.

4.6.2.2. Estadística Inferencial

Los test de hipótesis intragrupo (pre-postest) aplicados para evaluar las diferencias entre los valores de cada variable antes y después del ejercicio, han sido diferentes según la distribución normal o no de dicha variable. Para parámetros normales, se ha utilizado el test de la T de *Student* para datos apareados, previa comprobación estadística de la asociación significativa entre las variables. Para variables no paramétricas, se ha aplicado el test de *Wilcoxon* para datos apareados, que no exige aplicación previa de pruebas correlacionales. Se han asumido diferencias pretest-postest significativas para $p < 0,05$.

Para comprobar la homogeneidad de muestras pretest, y en el caso de variables normales, se ha aplicado la prueba de *Levene* de igualdad de varianzas y después, la prueba T de *Student* o Welch de igualdad de medias para las muestras independientes. Para variables no paramétricas se ha aplicado el test de la U de *Mann-Whitney*, asumiendo igualmente, diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

Para evaluar las diferencias de las respuestas al ejercicio, entre el grupo experimental y el control, se han aplicado los test de contrastes intergrupos postest, con el mismo algoritmo metodológico que se acaba de exponer en el párrafo anterior, pero referido al periodo postejercicio. Se ha considerado estadísticamente significativo de la existencia de diferencias en la respuesta al ejercicio entre los dos grupos, el valor de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Características Generales de la Muestra

En la *Tabla III.1.* se reflejan las características generales de la muestra de los sujetos participantes en el estudio: etarias, peso, talla y tiempo de trabajo en sedestación.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA					
Estadística Descriptiva					
	Edad (años)	Peso (Kg)	Talla (cm)	Trabajo Sedestación (años)	AFVD (MET-min/sem)
Media	48,363	86,153	172,869	21,090	454,581
N¹	33	33	33	33	33
Desviación Típica	5,901	8,513	7,307	6,043	12,142
Error Típico de la Media	4,487	8,625	5,976	4,187	8,321
Mínimo	35	62,600	158	1	203,103
Máximo	55	106,500	185	31	640,323
Mediana	45	84,900	173	23	221,713

Tabla III.1.: Características generales de la muestra. Estadística descriptiva

Media, número de sujetos (N), desviación típica, error típico de la media, mínimo, máximo y mediana, de las variables edad en años, peso en kilogramos (Kg), talla en centímetros (cm), trabajo en sedestación en años y actividad física de la vida diaria (AFVD) en unidades metabólicas de consumo de oxígeno equivalentes a 3,5 ml/kg/minuto(MET) por el número de minutos a la semana (MET-min/sem) según la metodología de cálculo indicada por el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPA-Q)(Craig, et al.2003)

(1) El número total de sujetos que han formado parte del estudio, y que han computado en la estadística de la fase experimental de la investigación, ha sido 33. Del total de la muestra, el número de individuos que el programa estadístico SPSS ha automatizado para los cálculos de la parte observacional, ha sido 31

A través de las *Figuras III.1., III.2. y III.3.*, se representan las características anatómicas generales de la muestra, determinadas por métodos antropométricos.

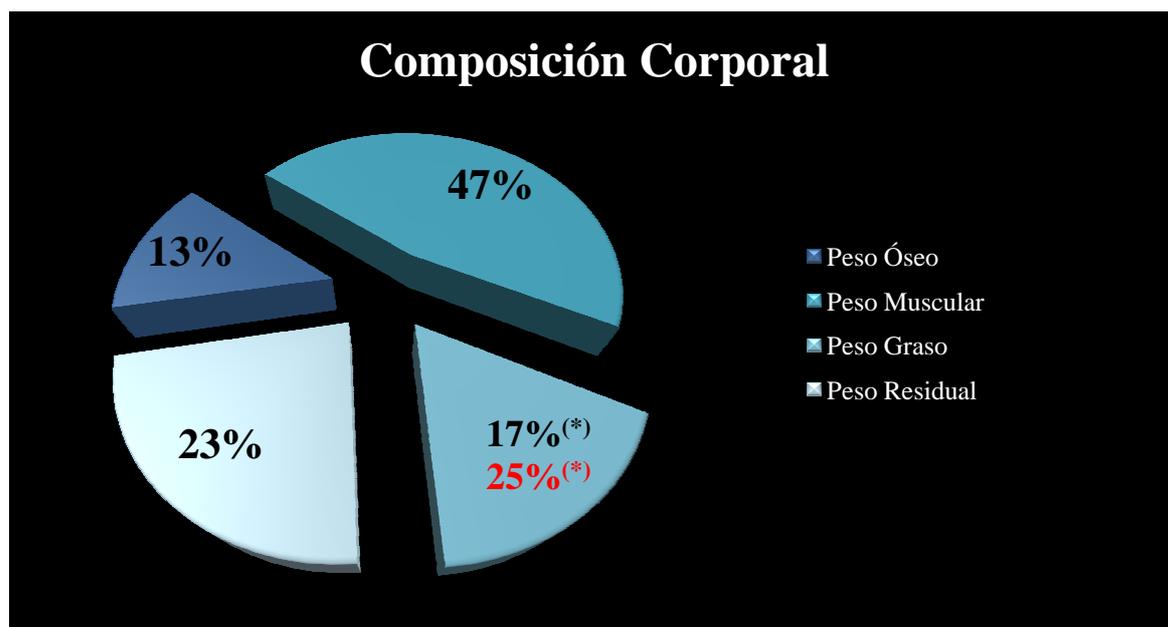


Figura III.1.: Composición corporal de los sujetos de la muestra. Determinada a través de métodos antropométricos, según protocolos estandarizados especificados en el apartado 4.5.1.5. de este trabajo. Valores expresados en términos porcentuales, según un modelo corporal tetracompartimental: graso, muscular, óseo y residual. (*) Los valores con fuente en color negro corresponden al porcentaje graso según la ecuación de Carter (1982) y los mostrados con fuente en rojo, han sido calculados según la fórmula de Durnin & Womersley (1974)

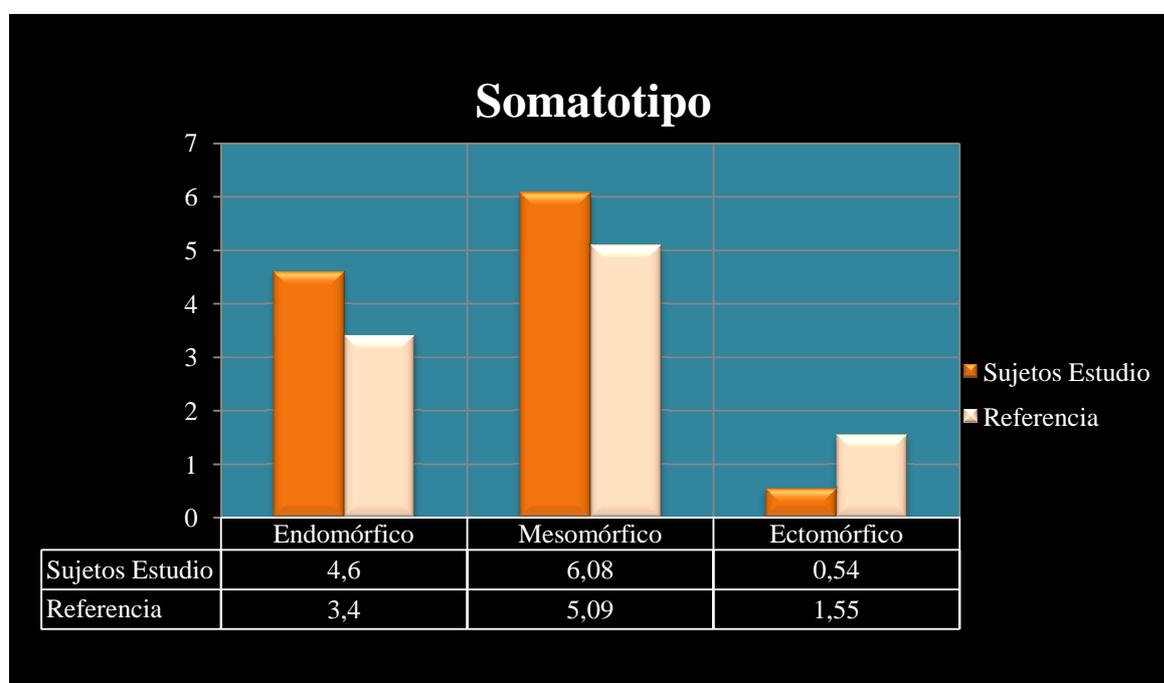


Figura III.2.: Somatotipo de los sujetos de la muestra. Obtenido a través de métodos antropométricos. Se indica como somatotipo de referencia el reseñado a partir del estudio publicado por Bing-Biehl & Biehl da Silva (1991) para varones activos de edad media-avanzada

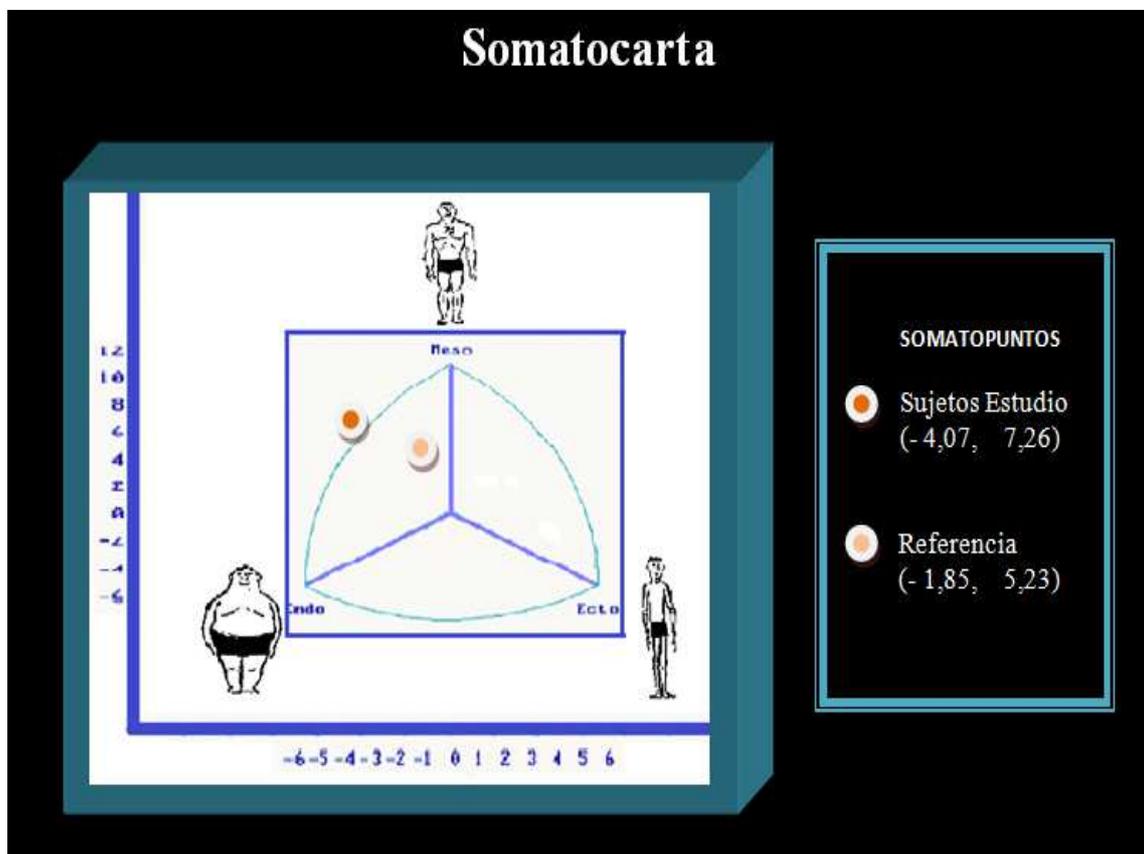


Figura III.3.: Somatocarta de los sujetos de la muestra. Los somatopuntos o coordenadas X e Y han sido calculados a partir del somatotipo obtenido a través de las determinaciones antropométricas, siendo sus fórmulas: $X = \text{Ectomorfía} - \text{Endomorfía}$; e $Y = 2 \times \text{Mesomorfía} - (\text{Endomorfía} + \text{Ectomorfía})$. Se indica como somatotipo de referencia el reseñado a través del estudio publicado por Bing-Biehl & Biehl da Silva (1991) para varones activos de edad media-avanzada

El somatotipo medio del grupo responde a un perfil endo-mesomórfico, es decir, con un predominio del compartimento muscular sobre el graso, y ambos con dominancia sobre el componente ectomórfico o de linealidad corporal. El componente graso de los individuos del grupo es superior a la referencia establecida para varones de edad avanzada y físicamente activos, en detrimento del componente ectomórfico o de predominio de las medidas longitudinales sobre las transversales.

5.2. Evaluación del Riesgo Cardiovascular, Biomarcadores Inflamatorios y Estado de Condición Física

5.2.1. Estimación del Riesgo Cardiovascular (RCV) por Métodos Clásicos

5.2.1.1. Parámetros Generales para la Estimación del RCV por Métodos Clásicos. Estadística Descriptiva

En la *Tabla III.2.* se muestra la estadística descriptiva correspondiente a los parámetros bioquímicos habitualmente utilizados por los métodos clásicos de estimación del RCV y en la *Tabla III.3.*, la correspondiente a los parámetros hemodinámicos y etarios, para los mismos fines.

PARÁMETROS SANGUÍNEOS PARA LA ESTIMACIÓN CLÁSICA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR						
Estadística Descriptiva						
	Chol.Tot (mg/dL)	cHDL (mg/dL)	cLDL (mg/dL)	Chol tot/ cHDL	TG (mg/dL)	Glucosa (mg/dL)
Media	223,94	46,26	140,32	4,93	158,77	102,45
N	31	31	31	31	31	31
Desviación Típica	28,36	7,32	26,16	,83	63,87	23,16
Error Típico de la Media	5,09	1,32	4,69	,15	11,47	4,16
Mínimo	174	30	97	3,61	22	80
Máximo	281	63	195	6,97	311	169
Mediana	222,00	47,00	139,00	4,70	163,00	95,00

Tabla III.2.: Parámetros sanguíneos para la estimación clásica del riesgo cardiovascular. Estadística descriptiva.

Media, número de sujetos (N), desviación típica, error típico de la media, mínimo, máximo y mediana, de las variables sanguíneas basales medidas en miligramos/decilitro (mg/dL), de colesterol total (Chol.Tot), colesterol de alta densidad (cHDL), colesterol de baja densidad (cLDL), razón Chol. tot/cHDL, triglicéridos (TG) y glucosa

OTROS PARÁMETROS PARA LA ESTIMACIÓN CLÁSICA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR ¹			
Estadística Descriptiva			
	PA s (mmHg)	PA d (mmHg)	Edad ² (años)
Media	118,06	72,26	48,87
N¹	31	31	31
Desviación Típica	14,87	11,53	6,67
Error Típico de la Media	2,67	2,07	1,19
Mínimo	90	40	35
Máximo	140	90	55
Mediana	120,00	75,00	45,00

Tabla III.3.: Otros parámetros para la estimación clásica del riesgo cardiovascular. Estadística descriptiva.

Media, número de sujetos (N), desviación típica, error típico de la media, mínimo, máximo y mediana, de las variables presión arterial sistólica (PAs) y presión arterial diastólica (PA d), ambas medidas en mmHg, y edad en años

(1) Se identificaron 5 fumadores habituales en el grupo de estudio, que aunque abandonaron el hábito tabáquico 3 semanas antes del protocolo experimental por criterio estricto de inclusión en la investigación, ha sido computado en el cálculo del riesgo cardiovascular

(2) Puesto que en esta primera parte del estudio, correspondiente a la estimación del riesgo cardiovascular, y evaluación del perfil inflamatorio y de condición física, el programa informático estadístico SPSS ha considerado a 31 de los 33 sujetos que han participado en la fase experimental, se ha reflejado en esta sección, los datos etarios de los sujetos incluidos en dichos cálculos, aunque las diferencias matemáticas respecto a la muestra global, no sean significativas

5.2.1.2. Escalas Clásicas de Estimación del RCV

A. Estadística Descriptiva

En la *Tabla III.4.*, se muestran los resultados estadísticos descriptivos de las estimaciones del riesgo coronario-cardiovascular a través de los métodos de *Framingham-REGICOR* y *SCORE* respectivamente, calibrados ambos, para la población española.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR SEGÚN MÉTODOS DE <i>FRAMINGHAM-REGICOR</i> Y <i>SCORE</i> CALIBRADOS		
Estadística Descriptiva		
	Riesgo Coronario <i>Framingham-REGICOR</i> ¹	Riesgo Cardiovascular <i>SCORE</i>
Media	5,34	0,99
N	31	31
Desviación Típica	2,55	1,10
Error Típico de la Media	0,46	0,63
Mínimo	1	0
Máximo	11	4
Mediana	6,00	1

Tabla III.4.: Estimación del riesgo cardiovascular según métodos de Framingham-REGICOR y SCORE calibrados. Estadística Descriptiva

Media, número de sujetos (N), desviación típica, error típico de la media, mínimo, máximo y mediana, de los índices de estimación riesgo coronario-cardiovascular a los 10 años, mediante las escalas Framingham-REGICOR y SCORE, calibradas ambas para la población española

(1) corregido por los valores de cHDL sugeridos por Marrugat et al, (2003a)

Según la estratificación del riesgo por cada uno de estos métodos (Ver Anexos IV y V), se estima un riesgo coronario *Framingham-REGICOR* categorizado como ligero (rango entre 5 y 9) y un riesgo cardiovascular *SCORE* clasificado como bajo.

En la *Figura III.4.* se representa la distribución porcentual de la muestra según la categorización del riesgo coronario-cardiovascular en bajo, ligero y medio, especificando los porcentajes de riesgo que cada método estima dentro de cada categoría. No se han incluido en la gráfica estratos superiores, por no haberse detectado en la muestra, ningún sujeto incluido dentro de los grupos alto y muy alto según estos métodos.

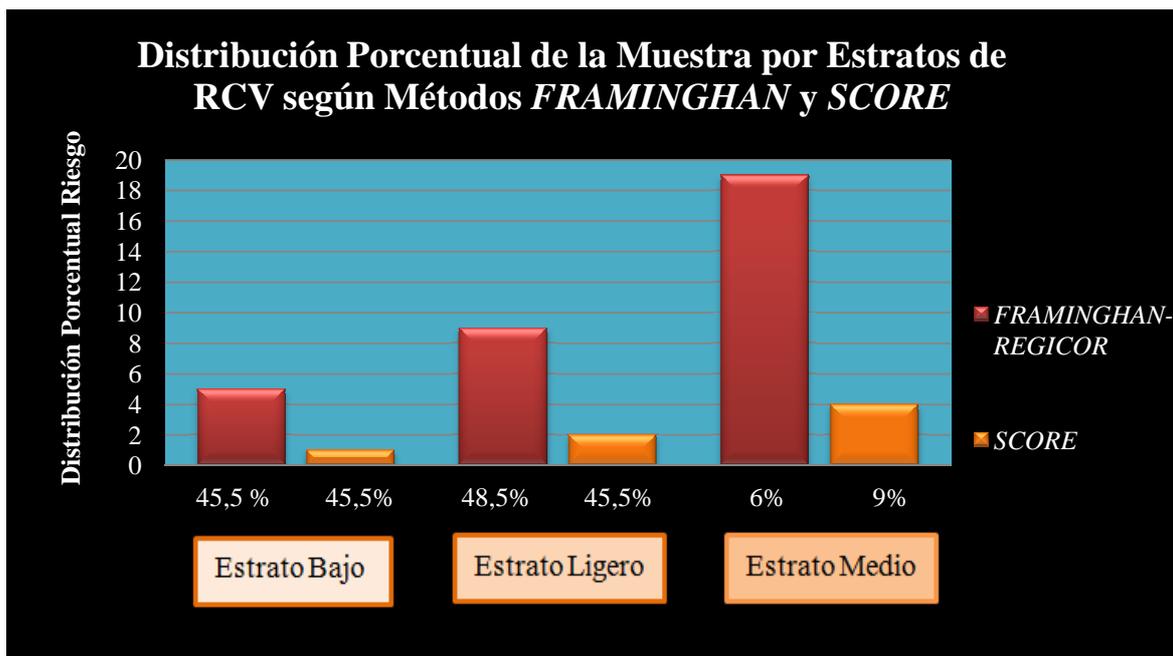


Figura III.4.: Distribución porcentual de la muestra (eje primario de abscisas) por estratos de riesgo coronario-cardiovascular (rótulos horizontales subyacentes), según los métodos Framingham-REGICOR y SCORE respectivamente. En el eje de ordenadas se indican los porcentajes de riesgo que cada método estima para cada uno de los estratos especificados

Analizando los datos por categorías de riesgo y método, las tablas *Framingham-REGICOR* (Anexo IV), indican que el 45,5% de los participantes en esta investigación, presenta un riesgo a los 10 años bajo (inferior al 5%), el 48,5% un riesgo ligero (del 5 - 9%), y el 6% un riesgo medio (del 10-19%). Las tablas *SCORE* (Anexo V) han estimado que el 45,5% tiene un riesgo a los 10 años <1%, el mismo porcentaje un riesgo del 1-2% y el 9% presentan un riesgo del 3-4%, esto es, todos los sujetos de la muestra, se encuentran por debajo del 5% del riesgo *SCORE*.

B. Concordancia entre las Escalas de Estimación de RCV

La *Tabla III.5.* muestra los resultados del análisis de concordancia entre los métodos de estimación de RCV *Framingham-SCORE* y *REGICOR*, por categorías de riesgo.

CONCORDANCIA ESCALAS FRAMINGHAM-REGICOR Y SCORE		
Categorías de Riesgo	Índice Kappa de Concordancia ¹	Intervalo de Confianza 95%
Bajo	0,40	±0,16
Ligero	0,57	±0,17
Moderado	-0,07	±0,32 ²

Tabla III.5.: Concordancia escalas Framingham-REGICOR y SCORE

Índice Kappa de concordancia e intervalo de confianza (IC) al 95% entre los métodos Framingham-REGICOR y SCORE calibrados para las categorías identificadas en el estudio de riesgo coronario–cardiovascular bajo, ligero y moderado.

(1) Kappa <0,2: muy débil, 0,21-0,40: débil, 0,41-0,60: moderado, 0,61-0,80: buena, >0,80: muy buena

(2) No valorable por concordancia muy baja

El índice *Kappa* de valoración de concordancia entre los dos métodos de estimación de RCV *Framingham-REGICOR* y *SCORE*, aplicado por categorías de riesgo, ha resultado moderado para los estratos de riesgo bajo y ligero. Para la categoría de riesgo moderado, el índice *Kappa* se ha mostrado muy bajo en términos absolutos, y además, con signo negativo, indicando un porcentaje observado, inferior al esperado por azar, lo que se traduce, en una correlación muy débil o prácticamente ausente.

5.2.2. Biomarcadores Inflamatorios Basales en el RCV y de ECNT

5.2.2.1. Estadística Descriptiva de Biomarcadores Inflamatorios Basales

En la *Tabla III.6.* se exponen los resultados de estadística descriptiva correspondientes a los biomarcadores inflamatorios-inmunológicos humorales sanguíneos: proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), y las citoquinas interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), determinados en condiciones basales.

BIOMARCADORES INFLAMATORIOS (PCRhs Y CITOQUINAS) EN EL RCV Y DE ECNT					
Estadística Descriptiva					
	PCRhs (mg/L)	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	sTNFR2 (pg/mL)	IL-1ra (pg/mL)
Media	2,23	5,81	18,53	2615,84	180,92
N	31	31	31	31	31
Desviación Típica	1,68	8,44	10,01	501,76	32,28
Error Típico de la Media	0,29	1,52	1,79	87,34	5,62
Mínimo	0,21	0,14	4,50	1717,88	113,58
Máximo	7,2	45,32	41,43	3643,18	303,20
Mediana	1,62	3,40	17,64	2502,04	181,34

Tabla III.6.: Biomarcadores inflamatorios (PCRhs y citoquinas) en el RCV y de ECNT. Estadística descriptiva
Media, número sujetos (N), desviación típica, error típico de media, mínimo, máximo y mediana, de las variables: proteína C reactiva alta sensibilidad (PCRhs), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra) y receptor soluble de TNF- α tipo 2 (sTNFR2). Unidades medida: miligramos/litro (mg/L), picogramos/mililitro (pg/mL) según variable

La *Tabla III.7.* muestra los resultados estadísticos descriptivos correspondientes a los biomarcadores inflamatorios-inmunoológicos celulares: leucocitos y subpoblaciones leucocitarias, determinados en condiciones basales.

BIOMARCADORES INFLAMATORIOS (LEUCOCITOS) EN EL RCV Y DE ECNT					
Estadística Descriptiva					
	Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Neutrófilos (%)	Eosinófilos (%)	Monocitos (%)	Linfocitos (%)
Media	7,23	56,92	2,41	5,53	34,82
N	31	31	31	31	31
Desviación Típica	1,32	7,48	0,93	1,12	6,76
Error Típico de la Media	0,23	1,30	0,16	0,19	1,18
Mínimo	4,58	40,1	0,7	3,10	20,40
Máximo	9,71	75,0	4,1	7,9	48,60
Mediana	7,31	58,20	2,40	5,40	34,70

Tabla III.7.: Biomarcadores inflamatorios (leucocitos) en el RCV Y de ECNT. Estadística descriptiva
Media, número sujetos (N), desviación típica, error típico de media, mínimo, máximo y mediana, de las variables: leucocitos totales (cifras expresadas en número de células $\times 1000/\text{microlitros}$ ($\times 10^3/\mu\text{L}$)), neutrófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos (cifras porcentuales (%) respecto al total de leucocitos)

5.2.2.2. Correlaciones entre Biomarcadores Inflamatorios Basales

En la *Tabla III.8.*, se indican los coeficientes de correlación (r) de *Pearson* o *Spearman* según corresponda a variables de distribución normal o no paramétrica, respectivamente) entre los biomarcadores inflamatorios-inmunológicos humorales y celulares basales determinados en el protocolo de estudio: proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), y las citoquinas: interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), determinados en condiciones basales.

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE BIOMARCADORES INFLAMATORIOS					
	PCRhs	IL-6	TNF- α	sTNFR2	IL-1ra
PCRhs	1,000	0,465*	0,544*	0,124	-0,250
IL-6	0,465*	1,000	0,806*	0,112	0,144
TNF- α	0,544*	0,806*	1,000	0,047	-,050
sTNFR2	0,124	0,112	0,257	1,000	-,047
IL-1ra	-0,250	0,144	-0,050	-0,047	1,000
Leucocit.	0,225	0,101	0,188	0,194	0,219
Neutróf.	0,250	0,128	0,196	0,369	-0,402
Monocit.	0,112	0,363	0,233	0,201	-0,021

Tabla III.8.: Coeficientes de correlación entre biomarcadores inflamatorios

Coeficientes de correlación (r) de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre los parámetros: proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptores solubles de TNF- α de tipo 2 (sTNFR2), antagonista de los receptores de interleuquina 1 (IL-1ra), leucocitos, neutrófilos y monocitos

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza de asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

() Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)*

La interpretación del coeficiente de correlación, se basa en cuatro categorías que diferencian la fuerza de asociación entre las variables según su valor cuantitativo en términos absolutos, indicando el signo positivo o negativo, el sentido directo o inverso de la relación entre los parámetros comparados. Los rangos de categorización han sido indicados en la reseña (1) de la misma tabla. La correlación se ha considerado estadísticamente significativa, para un valor $p < 0,05$.

El análisis de correlación ha mostrado resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$) entre los siguientes parámetros inflamatorios y con la intensidad y sentido de asociación que a continuación se describen: PCRhs con IL-6 próxima al grado de asociación fuerte y de sentido positivo, PCRhs con TNF- α fuerte y positiva, e IL-6 con TNF- α muy fuerte y positiva.

5.2.2.3. Biomarcadores Inflamatorios Basales y Riesgo Cardiovascular y de ECNT

En la *Tabla III.9.*, quedan expuestos los coeficientes de correlación (r) entre biomarcadores inflamatorios, estimación de riesgo coronario por el método *Framingham* calibrado, y parámetros relacionados con el RCV y de ECNT.

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE BIOMARCADORES INFLAMATORIOS Y PARÁMETROS DE RCV CLÁSICOS Y DE ECNT								
	Framingham REGICOR	Chol.Tot.	c-HDL	c-LDL	Triglicér.	Glucosa	PA sistólica	PA diastólica
PCRhs	0,561*	0,347	-0,297	0,169	0,355	0,531	0,142	0,351
IL-6	0,061	0,191	-0,343	0,120	0,578	-0,228	-0,335	0,462*
TNF- α	0,266	0,143	-0,378	0,190	0,299	0,544*	0,277	0,341
sTNFR2	0,154	0,149	-0,441	0,453*	0,667*	-0,003	0,120	0,046
IL-1ra	0,268	0,534*	0,502	0,649*	0,007	0,454	0,192	0,114
Leucoc.	0,211	0,409	-0,132	0,401	0,179	0,108	0,110	0,132
Neutróf.	0,103	0,297	-0,305	0,320	0,153	0,041	0,107	0,012
Monocit.	0,101	0,334	0,105	0,351	0,205	0,030	0,203	-0,030

Tabla III.9.: Coeficientes de correlación entre biomarcadores inflamatorios y parámetros de RCV clásicos y de ECNT

Coeficientes de correlación (r) de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptores solubles de TNF- α de tipo 2 (sTNFR2), antagonista de los receptores de interleuquina 1 (IL-1ra), leucocitos, neutrófilos y monocitos; y los parámetros clásicos relacionados con el riesgo cardiovascular: riesgo coronario calculado por el método de Framingham-REGICOR, colesterol total (Chol.Tot), de alta densidad (c-HDL), de baja densidad (c-LDL), triglicéridos, glucosa, presión arterial (PA) sistólica y diastólica

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza de asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

(*) Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

La interpretación del coeficiente de correlación, es análoga a la especificada en el apartado anterior, y los rangos de categorización han sido indicados en la reseña (1) de la misma tabla. La correlación se ha considerado estadísticamente significativa, para un valor $p < 0,05$.

El análisis de correlación ha mostrado asociaciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los siguientes parámetros inflamatorios y con la intensidad y sentido de relación que a continuación se describen: PCR fuerte y positiva con la estimación del riesgo coronario a través del método *Framingham*, IL-6 débil pero próxima a la categoría superior y positiva, con la presión arterial diastólica, TNF- α de grado fuerte y sentido positivo con los niveles de glucosa, sTNFR2 con los niveles de colesterol de baja densidad y triglicéridos de carácter débil y fuerte respectivamente, y IL-1ra con los niveles de colesterol total y de baja densidad de carácter fuerte y sentido positivo.

5.2.3. Parámetros de Condición Física en el RCV y de ECNT

5.2.3.1. Parámetros Antropométricos de Adiposidad

A. Estadística Descriptiva de Parámetros Antropométricos de Adiposidad

La *Tabla III.10.*, mostrada a continuación, recoge los datos estadísticos descriptivos correspondientes a los parámetros antropométricos de adiposidad: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC) e índice de cintura cadera (ICC), estos últimos, expresados en términos absolutos, para diferenciarlos de su análisis categorizado que se realizará posteriormente.

INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS DE ADIPOSIDAD			
Estadística Descriptiva			
	% Graso ⁽¹⁾	IMC Absoluto	ICC Absoluto
Media	25,00	29,30	0,97
N	31	31	31
Desviación típica	2,98	4,19	0,06
Error Típico de la Media	0,54	0,75	0,01
Mínimo	16,30	21,30	0,86
Máximo	39,72	38,10	1,08
Mediana	28,09	29,40	0,97

Tabla III.10.: Indicadores antropométricos de adiposidad. Estadística descriptiva

Media, número sujetos (N), desviación típica, error típico de media, mínimo, máximo y mediana, de las variables: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC) absoluto, índice de cintura cadera (ICC) absoluto

(1) Calculado según la fórmula de Durnin & Womersley (1974)

La Figura III.5. representa gráficamente la distribución porcentual de la muestra según la categorización del índice de masa corporal (IMC) en 5 grupos, utilizando como criterio, los rangos establecidos por la SEEDO (Salas-Salvadó *et al.*, 2007).

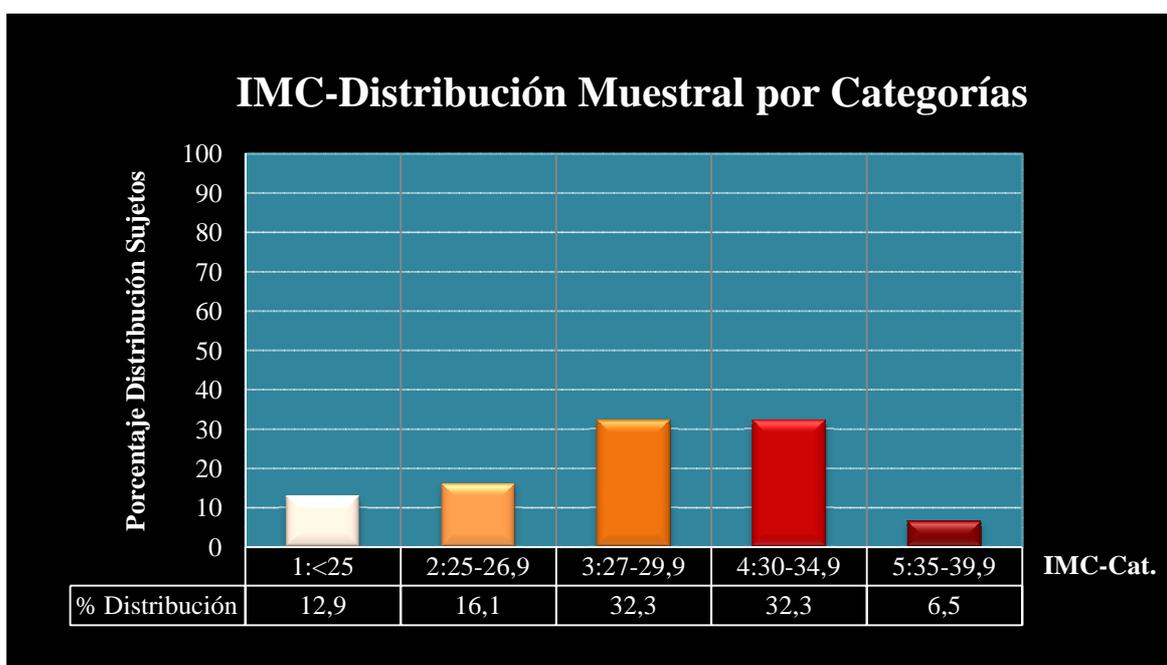


Figura III.5.: IMC-Distribución muestral por categorías. Distribución porcentual de los sujetos de la muestra, según 5 categorías de índice de masa corporal (IMC), con rangos especificados en primera línea bajo el eje de abscisas.

La *Figura III.6.* representa gráficamente la distribución porcentual de la muestra según la categorización del índice de cintura cadera (ICC) en 2 grupos, utilizando como criterio, los rangos establecidos por la SEEDO (Salas-Salvadó *et al.*, 2007).

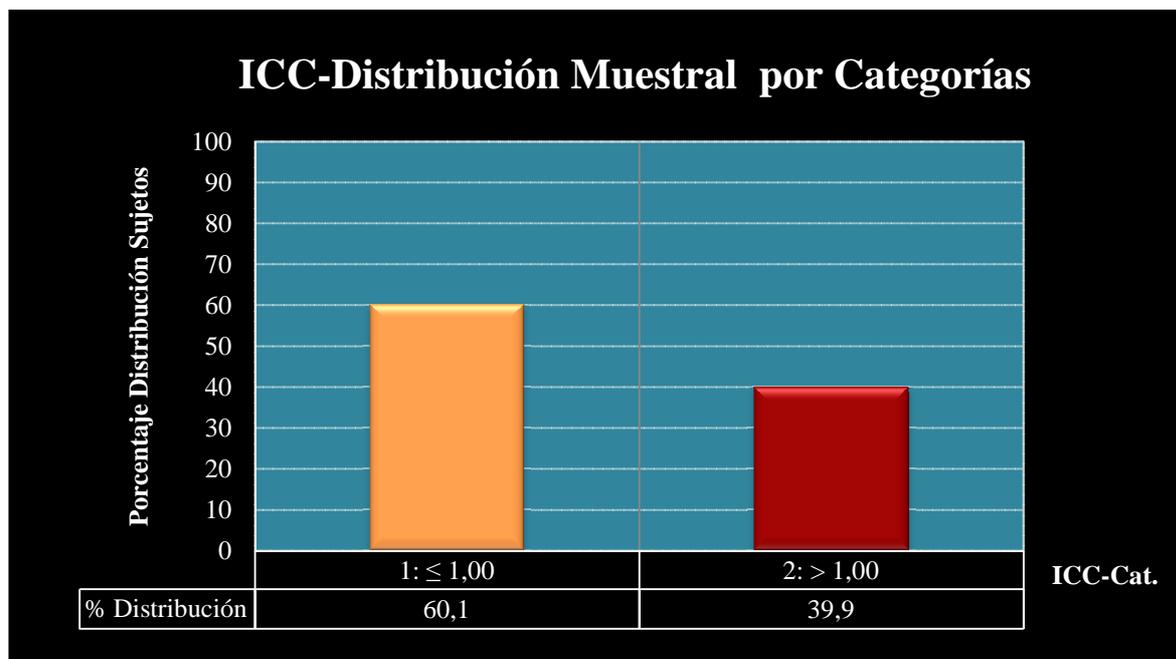


Figura III.6.: ICC-Distribución muestral por categorías. Distribución porcentual de los sujetos de la muestra, según 2 categorías de índice cintura-cadera (ICC), con límites especificados en primera línea bajo el eje de abscisas.

La *Figura III.7.* representa la distribución porcentual de la muestra de estudio en dos grupos, en base a criterios de obesidad por índice de masa corporal (IMC). El primer grupo de no obesos, corresponde a la asociación de las 3 primeras categorías delimitadas por la SEEDO (rangos especificados en la *Figura III.5.*) y el segundo de obesos, corresponde a las categorías 4 y 5 agrupadas. Cada uno de estos dos conjuntos, se ha subestratificado en dos, según criterios clasificatorios de obesidad por índice cintura cadera (ICC) (no obesos ≤ 1 y obesos > 1). Con ello se pretende mostrar qué porcentaje de sujetos no obesos por IMC son considerados no obesos por ICC, y quienes de entre los obesos por IMC lo son también por ICC. El área de la columna coloreada en naranja representa a correspondencia entre ambos criterios, es decir, el porcentaje de sujetos que coinciden como no obesos (primera columna) y como obesos (segunda columna) por ambos métodos.

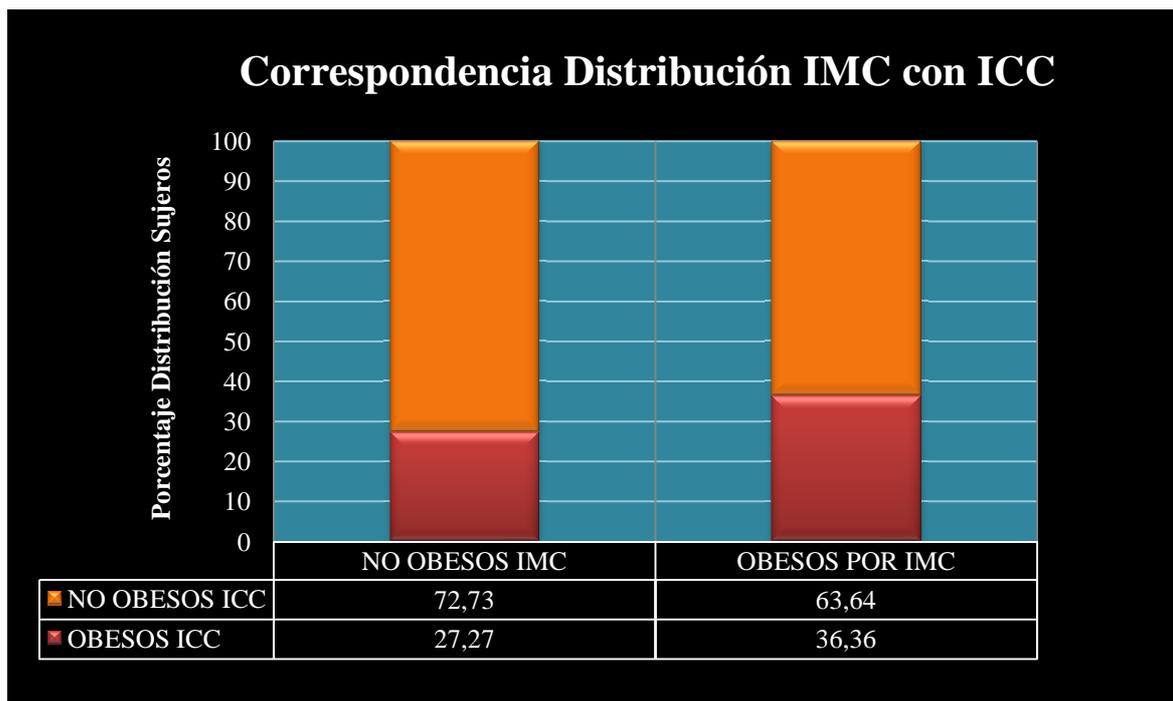


Figura III.7.: Correspondencia de la distribución IMC con ICC. Distribución porcentual de los sujetos de la muestra en dos grupos según criterios de obesidad por índice de masa corporal (IMC) (categorías 1,2,3 agrupadas en no obesos y categorías 4 y 5 en obesos), y subestratificación de cada uno de los grupos según criterios clasificatorios de obesidad por índice cintura cadera (ICC) (no obesos \leq 1 y obesos $>$ 1)

La *Figura III.7.* anterior muestra que, del total de sujetos no obesos por IMC, el 72,73% son también no obesos por ICC, y que de la totalidad de los individuos obesos por IMC, son obesos ICC el 36,36%.

B. Correlaciones entre Parámetros de Adiposidad

En la *Tabla III.11.*, se muestran los coeficientes de correlación entre las variables de adiposidad incluidas en el estudio: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC) e índice cintura cadera (ICC), no categorizados.

La interpretación del coeficiente de correlación, es análoga a la especificada en el apartados anteriores, y los rangos de categorización han sido indicados en la reseña (1) de la misma tabla. La correlación se ha considerado estadísticamente significativa, para un valor $p < 0,05$.

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE INDICADORES DE ADIPOSIDAD			
	% Graso	IMC Absoluto	ICC Absoluto
% Graso	1	0,493*	0,291
IMC Absoluto	0,493*	1	0,340*
ICC Absoluto	0,291	0,340*	1

Tabla III.11.: Coeficientes de correlación entre indicadores de adiposidad.

Coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre las variables: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC) absoluto, índice de cintura cadera (ICC) absoluto

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza de asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

(*) Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Los resultados muestran una correlación positiva, débil y estadísticamente significativa para $p < 0,05$ entre las variables IMC e ICC no categorizados, y entre IMC absoluto y % graso.

C. Correlaciones entre Parámetros de Adiposidad y Parámetros Clásicos de RCV

En la Tabla III.12. se exponen los coeficientes de correlación entre los indicadores de adiposidad: porcentaje graso, índice de masa corporal e índice de cintura cadera, y parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular: estimación clásica del riesgo coronario mediante la escala *Framingham* calibrada, colesterol total, colesterol de baja densidad, de alta densidad, triglicéridos, glucosa y cifras tensionales arteriales sistólicas y diastólicas.

La interpretación del coeficiente de correlación, es análoga a la especificada en el apartado anterior, y los rangos de categorización han sido indicados en la reseña (1) de la misma tabla. La correlación se ha considerado estadísticamente significativa, para un valor $p < 0,05$.

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE PARÁMETROS DE ADIPOSIDAD Y PARÁMETROS DE RCV CLÁSICOS								
	Framingham REGICOR	Chol.Tot.	c-HDL	c-LDL	Triglicér.	Glucosa	PA sistólica	PA diastólica
% Graso	0,465	0,305	-0,139	0,388	0,199	0,256	0,106	0,495*
IMC	0,264	0,432	0,217	,0464	0,374	0,078	0,365*	0,493*
ICC	0,421*	0,196	0,030	0,129	0,217	0,312	0,487*	0,199

Tabla III.12.: Coeficientes de correlación entre parámetros de adiposidad y parámetros de RCV clásicos

Coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre los indicadores de adiposidad: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC) absoluto, índice de cintura cadera (ICC) absoluto; y los parámetros clásicos relacionados con el riesgo cardiovascular: riesgo coronario calculado por el método de Framingham-REGICOR, colesterol total (Chol.Tot), de alta densidad (c-HDL), de baja densidad (c-LDL), triglicéridos, glucosa, y presión arterial (PA) sistólica y diastólica

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza de asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

(*) Estadísticamente significativo ($p < 0,05$) **(*)** Próximo al nivel de significación ($p < 0,1$)

Los coeficientes de correlación que han resultado estadísticamente significativos para un valor de $p < 0,05$, se han establecido entre el % graso y la PA diastólica, el IMC y ambas presiones arteriales, y el ICC con la PA sistólica. Todas estas asociaciones se han objetivado de grado débil aunque más próximas al techo de la categoría, y de sentido positivo. El índice cintura cadera ha mostrado una correlación positiva de intensidad débil con la estimación del riesgo coronario de *Framingham-REGICOR*, pero para un nivel de significación $p < 0,1$.

D. Indicadores de Adiposidad y Biomarcadores Inflamatorios

D.1. Niveles de Biomarcadores Inflamatorios por Categorías de IMC. Estadística Descriptiva y de Contraste

En la *Tabla III.13.* se exponen los datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) de los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), categorizados en cinco grupos de índice de masa corporal (IMC), según rangos intercuantiles establecidos por la SEEDO (Salas-Salvadó *et al.*, 2007) y especificados también en la reseña (2) de la tabla.

El nivel de significación del contraste de hipótesis aplicado para evaluar las diferencias observadas entre las medias de cada biomarcador sanguíneo categorizado a partir del IMC como variable de agrupación, se muestra en la última columna. El valor p reseñado, es el proporcionado por el test de hipótesis correspondiente a cada par de variables específicas comparadas, según siguiente algoritmo metodológico:

➤ Tras haber sometido a las variables al test de bondad de ajuste a distribuciones de *Kolmogorov-Smirnov* y/o *Shapiro-Wilk*, para determinar su carácter normal o no, a las variables paramétricas se les ha aplicado el test estadístico de *Levene* para comprobar la homogeneidad de sus varianzas:

- Si el test de *Levene* ha indicado la igualdad de varianzas ($p > 0,05$), se ha aplicado el test *ANOVA* de un factor categorizado en 5 grupos según el IMC (variable independiente) para comparar las medias de los biomarcadores inflamatorios (variables dependientes) distribuidas según los niveles del factor, correspondiendo en este caso el valor p , al nivel de significación determinado por *ANOVA*, que se ha considerado significativo cuando se ha situado por debajo de 0,05.
- Si no se ha podido asumir la igualdad de varianzas ($p < 0,05$), y por lo tanto, no ha sido posible aplicar el test de *ANOVA* por criterios de dispersión, se ha utilizado como alternativa, el test de *Welch-Brown Forsythe* para la robustez de igualdad de medias, correspondiendo el valor p al nivel de significación indicado por este test, que se ha considerado igualmente significativo, cuando se ha situado por debajo de 0,05.
- Si habiendo aplicado la estadística de contraste para evaluar las diferencias entre las medias comparadas, se ha rechazado la hipótesis nula de que todas las medias son iguales, con el objetivo de diferenciar qué medias concretas difieren de qué otras, se han aplicado los contrastes múltiples *post hoc*: asumiendo varianzas iguales se ha utilizado el test de *Bonferroni* y no asumiéndolas, se ha empleado el test de *Dunnnett*. En el caso de estar indicada la aplicación de pruebas *post hoc*, por evidenciarse diferencias significativas entre las medias comparadas, bajo el valor de p mostrado en la tabla, se ha

reseñado entre paréntesis, cuales son los grupos entre los que se han hallado las diferencias, y con qué nivel de significación p proporcionado por los test *post hoc*. La ausencia de otras filas de datos bajo el valor de p , de la última columna, traduce la no la aplicación de dichas pruebas.

- Finalmente, para variables no paramétricas, según el test inicial de normalidad de variables, p corresponde al nivel de significación proporcionado por la prueba de *Kruskal Wallis* aplicada.

BIOMARCADORES INFLAMATORIOS POR CATEGORÍAS DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Estadística Descriptiva y de Contraste						
Biomarcadores ¹ Inflamatorios	Categorías IMC ²	N	Media	Desviación típica	Error típico	Significación p^3
PCR (mg/L)	1	4	1,6332	1,46562	0,7328	0,289
	2	5	2,0000	2,268290	1,0144	
	3	10	3,0128	1,488417	0,4706	
	4	10	3,1922	2,051446	0,6487	
	5	2	3,6900	0,438406	0,3100	
IL-6 (pg/ml)	1	4	5,2800	5,5490	2,7745	0,944
	2	5	6,2447	6,6678	2,9819	
	3	10	7,9743	13,2957	4,2044	
	4	10	4,0669	4,5084	1,4257	
	5	2	3,6900	2,2486	1,5900	
TNF (pg/ml)	1	4	13,3750	5,6480	3,3244	0,941
	2	5	17,8857	6,8345	3,0564	
	3	10	18,0754	9,9012	3,1310	
	4	10	16,3837	9,8200	3,1053	
	5	2	23,4643	15,3038	10,8214	
sTNFR2 (pg/ml)	1	4	2542,8643	700,9923	350,4961	0,382
	2	5	2376,4546	351,6186	157,24864	
	3	10	2645,1545	477,4179	150,9728	
	4	10	2842,5545	481,8115	152,3621	
	5	2	2351,1627	208,6548	147,5412	
IL-1ra (pg/ml)	1	4	153,2648	29,5937	14,7968	0,241
	2	5	174,8720	15,3966	6,8856	
	3	10	195,1669	43,5614	13,7753	
	4	10	182,4668	26,1980	8,2845	
	5	2	160,5166	9,5456	6,7498	

Tabla III.13.: Biomarcadores inflamatorios por categorías de índice de masa corporal. Estadística descriptiva y de contraste

Se reflejan datos de *estadística descriptiva* (media, desviación típica y error típico de la media) para las concentraciones sanguíneas de cada una de las variables especificadas en la primera columna, y categorizadas según el índice de masa corporal (IMC) en cinco grupos. La última columna corresponde a la *estadística de contraste* para comparar las diferencias entre los niveles medios grupales de biomarcadores inflamatorios utilizando como variable de agrupación el IMC.

(1) Unidades de medida de las variables: proteína C reactiva (PCR) en miligramos por litro (mg/L), e interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), y receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) en picogramos por mililitro (pg/mL),

(2) Categorías de IMC: 1:<25, 2:25-26,9, 3:27-29,9, 4:30-34,9, 5:35-39,9

(3) p corresponde al nivel de significación que indica la prueba de contraste aplicada, diferente según algoritmo metodológico explicado en párrafos anteriores a la tabla, habiéndose considerado estadísticamente significativo el valor $p < 0,05$

Según los resultados estadísticos de contraste mostrados en la última columna de la *Tabla III.13.*, no se han evidenciado diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los biomarcadores sanguíneos, por categorías de IMC, por lo que no ha estado indicada en este caso, la aplicación ulterior de test de contrastes múltiples. A pesar de la ausencia de significación estadística, en los datos descriptivos se observa que, los grupos de los quintiles de IMC más bajos, han expresado de manera general, concentraciones de biomarcadores inflamatorios más reducidos que los sujetos de los grupos de IMC más elevados. Dichas tendencias han quedado representadas a través de la *Figura III.8.* que se muestra a continuación:

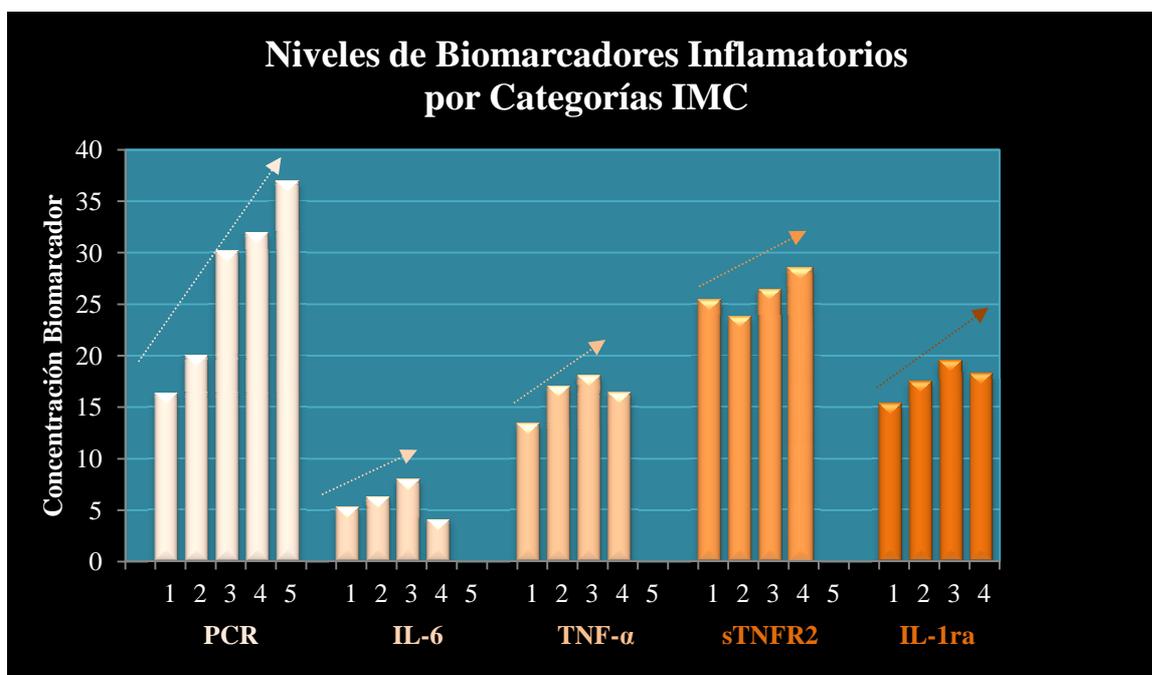


Figura III.8.: Niveles de biomarcadores inflamatorios por categorías de IMC. Concentraciones de los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR) en miligramos por litro (mg/L), e interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), en picogramos por mililitro (pg/mL), según cinco categorías de índice de masa corporal (IMC) con rangos intercuartil establecidos por la SEEDO: 1:<25, 2:25-26,9, 3:27-29,9, 4:30-34,9, 5:35-39,9. Se ha eliminado de la representación gráfica el último grupo, por mostrar valores poco representativos al quedar conformado sólo por dos sujetos. Puesto que el objetivo de esta representación es evaluar de manera gráfica, las tendencias de las distribuciones, y no su valor numérico exacto, que ya ha sido expuesto en la *Tabla III. 13*, las concentraciones de cada categoría han sido escaladas para los parámetros: PCR $\times 10$, sTNFR $\times 10^{-2}$ y IL-1ra $\times 10^{-2}$, con el fin de posibilitar su representación en el eje de ordenadas, dadas las grandes diferencias entre las magnitudes de sus niveles habituales. No se han representado gráficamente marcadores de significación estadística, por no haberse podido rechazar la hipótesis nula de igualdad de muestras. Las flechas de trazo punteado situadas sobre los bloques grupales, resaltan la tendencia de las medias.

D.2. Biomarcadores Inflamatorios por Categorías de ICC. Estadística Descriptiva y de Contraste

En la *Tabla III.14.* se muestran los datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) de los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), distribuidos en dos categorías por índice cintura cadera (ICC) según punto de corte establecido por la SEEDO (Salas-Salvadó *et al*, 2007) y especificado en la reseña (2) de la misma tabla.

El nivel de significación del test de hipótesis aplicado para evaluar las diferencias observadas entre las medias de cada biomarcador sanguíneo categorizado a partir del ICC como variable de agrupación, se muestra en la última columna de la tabla. El valor p corresponde al nivel de significación proporcionado por la prueba de contraste aplicada, diferente según el carácter de la variable, para lo cual, se ha seguido el siguiente algoritmo metodológico:

- Para variables paramétricas (tras la aplicación del test de bondad de ajuste a distribuciones de *Kolmogorov-Smirnov* y/o *Shapiro Wilk*, con el fin de determinar su carácter normal o no), después determinar la homogeneidad de varianzas mediante el estadístico de *Levene*, se ha aplicado el test de la T de *Student* para datos independientes, con el objetivo de comparar las medias de los biomarcadores inflamatorios (variables dependientes) distribuidas según las dos categorías de ICC (variable independiente), siendo p el nivel de significación determinado por el test referido, según correspondiese a varianzas iguales o diferentes, en base a los resultados de la prueba de *Levene* previa.
- Para variables normales, p corresponde al test de *Mann-Whitney* realizado para el contraste de medias.

BIOMARCADORES INFLAMATORIOS POR CATEGORÍAS DE ÍNDICE CINTURA-CADERA (ICC)						
Biomarcador ¹ Inflamatorio	Categorías ICC ²	N	Media	Desviación Típica	Error Típico de la Media	Significación <i>p</i> ³
PCR (mg/L)	1	20	2,48130	1,7230	0,3852	0,248
	2	11	3,30336	1,8980	0,5722	
IL-6 (pg/ml)	1	20	3,4340	1,6657	0,5022	0,650
	2	11	7,1181	10,2941	2,3018	
TNF (pg/ml)	1	20	17,7186	9,0392	2,0212	0,742
	2	11	20,0070	11,9088	3,5906	
sTNFR2 (pg/ml)	1	20	2498,6640	425,9275	95,2402	0,050*
	2	11	2878,1696	514,2905	155,0644	
IL-1ra (pg/ml)	1	20	185,4079	38,4888	8,6063	0,201
	2	11	170,6030	18,2494	5,5024	

Tabla III.14.: Biomarcadores inflamatorios por categorías de índice de cintura-cadera

Se reflejan datos de *estadística descriptiva* (media, desviación típica y error típico de la media) para las concentraciones sanguíneas de cada una de las variables especificadas en la primera columna, y categorizadas según el índice cintura cadera (ICC). La última columna corresponde a la *estadística de contraste* para comparar las diferencias entre los niveles medios grupales de biomarcadores inflamatorios utilizando como variable de agrupación el ICC.

(1) Unidades de medida de las variables: proteína C reactiva (PCR) en miligramos por litro (mg/L), e interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), y receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) en picogramos por mililitro (pg/mL)

(2) Categorías de ICC: 1: ≤ 1 , 2: > 1

(3) *p* corresponde al nivel de significación que indica la prueba de contraste aplicada, diferente según algoritmo metodológico explicado en párrafos anteriores, considerándose estadísticamente significativos los valores de *p* 0,05

(*) En el límite de la significación estadística

En base a los resultados estadísticos de contraste mostrados mediante el valor de *p* en la última columna de la Tabla III.14., se han detectado diferencias en el límite estadístico de la significación ($p=0,05$) entre los grupos categorizados por ICC, para el parámetro sTNFR2. A pesar de la ausencia de significación estadística del resto de los contrastes de hipótesis, en los datos descriptivos se observa que, los grupos con ICC de la categoría más baja, han expresado de manera general, concentraciones de biomarcadores inflamatorios más reducidos que los sujetos de el grupo de ICC más elevado, a excepción del parámetro IL-1ra. Dichas tendencias han quedado representadas mediante la Figura III.9. que se expone a continuación.

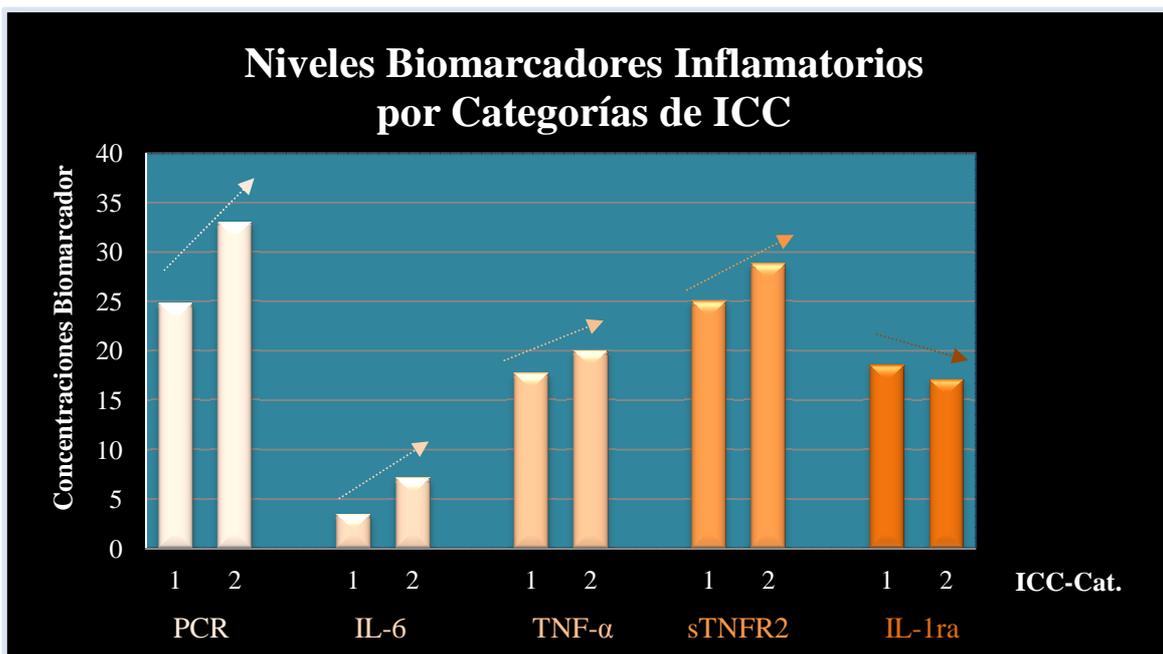


Figura III.9.: Niveles de biomarcadores inflamatorios por categorías de ICC. Concentraciones de los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR) en miligramos por litro (mg/L), e interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), y receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) en picogramos por mililitro (pg/mL), según dos categorías de índice de masa corporal (ICC) con punto de corte establecido por la SEEDO (1: ≤ 1 , 2: > 1). Puesto que el objetivo de esta representación es evaluar de manera gráfica, las tendencias de las distribuciones, y no su valor numérico exacto, que ya ha sido expuesto en la Tabla III. 14, las concentraciones de cada categoría han sido escaladas para los parámetros: PCR $\times 10$, sTNFR $\times 10^{-2}$ y IL-1ra $\times 10^{-2}$, para posibilitar su representación en el eje de ordenadas, dadas las grandes diferencias entre las magnitudes de sus niveles habituales. No se han representado gráficamente marcadores de significación estadística, por no haberse podido rechazar la hipótesis nula de igualdad de muestras en la diferencia de las medias. Las flechas de trazo punteado situadas sobre los bloques grupales, resaltan la tendencia de las medias.

D.3. Correlaciones entre Parámetros de Adiposidad y Biomarcadores Inflamatorios

En la Tabla III.15. se indican los coeficientes de correlación (de *Pearson* si variables normales o *Spearman* si variables no paramétricas) entre los parámetros de adiposidad: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC) absoluto, índice de cintura cadera (ICC) absoluto y los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra).

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE PARÁMETROS DE ADIPOSIDAD MONOCATEGÓRICOS Y BIOMARCADORES INFLAMATORIOS					
	PCRhs	IL-6	TNF- α	sTNFR2	IL-1ra
% Graso	0,490*	0,179	0,434	0,301	0,256
IMC	0,544*	0,329	0,112	0,178	0,122
ICC	0,546*	0,515*	0,317	0,438	0,433

Tabla III.15.: Coeficientes de correlación entre parámetros de adiposidad monocategóricos y biomarcadores inflamatorios

Coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre los indicadores de adiposidad: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC) absoluto, índice de cintura cadera (ICC) absoluto; y biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptores solubles de TNF- α de tipo 2 (sTNFR2), y antagonista de los receptores de interleuquina 1 (IL-1ra)

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza de asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

() Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)*

El análisis de correlación ha mostrado asociaciones significativas ($p < 0,05$) entre los siguientes parámetros: PCR con el % graso, de grado próximo a fuerte y sentido positivo, así como con las variables IMC e ICC, de intensidad fuerte y positivo, mostrando que las mayores concentraciones de PCR se asocian a los mayores valores de indicadores de adiposidad. Asimismo, también se ha observado una asociación fuerte positiva y significativa entre la IL-6 y el ICC. El resto de las asociaciones entre parámetros grasos y biomarcadores inflamatorios se han evidenciado positivas, pero sin adquirir el grado de significación estadística.

5.2.3.2. Parámetros de Condición Muscular

A. Estadística Descriptiva de los Parámetros de Condición Muscular

La *Tabla III.16.*, mostrada a continuación, recoge los datos estadísticos descriptivos correspondientes a los parámetros de condición muscular estructurales: porcentaje (%) muscular, e índice muscular esquelético (IME) medido en kilogramos de tejido muscular por kilogramos cuadráticos corporales (Kgm/Kgc^2), y funcionales: fuerza máxima de prensión manual medida en kilogramos de fuerza (Kgf), y test de salto: *Squat Jump* (SJ), y *Countermovement Jump* (CMJ) medidos en centímetros (cm).

PARÁMETROS DE CONDICIÓN MUSCULAR					
Estadística Descriptiva					
	% Muscular	IME (Kgm/Kgc ²)	Fuerza Máxima Prensión Manual (Kgf)	Test Salto - SJ (cm)	Test Salto - CMJ (cm)
Media	47,46	14,09	41,53	21,03	22,51
N	31	31	31	31	31
Desv. Típica	2,74	1,69	6,04	4,41	5,01
Error Típico de la media	0,49	1,40	1,08	0,89	0,87
Mínimo	41,82	9,75	34,5	14,20	14,60
Máximo	52,38	17,17	59,3	32,10	33,20
Mediana	47,63	14,17	42,35	20,30	20,80

Tabla III.16.: Parámetros de condición muscular. Estadística descriptiva

Media, número sujetos (N), desviación típica, error típico de media, mínimo, máximo y mediana, de las variables: componente muscular (expresado en términos porcentuales (%)), su expresión mediante el índice muscular esquelético (IME) que corresponde al peso muscular del compartimento magro en kilogramos (kg) dividido entre el peso corporal total en kg al cuadrado (Kgm/Kgc²), fuerza máxima de prensión manual (medida en kilogramos de fuerza (Kgf), y test de salto: Squat Jump (SJ) y Countermovement Jump (CMJ) (medidos en centímetros (cm))

B. Correlaciones entre Parámetros de Condición Muscular

En la *Tabla III.17.* se indican los coeficientes de correlación (de *Pearson* si variables normales o *Spearman* si variables no paramétricas) entre los parámetros de condición muscular: porcentaje (%) muscular, fuerza máxima de prensión manual y test de salto: *Squat Jump* (SJ), y *Countermovement Jump* (CMJ) .

La interpretación del coeficiente de correlación, se basa en cuatro categorías que diferencian la fuerza de asociación entre las variables según su valor cuantitativo en términos absolutos, indicando el signo positivo o negativo, el sentido directo o inverso de la relación entre los parámetros comparados. Los rangos de categorización han sido indicados en la reseña (1) de la misma tabla. La correlación se ha considerado estadísticamente significativa, para un valor $p < 0,05$.

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE PARÁMETROS DE CONDICIÓN MUSCULAR				
	% Muscular	Fuerza Máxima Prensión Manual	Test Salto - SJ	Test Salto - CMJ
% Muscular	1	0,504*	0,574*	0,371
Fuerza Máxima Prensión Manual	0,504 *	1	0,848*	0,590*
Test Salto - SJ	0,574*	0,848*	1	0,846*
Test Salto - CMJ	0,371	0,590*	0,846*	1

Tabla III.17.: Coeficientes de correlación entre parámetros de condición muscular

Coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre las variables: porcentaje (%) muscular, fuerza máxima de presión manual, y test de salto: Squat Jump (SJ), y Countermovement Jump (CMJ)

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza de asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

(*) Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Los análisis de correlación han mostrado asociaciones significativas ($p < 0,05$) entre los siguientes parámetros: % muscular, con fuerza máxima de presión manual y con test de salto SJ, ambas relaciones de grado fuerte y sentido positivo. Por su parte, la fuerza máxima isométrica de manos, ha demostrado una correlación de intensidad fuerte y sentido directo con el % muscular y el test de salto con contramovimiento, estableciendo una relación de intensidad muy fuerte con el salto SJ, en el mismo sentido asociativo. Entre los test de salto vertical SJ y CMJ, se ha evidenciado una correlación muy fuerte, y de signo positivo, es decir, directa entre las variables.

C. Correlaciones entre Parámetros de Condición Muscular y Parámetros Clásicos de RCV

En la Tabla III.18. se exponen los coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre los parámetros de condición muscular: porcentaje (%) muscular, fuerza máxima de presión manual, test de salto SJ y CMJ, y los parámetros clásicos relacionados con el riesgo cardiovascular: riesgo

coronario calculado por el método de *Framingham-REGICOR*, colesterol total (Chol.Tot), de alta densidad (c-HDL), de baja densidad (c-LDL), triglicéridos, glucosa, presión arterial (PA) sistólica y diastólica.

La interpretación del coeficiente de correlación, es análoga a la especificada en apartados anteriores, y los rangos de categorización han sido indicados en la reseña (1) de la misma tabla. La correlación se ha considerado estadísticamente significativa, para un valor $p < 0,05$.

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE PARÁMETROS DE CONDICIÓN MUSCULAR Y PARÁMETROS DE RCV CLÁSICOS								
	Framingham REGICOR	Chol.Tot.	c-HDL	c-LDL	Triglicér.	Glucosa	PA sistólica	PA diastólica
% Muscular	-0,634*	-0,148	0,123	-0,102	-0,119	0,122	-0,211	-0,427*
Fuerza Máxima Preñión Manual	-0,248	0,211	0,134	-0,122	-0,214	-0,009	0,346	0,241
Test Salto - SJ	-0,318	0,154	0,233	-0,102	-0,321	0,011	-0,251	-0,457*
Test Salto - CMJ	-0,273	-0,400	0,012	-0,537*	-0,265	-0,243	-0,058	-0,482*

Tabla III.18.: Coeficientes de correlación entre parámetros de condición muscular y parámetros de RCV clásicos

Coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre los parámetros de condición muscular: porcentaje (%) muscular, fuerza máxima de preñión manual, y test de salto: Squat Jump (SJ) y Countermovement Jump (CMJ); y los parámetros clásicos relacionados con el riesgo cardiovascular: riesgo coronario calculado por el método de Framingham-REGICOR, colesterol total (Chol.Tot), de alta densidad (c-HDL), de baja densidad (c-LDL), triglicéridos, glucosa, presión arterial (PA) sistólica y diastólica

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza de asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

(*) Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Los análisis de correlación han mostrado asociaciones significativas ($p < 0,05$) entre los siguientes parámetros: % muscular, con la estimación del riesgo coronario por el método de *Framingham-REGICOR*, de grado fuerte y sentido negativo, es decir, que el mayor porcentaje magro, se corresponde con un menor riesgo coronario calculado por este método. También el porcentaje muscular se ha relacionado de manera inversa pero con intensidad débil aunque próxima al techo del rango, con la presión arterial distólica, interpretándose análogamente a la relación anterior, es decir, que el mayor porcentaje magro se relaciona con menores niveles de presión diastólica.

Los dos test de potencia de tren inferior también se han relacionado de manera inversa e intensidad próxima a fuerte, con los valores de presión arterial diastólica, y el test de salto con contramovimiento además, con la presión arterial sistólica, de forma negativa. No obstante, aunque esta última asociación ha resultado estadísticamente significativa, el grado de relación ha resultado muy débil. Finalmente, se ha objetivado una correlación inversa, fuerte y significativa, entre el test de salto CMJ y los niveles de colesterol de baja densidad.

D. Correlaciones entre Parámetros de Condición Muscular y Biomarcadores Inflamatorios

En la *Tabla III.19*. se muestran los coeficientes de correlación entre los parámetros de condición muscular: porcentaje (%) muscular, fuerza máxima de prensión manual, test de salto SJ y CMJ, y los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra).

La interpretación del coeficiente de correlación, es análoga a la especificada en apartados anteriores, y los rangos de categorización han sido indicados en la reseña (1) de la misma tabla. La correlación se ha considerado estadísticamente significativa, para un valor $p < 0,05$.

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE PARÁMETROS DE CONDICIÓN MUSCULAR Y BIOMARCADORES INFLAMATORIOS					
	PCRhs	IL-6	TNF- α	sTNFR2	IL-1ra
% Muscular	-0,371	-0,182	-0,221	-0,209	-0,462
Fuerza Máxima Prensión Manual	-0,632*	-0,362*	-0,406	-0,459	-0,102
Test Salto - SJ	-0,785*	-0,302	-0,246	-0,369	-0,167
Test Salto - CMJ	-0,736*	-0,357*	-0,296	-0,110	-0,254

Tabla III.19.: Coeficientes de correlación entre parámetros de condición muscular y biomarcadores inflamatorios

Coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre los parámetros de condición muscular: componente muscular, fuerza máxima de prensión manual, y test de salto: Squat Jump (SJ) y Countermovement Jump (CMJ); y biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), antagonista tipo 2 de los receptores solubles de TNF- α (sTNFR2), y antagonista de los receptores de interleuquina 1 (IL-1ra)

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza de asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

(*) Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

La variable inflamatoria que ha mostrado mejores correlaciones (estadísticamente significativas para $p < 0,05$) y con mayor fuerza asociativa, ha sido la PCRhs, objetivándose una asociación fuerte con la fuerza isométrica máxima de manos y el test de salto con contramovimiento, ambas en sentido negativo, esto es, que a mayores niveles de PCR, peores resultados de función muscular tanto de tren superior como de inferior. La correlación con el test de salto sin contramovimiento, ha sido semejante, pero de grado muy fuerte.

La otra variable inflamatoria que ha demostrado asociaciones significativas con los parámetros de condición muscular, ha sido la IL-6, con índices de correlación débiles e inversos tanto con la fuerza isométrica máxima de manos, como con la potencia de miembros inferiores mostrada por el test de salto con contramovimiento.

E. Correlaciones entre Parámetros de Condición Muscular y de Adiposidad

En la *Tabla III.20.* se muestran los coeficientes de correlación entre los parámetros de condición muscular: porcentaje (%) muscular, fuerza máxima de prensión manual, test de salto SJ y CMJ, y los indicadores de adiposidad: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC) e índice cintura-cadera (ICC).

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE PARÁMETROS DE CONDICIÓN MUSCULAR Y DE ADIPOSIDAD			
	% Graso	IMC Absoluto	ICC Absoluto
% Muscular	-0,604*	-0,394	0,231
Fuerza Máx. Prensión Manual	-0,159	-0,111	-0,260
Test Salto - SJ	-0,225	-0,449	0,121
Test Salto - CMJ	0,190	-0,515*	0,156

Tabla III.20.: Coeficientes de correlación entre parámetros de condición muscular y de adiposidad

Coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre los parámetros de condición muscular: componente muscular, fuerza máxima de prensión manual, y test de salto: Squat Jump (SJ), Countermovement Jump (CMJ); y los indicadores de adiposidad: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC) e índice cintura-cadera (ICC)

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza de asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

() Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)*

Los resultados muestran una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de intensidad asociativa fuerte y sentido inverso entre el % muscular y el % graso por una parte, y entre el test de salto con contramovimiento y el IMC por otra.

5.2.3.3. Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria y Actividad Física de la Vida Diaria (AFVD)

A. Estadística Descriptiva de Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria y AFVD, y sus Interrelaciones

La *Tabla III.21.*, muestra los datos estadísticos descriptivos correspondientes a los parámetros de condición cardiorrespiratoria: consumo máximo de oxígeno (VO2 max), frecuencia cardiaca (FC) basal, frecuencia cardiaca máxima, índice de respuesta cronotrópica (IRC) e índice de recuperación de la frecuencia cardiaca (IRFC):

PARÁMETROS DE CONDICIÓN CARDIORRESPIRATORIA					
Estadística Descriptiva					
	VO2 max (ml/kg/min)	FC basal (lpm)	FC max (lpm)	IRC ¹	IRFC ²
Media	31,64	66,72	170,75	97,02	13,16
N	31	31	31	31	31
Desv. Típica	4,86	10,55	11,57	10,61	3,81
Error Típico de la media	4,03	8,64	8,49	7,82	0,68
Mínimo	23,00	50	140	62,87	7
Máximo	41,00	90	200	119,02	20
Mediana	31,70	63	171	95,94	13,00

Tabla III.21.: Parámetros de condición cardiorrespiratoria. Estadística descriptiva

Media, número de sujetos (N), desviación típica, error típico de media, mínimo, máximo y mediana, de las variables: consumo máximo de oxígeno (VO2 max) medido en mililitros por kilogramo de peso por minuto (ml/kg/min), frecuencia cardiaca (FC) basal, frecuencia cardiaca máxima (FC max) ambas medidas en latidos por minuto (lpm), índice de respuesta cronotrópica (IRC) e índice de recuperación de la frecuencia cardiaca (IRFC)

(1) Índice de Respuesta Cronotrópica (IRC) expresado como la relación entre la frecuencia cardiaca de reserva real y la teórica ($IRC = (FC \text{ Max real} - FC \text{ Basal}) / (FC \text{ Max teórica} - FC \text{ Basal})$)

(2) Índice de Recuperación de la Frecuencia Cardiaca (IRFC) expresado como la disminución porcentual de la frecuencia cardiaca máxima alcanzada durante la prueba de esfuerzo

En la *Figura III.10.* se muestra la distribución porcentual de los sujetos de estudio, categorizada en dos grupos, según el nivel de actividad física de la vida diaria, que se ha estimado a través del Cuestionario Internacional de Actividad Física (*IPA-Q*), en su versión corta. Aunque dicho cuestionario establece 3 niveles de actividad física: categoría 1 o baja, categoría 2 o moderada y categoría 3 o alta, en el protocolo de este estudio solamente han sido incluidos sujetos que han reunido criterios para ser clasificados en la categoría 1 o baja e individuos que aún reuniendo criterios para su clasificación en la categoría 2, acumulaban un periodo de sedestación mínimo diario de 14 horas, quedando excluidos por lo tanto del estudio, los sujetos más activos, con criterios para el grupo 3.

El valor medio de la actividad física semanal de cada uno de los grupos categorizados, cuantificado en unidades metabólicas por minuto en 1 semana (MET-min/sem), se muestra en la tabla de datos de la misma figura, bajo cada una de las categorías indicadas en el eje de abscisas. La actividad semanal se ha calculado, según indica la metodología del cuestionario *IPA-Q*, como la suma de cuatro componentes de actividad física diarios, acumulados a lo largo de la semana: actividad física en el trabajo, actividad física del transporte al/del trabajo, actividad física doméstica y actividad física de tiempo libre. En esta investigación, la actividad física derivada de los dos primeros componentes, dado el sector profesional al que pertenecen los sujetos del estudio (transporte público-servicio del taxi), se ha igualado a cero en todos los casos, siendo la suma computada para cada sujeto, la correspondiente a los dos últimos grupos de actividades.

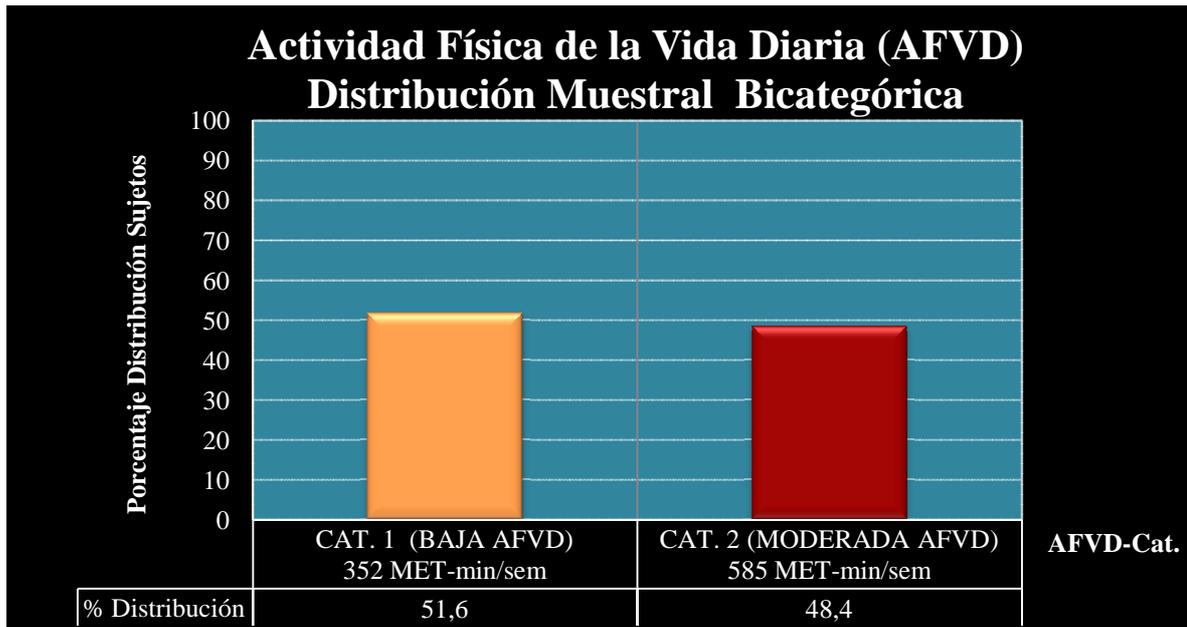


Figura III.10.: Actividad física de la vida diaria. Distribución muestral bicategorica. Distribución porcentual de los sujetos de la muestra, según 2 categorías de actividad física de la vida diaria (AFVD). El valor medio de la actividad física semanal de cada uno de los grupos que se muestra bajo la categoría correspondiente, en el eje de abscisas, ha sido cuantificado en unidades metabólicas por minuto en 1 semana (MET-min/sem), según indica el cuestionario IPA-Q, a partir del cual se ha estimado (Craig et al., 2003)

En la *Tabla III.11.* se representa la distribución porcentual de la muestra, según 4 categorías establecidas en base al consumo máximo de oxígeno determinado de manera directa, a través de test ergoespirométrico maximal (VO_{2max}). Los rangos intercuartiles han sido especificados en la primera línea bajo el eje de abscisas.

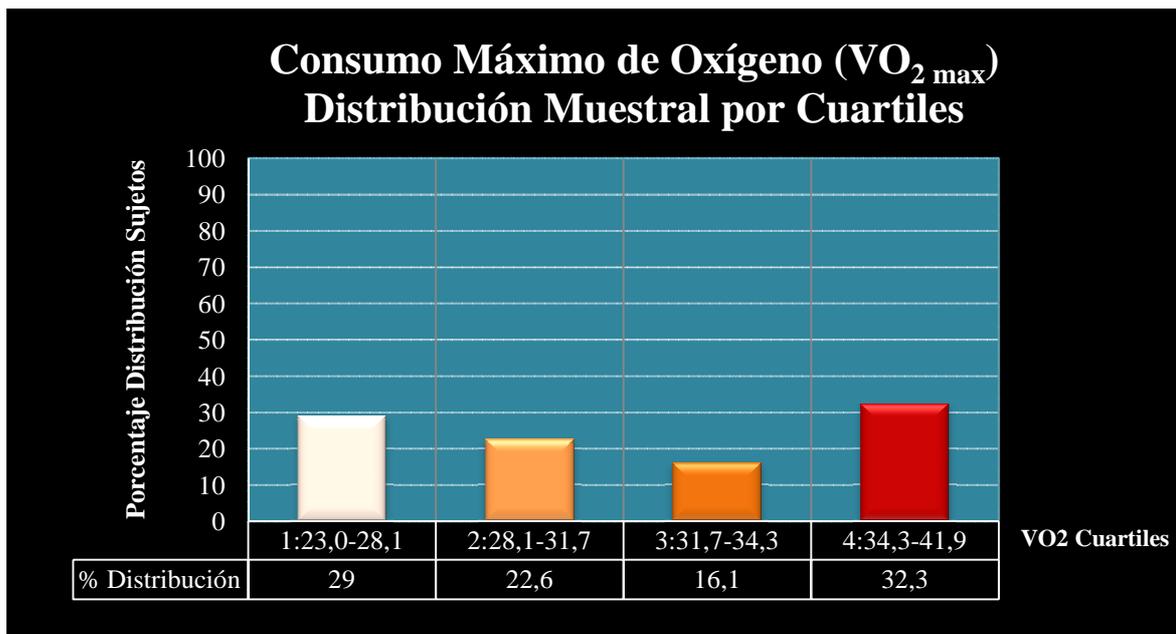


Figura III.11.: Consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}). Distribución muestral por cuartiles. Distribución porcentual de los sujetos de la muestra, según 4 categorías de índice de consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) medido en mililitros por kilogramo de peso por minuto (ml/kg/min), con rangos intercuartiles especificados en primera línea bajo el eje de abscisas

En la *Tabla III.22.* se muestran los coeficientes de correlación de *Pearson* o *Spearman*, según los resultados del test de *Kolmogorov Smirnov* y/o *Shapiro-Wilk* de ajuste a distribuciones, entre los parámetros de condición cardiorrespiratoria: consumo máximo de oxígeno (VO2max) e índice de recuperación de la frecuencia cardiaca (IRFC), y actividad física de la vida diaria (AFVD). Los cálculos se han efectuado sobre las variables VO2 y AFVD no categorizadas, es decir, a partir de sus valores numéricos absolutos

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE PARÁMETROS DE CONDICIÓN CARDIORRESPIRATORIA Y ACTIVIDAD FÍSICA DE LA VIDA DIARIA			
	VO2 max	IRFC	AFVD
VO2 max	1	0,946*	0,939*
IRFC	0,946*	1	0,874*
AFVD	0,939*	0,874*	1

Tabla III.22.: Coeficientes de correlación entre parámetros de condición cardiorrespiratoria y actividad física de la vida diaria

Coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre las variables: consumo máximo de oxígeno (VO2max) e índice de recuperación de la frecuencia cardiaca (IRFC), y la actividad física de la vida diaria (AFVD).

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza de asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

(*) Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Los resultados del análisis correlacional, han mostrado asociaciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre todos los parámetros evaluados, con un grado de intensidad muy fuerte, y un sentido de relación positivo, indicando que los mayores niveles de VO2max se corresponden con los más altos de IRFC y también más elevados de AFVD.

B. Correlaciones entre Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Parámetros Clásicos de RCV-ECNT

En la *Tabla III.23.* han sido expuestos los coeficientes de correlación de *Pearson* o *Spearman*, según los resultados del test de normalidad, entre los parámetros: consumo máximo de oxígeno (VO2max), índice de recuperación de la frecuencia cardiaca (IRFC), y la actividad física de la vida diaria (AFVD) por una parte, y los parámetros clásicos relacionados con el riesgo cardiovascular: riesgo coronario calculado por el método de *Framingham-REGICOR*, colesterol total (Chol.Tot), de alta densidad (c-HDL), de baja densidad (c-LDL), triglicéridos, glucosa, y presión arterial (PA) sistólica y diastólica.

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE PARÁMETROS DE CONDICIÓN CARDIORRESPIRATORIA-AFVD Y DE RCV CLÁSICOS								
	Framingham REGICOR	Chol.Tot.	c-HDL	c-LDL	Triglicér.	Glucosa	PA sistólica	PA diastólica
VO2 max	-0,715*	-0,197	0,129	-0,222	-0,705*	-0,041	-0,510	-0,622
IRFC	-0,774*	0,211	0,134	-0,122	-0,214	-0,009	-0,646	-0,441
AFVD	-0,538*	-0,066	0,203	-0,201	-0,768*	-0,072	-0,539	-0,357

Tabla III.23.: Coeficientes de correlación entre parámetros de condición cardiorrespiratoria-AFVD y de RCV clásicos

Coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre los parámetros: consumo máximo de oxígeno (VO2max), índice de recuperación de la frecuencia cardiaca (IRFC), y actividad física de la vida diaria (AFVD), y los parámetros clásicos relacionados con el riesgo cardiovascular: riesgo coronario calculado por el método de Framingham-REGICOR, colesterol total (Chol.Tot), de alta densidad (c-HDL), de baja densidad (c-LDL), triglicéridos, glucosa, presión arterial (PA) sistólica y diastólica

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

Los resultados muestran asociaciones significativas ($p < 0,05$) entre la estimación del riesgo coronario por el clásico método de *Framingham* calibrado para la población española, y los parámetros VO2 max, IRFC y AFVD, con un grado de asociación fuerte, muy fuerte y fuerte respectivamente, estableciendo un sentido correlacional inverso con las tres variables, que indica que los más elevados niveles de estos parámetros

cardiorrespiratorios y de realización de actividad física, se corresponden con un menor riesgo de enfermar por patologías coronarias.

También se ha hallado una asociación significativa ($p < 0,05$), fuerte e inversa entre el VO2 max y los niveles de triglicéridos y de similares características pero próxima al nivel de significación ($0,05 > p > 0,1$) entre el VO2 max y la presión arterial diastólica.

El IRFC también se ha relacionado de forma inversa, con grado de asociación débil, y mismo nivel de significación que el anterior, con la presión arterial diastólica. Finalmente, la AFVD ha mostrado una asociación muy fuerte, significativa e inversa con las concentraciones de triglicéridos, y de carácter fuerte, y negativa para $p < 0,1$ con los valores de presión arterial sistólica.

C. Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios

C.1. Estadística Descriptiva y de Contraste, de Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios

En la *Tabla III.24*. se exponen los datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) de los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), categorizados en cuatro grupos de consumo máximo de oxígeno (VO2max), según rangos intercuartiles especificados en la llamada (2) de la tabla.

El nivel de significación del contraste de hipótesis aplicado para evaluar las diferencias observadas entre las medias de cada biomarcador sanguíneo categorizado a partir del VO2max como variable de agrupación, se muestra en la última columna. El valor p reseñado, es el proporcionado por el test de contraste correspondiente a cada par de variables específicas comparadas, según siguiente algoritmo metodológico:

- Tras haber sometido a las variables al test de bondad de ajuste a distribuciones de *Kolmogorov-Smirnov* y/o *Shapiro-Wilk*, para determinar su carácter normal o no, a las variables paramétricas se les ha aplicado el test estadístico de *Levene* para comprobar la homogeneidad de sus varianzas:
- Si el test de *Levene* ha indicado la igualdad de varianzas ($p > 0,05$), se ha aplicado el test *ANOVA* de un factor categorizado en 4 grupos según el *VO2max* (variable independiente) para comparar las medias de los biomarcadores inflamatorios (variables dependientes) distribuidas según los niveles del factor, correspondiendo en este caso el valor p , al nivel de significación determinado por *ANOVA*, que se ha considerado significativo cuando se ha situado por debajo de 0,05.
 - Si no se ha podido asumir la igualdad de varianzas ($p < 0,05$), y por lo tanto, no ha sido posible aplicar el test de *ANOVA* por criterios de dispersión, se ha utilizado como alternativa, el test de *Welch-Brown Forsythe* para la robustez de igualdad de medias, correspondiendo el valor p al nivel de significación indicado por este test, que se ha considerado igualmente significativo, cuando se ha situado por debajo de 0,05.
 - Si habiendo aplicado el test de contraste para evaluar las diferencias entre las medias comparadas, se ha rechazado la hipótesis nula de que todas las medias son iguales, con el objetivo de diferenciar qué medias concretas difieren de qué otras, se han aplicado los contrastes múltiples *post hoc*: asumiendo varianzas iguales se ha utilizado el test de *Bonferroni* y no asumiéndolas, se ha empleado el test de *Dunnnett*. En el caso de estar indicada la aplicación de pruebas *post hoc*, por evidenciarse diferencias significativas entre las medias comparadas, bajo el valor de p mostrado en la tabla, se ha reseñado entre paréntesis, cuales son los grupos entre los que se han hallado las diferencias, y con qué nivel de significación p proporcionado por los test *post hoc*. La ausencia de otras filas de datos bajo el valor de p , de la última columna, traduce la no aplicación de dichas pruebas.

- Finalmente, para variables no paramétricas, según el test inicial de normalidad de variables, p corresponde al nivel de significación proporcionado por la prueba de *Kruskal Wallis* aplicada.

BIOMARCADORES INFLAMATORIOS POR CATEGORÍAS DE CONSUMO MÁXIMO DE OXÍGENO (VO ₂ max) Estadística Descriptiva y de Contraste						
Biomarcadores ¹ Inflamatorios	Cuartiles VO ₂ max ²	N	Media	Desviación típica	Error típico	Significación p^3
PCR (mg/L)	1	9	4,0215	2,1004	0,7001	0,023* (dif grupos 1 y 4 para $p=0,015$)
	2	7	3,0128	1,3576	0,6987	
	3	5	2,5744	1,5625	0,6987	
	4	10	1,5807	1,1674	0,5131	
IL-6 (pg/ml)	1	9	13,2628	15,2072	5,7477	0,028* (dif grupos 1 y 4 para $p=0,020$)
	2	7	4,2864	3,2943	1,098	
	3	5	3,4157	3,9549	1,2506	
	4	10	2,9123	1,8254	0,8163	
TNF (pg/ml)	1	9	22,8763	12,6917	4,2305	0,259
	2	7	20,6419	9,1332	3,0339	
	3	5	16,8313	8,0272	2,9182	
	4	10	12,0449	6,5254	2,8881	
sr2-TNF (pg/ml)	1	9	2831,9876	520,9978	164,7539	0,489
	2	7	2614,9159	269,4579	120,5052	
	3	5	2593,9266	610,4616	230,7327	
	4	10	2390,5356	439,1628	146,3876	
IL-1ra (pg/ml)	1	9	187,0047	50,7709	16,0552	0,952
	2	7	177,1308	26,3769	9,9695	
	3	5	183,4545	27,1540	12,1436	
	4	10	175,2839	16,1407	5,3802	

Tabla III.24.: Biomarcadores inflamatorios por categorías de consumo máximo de oxígeno (VO₂max). Estadística descriptiva y de contraste

Se reflejan datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) para las concentraciones sanguíneas de cada una de las variables especificadas en la primera columna, y categorizadas según el consumo máximo de oxígeno (VO₂max). La última columna corresponde a la estadística de contraste para comparar las diferencias entre los niveles medios grupales de biomarcadores inflamatorios utilizando como variable de agrupación el VO₂max.

(1) Unidades de medida de las variables: proteína C reactiva (PCR) en miligramos por litro (mg/L), e interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), y receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) en picogramos por mililitro (pg/mL),

(2) Categorías de VO₂max referido a mililitros por kilogramo de peso por minuto (ml/kg/min): 1:23,0-28,1; 2:28,1-31,7; 3:31,7-34,3; 4:34,3-41,9

(3) p corresponde al nivel de significación que indica la prueba de contraste aplicada, diferente según algoritmo metodológico explicado en párrafos previos a la tabla, habiéndose considerado estadísticamente significativo el valor $p < 0,05$ (*). Bajos los valores p significativos, indicativos de la existencia de diferencias de medias intergrupos, se ha indicado entre paréntesis, los grupos entre los que se han identificado las diferencias, y con qué nivel de significación según las pruebas post hoc.

La estadística de contraste ha evidenciado diferencias significativas ($p < 0,05$) en las concentraciones medias intergrupos de los biomarcadores sanguíneos PCR e IL-6. Las pruebas *post hoc* han indicado que las diferencias se han establecido entre los cuartiles de consumo máximo de oxígeno primero y último, para ambas variables, indicando que las concentraciones medias de cada uno de estos biomarcadores para los grupos de menor capacidad aeróbica son estadísticamente diferentes y superiores, a las de los grupos con mayor capacidad aeróbica. Aunque para el resto de las variables, los resultados no se han mostrado estadísticamente significativos, el sentido de los resultados ha sido semejante en líneas generales, observándose que los niveles de biomarcadores inflamatorios, van experimentando descensos de acuerdo con el progreso del cuartil hacia valores más elevados del consumo máximo de oxígeno. Todo ello queda reflejado en la *Figura III.12.* que se representa a continuación.

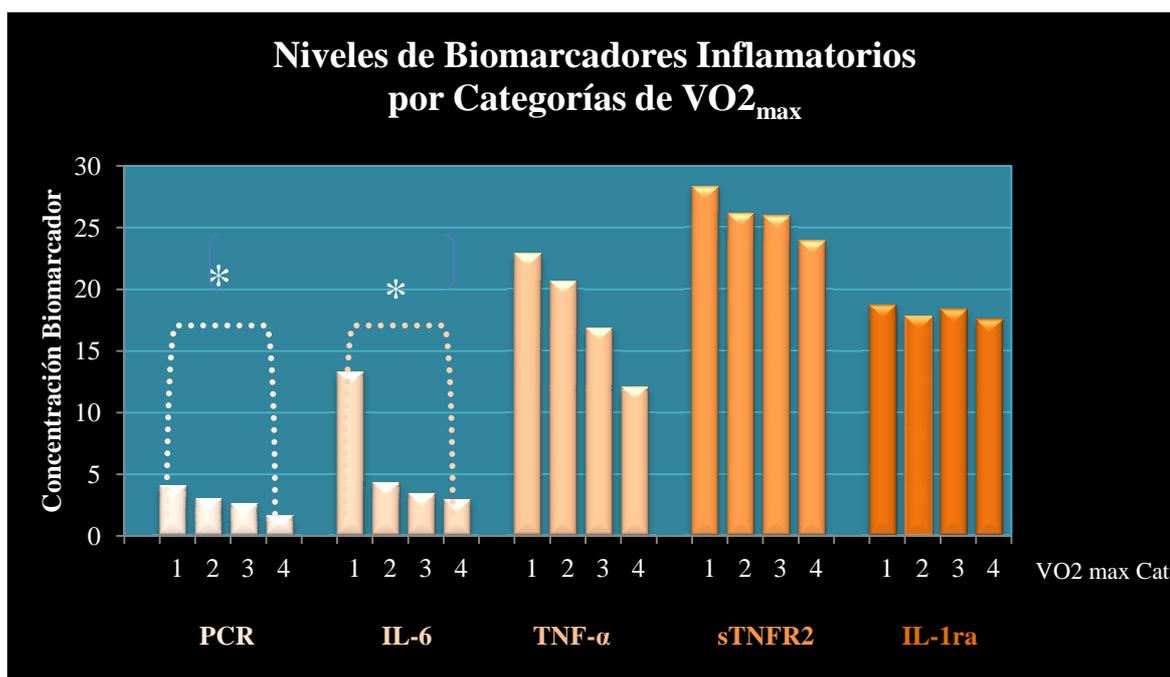


Figura III.12.: Niveles de biomarcadores inflamatorios por categorías de VO₂max. Concentraciones de los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR) en miligramos por litro (mg/L), e interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), en picogramos por mililitro (pg/mL), según cuatro categorías de consumo máximo de oxígeno (VO₂max) con rangos intercuartil referidos a mililitros por kilogramo de peso por minuto (ml/kg/min): 1:23,0-28,1; 2:28,1-31,7; 3:31,7-34,3; 4:34,3-41,9. Con línea punteada y (*) superior, se ha indicado entre qué grupos para una misma variable, se han detectado las diferencias significativas ($p < 0,05$). Puesto que el objetivo de esta representación es evaluar de manera gráfica, las tendencias de las distribuciones, y no su valor numérico exacto, que ya ha sido expuesto en la Tabla III. 24, las concentraciones de cada categoría han sido escaladas para los parámetros: PCR $\times 10$, sTNFR $\times 10^{-2}$ y IL-1ra $\times 10^{-2}$, con el objetivo de posibilitar su representación en el eje de ordenadas, dadas las grandes diferencias entre las magnitudes de sus niveles habituales.

En la *Tabla III.25*. se muestran los datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) de los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), categorizados en dos grupos por actividad física de la vida diaria (AFVD): baja y moderada, con características indicadas en la llamada (2) de la misma tabla. La AFVD se ha evaluado y cuantificado a través del Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPA-Q) (Craig *et al.*, 2003)

El nivel de significación del test de hipótesis aplicado para evaluar las diferencias observadas entre las medias de cada biomarcador sanguíneo categorizado a partir de la AFVD como variable de agrupación, se muestra en la última columna de la tabla. El valor p corresponde al nivel de significación proporcionado por la prueba de contraste aplicada, diferente según el carácter de la variable, para lo cual, se ha seguido el siguiente algoritmo metodológico:

- Para variables paramétricas (tras la aplicación del test de bondad de ajuste a distribuciones de *Kolmogorov-Smirnov* y/o *Shapiro-Wilk* para determinar su carácter normal o no), después determinar la homogeneidad de varianzas mediante el estadístico de *Levene*, se ha aplicado el test de la T de *Student* para datos independientes, con el objetivo de comparar las medias de los biomarcadores inflamatorios (variables dependientes) distribuidas según las dos categorías de AFVD (variable independiente), siendo p el nivel de significación determinado por el test referido, según correspondiese a varianzas iguales o diferentes, en base a los resultados de la prueba de *Levene* previa.
- Para variables no paramétricas, p corresponde al test de *Mann-Whitney* realizado para el contraste de medias.

BIOMARCADORES INFLAMATORIOS POR CATEGORÍAS DE AFVD Estadística Descriptiva y de Contraste						
Biomarcador ¹ Inflamatorio	Categorías AFVD ²	N	Media	Desviación Típica	Error Típico de la Media	Significación p ³
PCR (mg/L)	1	16	3,5802	1,8322	0,458069	0,006*
	2	15	1,9119	1,3449	0,347252	
IL-6 (pg/ml)	1	16	8,2135	10,9289	0,73224	0,014*
	2	15	3,2479	3,3268	0,85899	
TNF (pg/ml)	1	16	21,6195	10,6298	2,65747	0,082*
	2	15	15,2358	8,4406	2,17937	
sr2-TNF (pg/ml)	1	16	2734,8848	510,5978	127,64945	0,299
	2	15	2524,9993	452,1558	116,74614	
IL-1ra (pg/ml)	1	16	176,0919	20,4484	5,11210	0,770
	2	15	184,4880	43,2720	11,17280	

Tabla III.25.: Biomarcadores inflamatorios por categorías de AFVD. Estadística descriptiva y de contraste

Se reflejan datos de *estadística descriptiva* (media, desviación típica y error típico de la media) para las concentraciones sanguíneas de cada una de las variables especificadas en la primera columna, y categorizadas según la actividad física de la vida diaria (AFVD). La última columna corresponde a la *estadística de contraste* para comparar las diferencias entre los niveles de biomarcadores inflamatorios utilizando como variable de agrupación la AFVD

(1) Unidades de medida de las variables: proteína C reactiva (PCR) en miligramos por litro (mg/L), e interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2 (pg/mL) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra) en picogramos por mililitro

(2) Categorías de AFVD nominales, adjudicando también valor numérico, correspondiente a las cifras medias por grupo de actividad física expresada en unidades metabólicas referidas al consumo máximo de oxígeno por minuto por semana (MET-min/sem): 1 o baja: 352 MET-min/sem; 2 o moderada: 585 MET-min/sem

(3) p corresponde al nivel de significación que indica la prueba de contraste aplicada, diferente según algoritmo metodológico explicado en párrafos anteriores a esta tabla, considerándose estadísticamente significativos los valores de p 0,05 (*), indicando la llamada (*) que se encuentra el límite de la significación estadística

Los resultados muestran la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) entre las concentraciones medias de los grupos en los que se han categorizado las variables PCR e IL-6, con un sentido relacional inverso, indicando con ello que, los mayores niveles de biomarcadores inflamatorios se observan en los grupos de menor actividad física. Los resultados para el TNF- α son semejantes, pero con un valor de p próximo al nivel de significación ($0,05 > p < 0,1$). En lo que respecta al resto de las variables categorizadas, el sentido de los resultados es muy similar en líneas generales, aunque la estadística de contraste no haya evidenciado diferencias significativas. La representación gráfica de estos datos, queda expuesta en la *Figura III.13*.

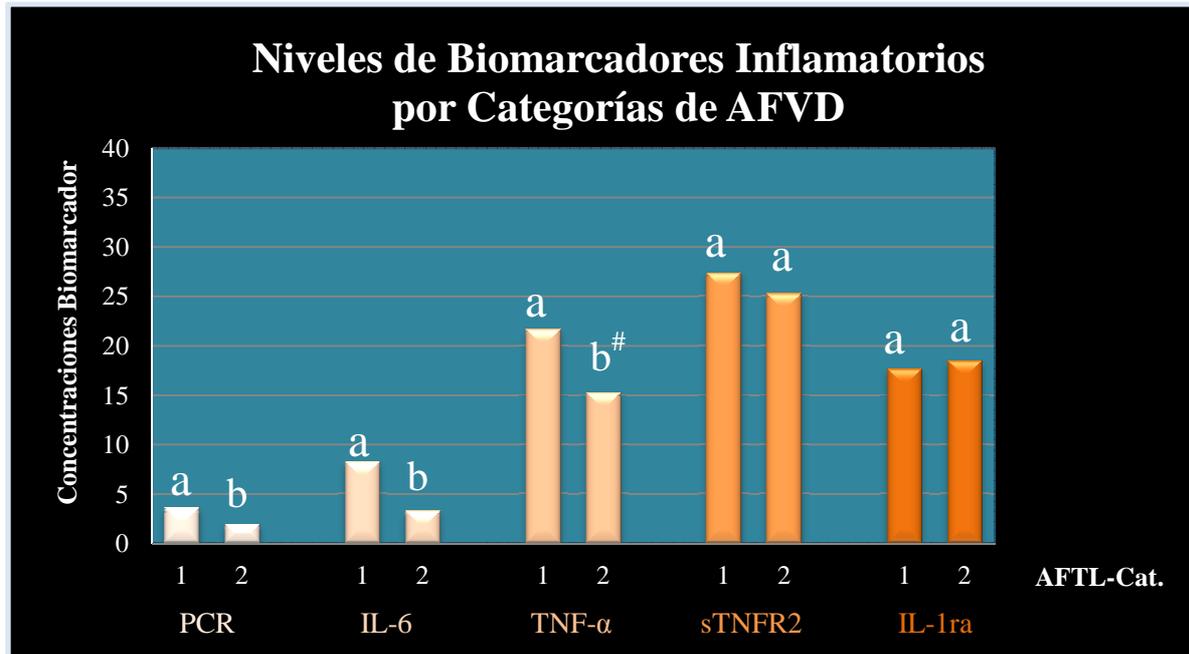


Figura III.13.: Niveles de biomarcadores inflamatorios por categorías de AFVD. Concentraciones de los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR) en miligramos por litro (mg/L), e interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), en picogramos por mililitro (pg/mL), según dos categorías de actividad física de la vida diaria (AFVD): baja y moderada, con características numéricas indicadas en llamada (2) de la Tabla III.25. Las letras no coincidentes para cada biomarcador inflamatorio, situadas sobre las barras, indican la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los dos grupos categorizados por la AFVD para esa variable inflamatoria, y las coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas entre los grupos, para la variable correspondiente. (#) indica diferencias próximas al nivel de significación ($0,05 \geq p < 0,1$). Puesto que el objetivo de esta representación es evaluar de manera gráfica, las tendencias de las distribuciones, y no su valor numérico exacto, que ya ha sido expuesto en la Tabla III. 25, las concentraciones de cada categoría han sido escaladas para los parámetros: PCR $\times 10$, sTNFR $\times 10^{-2}$ y IL-1ra $\times 10^{-2}$, con el objetivo de posibilitar su representación en el eje de ordenadas, dadas las grandes diferencias entre las magnitudes de sus niveles habituales.

C.2. Correlaciones entre Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios

En la Tabla III.26. se indican los coeficientes de correlación de *Pearson* o *Spearman*, según la distribución normal o no de las variables a estudiar, respectivamente, entre los parámetros de condición cardiorrespiratoria: consumo máximo de oxígeno (VO₂max) e índice de recuperación de la frecuencia cardíaca (IRFC), y actividad física de la vida diaria (AFVD) de una parte, y de otra, los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra).

Los cálculos se han efectuado considerando las variables VO2 y AFVD no categorizadas, es decir, a partir de sus valores numéricos absolutos.

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE CONDICIÓN CARDIORRESPIRATORIA-AFVD Y BIOMARCADORES INFLAMATORIOS					
	PCRhs	IL-6	TNF- α	sTNFR2	IL-1ra
VO2max	-0,721*	-0,506*	-0,332	-0,266	0,170
IRFC	-0,713*	-0,334	-0,504*	-0,390	-0,110
AFVD	-0,642*	-0,243*	-0,439	-0,424	-0,127

Tabla III.26.: Coeficientes de correlación entre condición cardiorrespiratoria-AFVD y biomarcadores inflamatorios

Coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre los parámetros: consumo máximo de oxígeno (VO2max), índice de recuperación de la frecuencia cardiaca (IRFC), y actividad física de la vida diaria (AFVD), con los biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) y antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra).

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza de asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

(*) Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

(*) Próximo al nivel de significación estadística ($0,05 \geq p < 0,1$)

Los coeficientes de correlación que se han mostrado estadísticamente significativos ($p < 0,05$), se han establecido entre las siguientes variables: PCR con VO2max, IRFC y AFVD, con un grado de asociación fuerte y un sentido inverso, que se traduce en que los mayores niveles de PCR se asocian a peores perfiles cardiorrespiratorios (menor consumo máximo de oxígeno y más pobre frecuencia cardiaca de recuperación), así como a una menor práctica de actividad física diaria.

Asimismo, la IL-6 ha evidenciado una asociación significativa, de intensidad fuerte, y sentido inverso con el VO2max, y una tendencia semejante, pero de menor fuerza asociativa para $p < 0,1$ con el parámetro actividad física de la vida diaria. El análisis interpretativo es análogo a la PCR.

El TNF- α ha mostrado por su parte, una asociación significativa para $p < 0,05$, fuerte y de sentido inverso, con el IRFC, indicando que las mayores concentraciones de la variable inflamatoria, se correlacionan con la peor respuesta cronotrópica, es decir, con una recuperación de la frecuencia cardíaca tras el esfuerzo, más lenta.

El resto de los biomarcadores inflamatorios, también se han asociado en un sentido inverso a los parámetros cardiorrespiratorios y nivel de actividad física, pero no se ha podido demostrar la significación estadística de las correlaciones.

D. Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y de Adiposidad

D.1. Estadística Descriptiva y de Contraste, de Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y de Adiposidad

En la *Tabla III.26*. se muestran los datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) de los indicadores de adiposidad: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC), e índice de cintura cadera (ICC), categorizados en cuatro grupos por consumo máximo de oxígeno (VO₂max), según rangos intercuartiles especificados en la llamada (2) de la tabla.

El nivel de significación del contraste de hipótesis aplicado para evaluar las diferencias observadas entre las medias de cada biomarcador sanguíneo categorizado a partir del VO₂max como variable de agrupación, se muestra en la última columna. El valor p , es el proporcionado por el test de contraste correspondiente a cada par de variables específicas comparadas, según el siguiente algoritmo metodológico:

- A las variables paramétricas (tras haber aplicado el test de *Kolmogorov Smirnov* y/o *Shapiro-Wilk* para evaluar su distribución normal o no) se les ha aplicado el test estadístico de *Levene* para comprobar la homogeneidad de sus varianzas:

- Si el test de *Levene* ha indicado la igualdad de varianzas ($p > 0,05$), se ha aplicado el test *ANOVA* de un factor categorizado en 4 grupos según el $VO_2\text{max}$ (variable independiente) para comparar las medias de los biomarcadores inflamatorios (variables dependientes) distribuidas según los niveles del factor, correspondiendo en este caso el valor p , al nivel de significación determinado por *ANOVA*, que se ha considerado significativo cuando se ha situado por debajo de 0,05.
 - Si no se ha podido asumir la igualdad de varianzas ($p < 0,05$), y por lo tanto, no ha sido posible aplicar el test de *ANOVA* por criterios de dispersión, se ha utilizado como alternativa, el test de *Welch-Brown Forsythe* para la robustez de igualdad de medias, correspondiendo el valor p al nivel de significación indicado por este test, que se ha considerado igualmente significativo, cuando se ha situado por debajo de 0,05.
 - Puesto que este caso no se ha podido rechazar la hipótesis nula de igualdad entre las muestras, al haber mostrado p valores $> 0,05$, no se han aplicado contrastes múltiples *pos hoc*.
- Para variables no paramétricas, p corresponde al nivel de significación proporcionado por la prueba de *Kruskal Wallis* aplicada.

PARÁMETROS DE ADIPOSIDAD POR CUARTILES DE CONSUMO MÁXIMO DE OXÍGENO (VO ₂ max) Estadística Descriptiva y de Contraste						
Parámetros ¹ De Adiposidad	Cuartiles VO ₂ ²	N	Media	Desviación típica	Error típico	Significación p ³
% Graso	1	9	18,2489	4,4830	1,4943	0,456
	2	7	15,9000	2,0486	0,7743	
	3	5	17,1060	1,9590	0,8761	
	4	10	16,5970	2,1527	0,6807	
IMC Absoluto	1	9	31,420	2,0801	0,9303	0,534
	2	7	29,578	4,2358	1,4119	
	3	5	29,314	4,6348	1,7518	
	4	10	27,990	4,6789	1,4796	
ICC Absoluto	1	9	0,9833	0,0500	0,0166	0,175
	2	7	0,9486	0,0667	0,0252	
	3	5	1,0180	0,0327	0,0146	
	4	10	0,9590	0,0633	0,0200	

Tabla III.27.: Parámetros de adiposidad por cuartiles de consumo máximo de oxígeno. Estadística descriptiva y de contraste

Se reflejan datos de *estadística descriptiva* (media, desviación típica y error típico de la media) de cada una de las variables de adiposidad especificadas en la primera columna, y categorizadas en cuatro grupos según el consumo máximo de oxígeno (VO₂max). La última columna corresponde a la *estadística de contraste* para comparar las diferencias entre los niveles grupales de biomarcadores inflamatorios utilizando como variable de agrupación el VO₂max.

(1) Unidades de medida de las variables: componente graso en términos porcentuales %, índice de masa corporal (IMC)=peso corporal kilogramos/(talla en metros)², índice cintura cadera (ICC)= perímetro de cintura /perímetro de cadera en centímetros

(2) Categorías de VO₂max referido a mililitros por kilogramo de peso por minuto (ml/kg/min): 1:23,0-28,1; 2:28,1-31,7; 3:31,7-34,3; 4:34,3-41,9

(3) p corresponde al nivel de significación que indica la prueba de contraste aplicada, diferente según algoritmo metodológico explicado en párrafos anteriores a la tabla, habiéndose considerado estadísticamente significativo el valor $p < 0,05$

Los resultados de los test de hipótesis correspondientes, no han evidenciado diferencias significativas en las comparaciones intergrupos para cada indicador de adiposidad, sin embargo, se observa una tendencia inversa entre ambos grupos de parámetros; es decir, que los grupos más bajos en consumo máximo de oxígeno muestran niveles más elevados de indicadores de adiposidad, respecto a los últimos grupos con un perfil adiposo más favorable, esto es, inferior. Esta observación, queda representada en la Figura III.14.

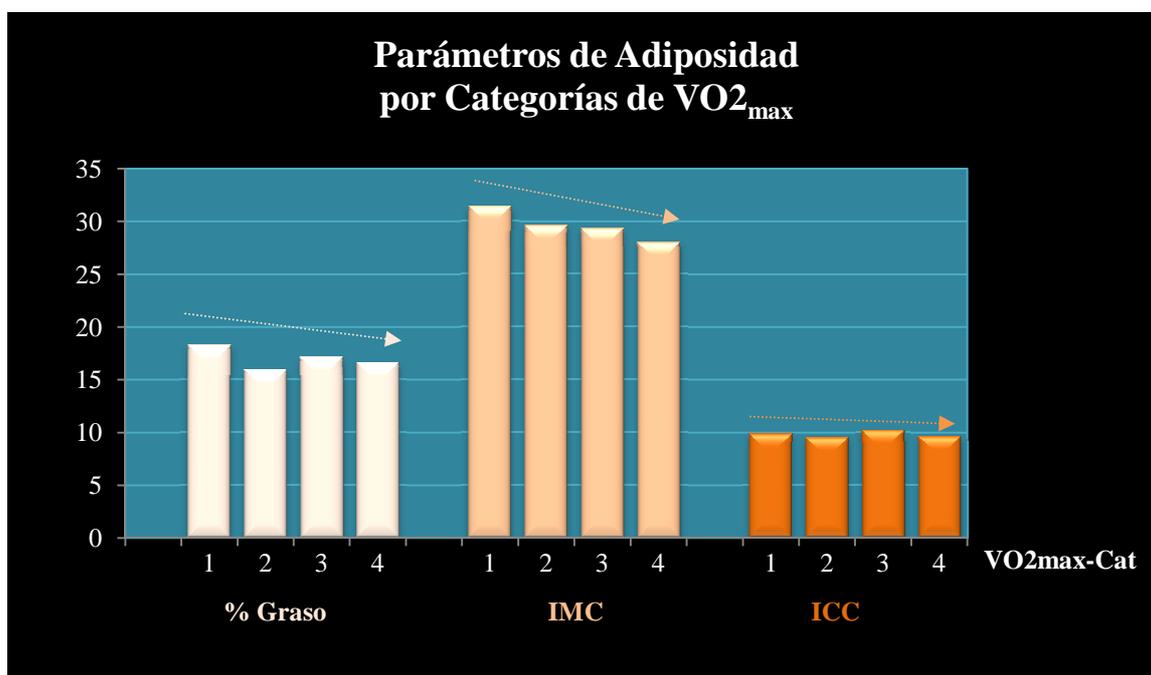


Figura III.14.: Parámetros de adiposidad por categorías de VO₂_{max}. Niveles de indicadores de adiposidad: componente graso en términos porcentuales %, índice de masa corporal (IMC)=peso corporal kilogramos/(talla en metros)², índice cintura cadera (ICC)= (perímetro de cintura /perímetro de cadera en centímetros)x10 (el ICC se ha escalado a x10 con el objetivo de posibilitar su representación en el eje de ordenadas, dadas las diferencias entre las magnitudes de los niveles de parámetros grasos determinados). Estos indicadores han sido categorizados en cuatro grupos en base al consumo máximo de oxígeno (VO₂_{max}), con los siguientes rangos referidos a mililitros por kilogramo de peso por minuto (ml/kg/min): 1:23,0-28,1; 2:28,1-31,7; 3:31,7-34,3; 4:34,3-41,9. No se han indicado gráficamente marcadores de significación estadística, por no haberse podido rechazar la hipótesis nula de igualdad de muestras en la diferencia de las medias. Las flechas de trazo punteado situadas sobre los bloques grupales, resaltan la tendencia de las medias.

En la Tabla III.28. se muestran los datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) de los indicadores de adiposidad: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC), e índice de cintura cadera (ICC), categorizados en dos grupos por nivel de actividad física diaria según criterios especificados en la llamada (2) de la tabla.

El resultado del contraste de hipótesis aplicado para evaluar las diferencias observadas entre las medias de cada biomarcador sanguíneo categorizado a partir de la AFVD como variable de agrupación, se muestra en la última columna de la tabla. El valor *p* corresponde al nivel de significación proporcionado por la prueba de contraste aplicada, de acuerdo con el siguiente algoritmo metodológico:

- Para variables paramétricas, tras determinar la homogeneidad de varianzas mediante el estadístico de *Levene*, se ha aplicado el test de la T de *Student* o *Welch* para datos independientes, con el objetivo de comparar las medias de los parámetros de adiposidad (variables dependientes) distribuidas según las dos categorías de AFVD (variable independiente), siendo *p* el nivel de significación determinado por el test referido, según correspondiese a varianzas iguales o diferentes, en base a los resultados de la prueba de *Levene* previa.
- Para variables no paramétricas, *p* corresponde al test de *Mann-Whitney* realizado para el contraste de medias.

INDICADORES DE ADIPOSIDAD POR CATEGORÍAS DE AFVD						
Estadística Descriptiva y de Contraste						
Biomarcador ¹ Inflamatorio	Categorías AFVD ²	N	Media	Desviación Típica	Error Típico de la Media	Significación p ³
% Graso	1	16	17,2213	3,7209	0,9302	0,419
	2	15	16,7667	2,0340	0,5251	
IMC Absoluto	1	16	29,4630	4,2638	1,0650	0,401
	2	15	29,133	4,2557	1,0988	
ICC Absoluto	1	16	1,0100	0,0312	0,0110	0,335
	2	15	0,9600	0,0550	0,0210	

Tabla III.28.: Indicadores de adiposidad por categorías de AFVD. Estadística descriptiva y de contraste

Se reflejan datos de *estadística descriptiva* (media, desviación típica y error típico de la media) de cada una de las variables de adiposidad especificadas en la primera columna, y categorizadas según la actividad física de la vida diaria (AFVD). La última columna corresponde a la *estadística de contraste* para comparar las diferencias entre los valores medios grupales de indicadores de adiposidad utilizando como variable de agrupación la AFVD

(1) Unidades de medida de las variables: componente graso en términos porcentuales %, índice de masa corporal (IMC)=peso corporal kilogramos/(talla en metros)², índice cintura cadera (ICC)= perímetro de cintura /perímetro de cadera en centímetros

(2) Categorías de AFVD nominales, adjudicando también valor numérico, correspondiente a las cifras medias por grupo de actividad física expresada en unidades metabólicas referidas al consumo máximo de oxígeno por minuto por semana (MET-min/sem): 1 o baja: 352 MET-min/sem; 2 o moderada: 585 MET-min/sem

(3) *p* corresponde al nivel de significación que indica la prueba de contraste aplicada, diferente según algoritmo metodológico explicado en párrafos anteriores a esta tabla, considerándose estadísticamente significativos los valores de *p* 0,05

Los valores de significación $p > 0,05$, indican que no podemos rechazar la hipótesis nula de igualdad de muestras. No obstante, de manera análoga a lo descrito en la anterior tabla, utilizando el consumo máximo de oxígeno como variable de agrupación, a pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas, se observa que los grupos de baja menor actividad física, poseen niveles más elevados de parámetros de adiposidad, es decir, que manifiestan un perfil adipocitario más desfavorable que los sujetos del grupo más activo. Todo ello queda representado a través de la *Figura III.15*.

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE CONDICIÓN CARDIORRESPIRATORIA-AFVD Y PARÁMETROS DE ADIPOSIDAD			
	% Graso	IMC Absoluto	ICC Absoluto
VO2 Máximo	-0,442	-0,336	-0,157
IRFC	-0,106	0,004	-0,124
AFVD	-0,289	-0,228	-0,121

Tabla III.29.: Coeficientes de correlación entre condición cardiorrespiratoria-AFVD y parámetros de adiposidad

Coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) entre los parámetros: consumo máximo de oxígeno (VO2max), índice de recuperación de la frecuencia cardiaca (IRFC), y actividad física de la vida diaria (AFVD), y los indicadores de adiposidad: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC) no categorizado e índice de cintura cadera (ICC) no categorizado

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas. Se ha considerado estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

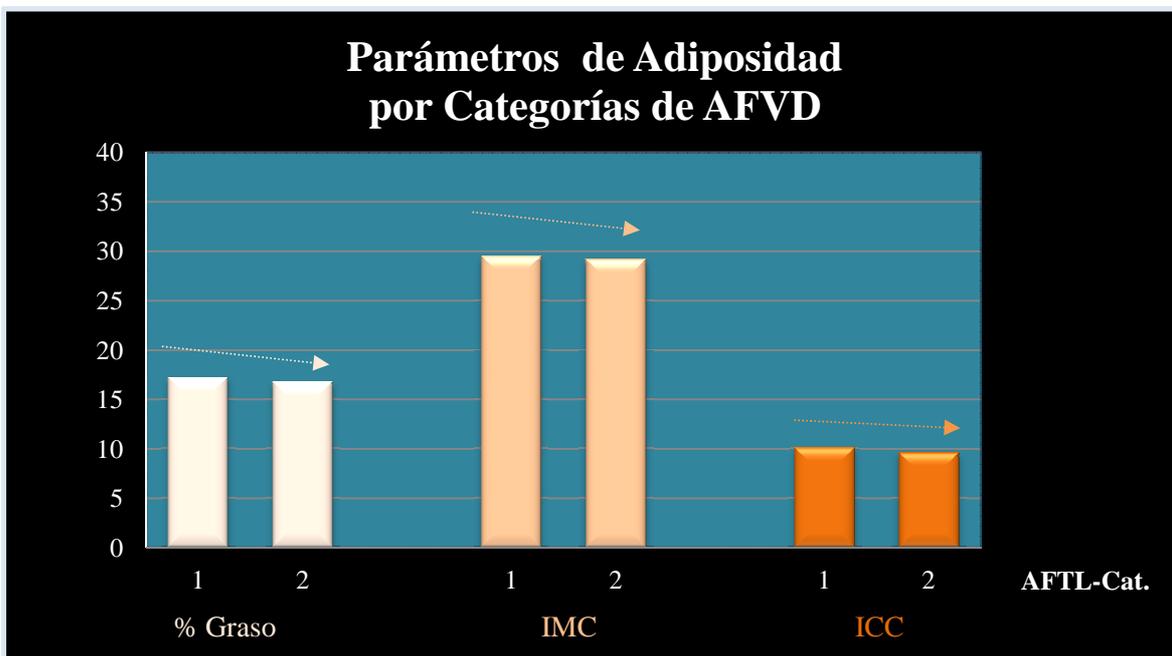


Figura III.15.: Parámetros de adiposidad por categorías de AFVD. Representación de las medias grupales de los parámetros de adiposidad: componente graso en términos porcentuales %, índice de masa corporal (IMC)=peso corporal kilogramos/(talla en metros)², índice cintura cadera (ICC)= (perímetro de cintura /perímetro de cadera en centímetros)x10 (el ICC se ha escalado a x10 con el objetivo de posibilitar su representación en el eje de ordenadas, dadas las diferencias entre las magnitudes de los niveles de parámetros grasos determinados). Estos indicadores han sido categorizados en dos grupos en base a la actividad física diaria, 1 o baja: 352 MET-minuto/semana de actividad física acumulada de media grupal y 2 o moderada: 585 MET-minuto/semana de actividad acumulada media grupal No se han representado gráficamente marcadores de significación estadística en la diferencia de las medias, por no haberse podido rechazar la hipótesis nula de igualdad de muestras. Las flechas de trazo punteado situadas sobre los bloques grupales, resaltan la tendencia de las medias .

D.2. Correlaciones entre Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y de Adiposidad

En la *Tabla III.29*. han sido expuestos los coeficientes de correlación de *Pearson* o *Spearman*, según los resultados del test de normalidad, entre los parámetros: consumo máximo de oxígeno (VO₂max), índice de recuperación de la frecuencia cardiaca (IRFC), y la actividad física de la vida diaria (AFVD) por una parte, y los parámetros de adiposidad: porcentaje (%) graso, índice de masa corporal (IMC) e índice de cintura cadera (ICC).

Los coeficientes de correlación, han mostrado en general, asociaciones inversas, es decir, las elevaciones de los parámetros de adiposidad se relacionan con más bajos niveles de condición física cardiorrespiratoria y menor realización de actividad física diaria. Sin embargo, los resultados se han objetivado con fuerza débil y no significativos estadísticamente.

E. Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y de Condición Muscular

E.1. Estadística Descriptiva y de Contraste, de Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y de Condición Muscular

En la *Tabla III.30*. se exponen los datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) de los parámetros de condición muscular: porcentaje (%) muscular, fuerza máxima de presión manual, y test de salto: *Squat Jump* (SJ), *Countermovement Jump* (CMJ), categorizados en cuatro grupos en base al consumo máximo de oxígeno, con rangos grupales especificados en la llamada (2) de la misma tabla.

El nivel de significación del test de hipótesis aplicado para evaluar las diferencias observadas entre las medias de cada indicador muscular categorizado a partir del VO₂max como variable de agrupación, se muestra en la última columna. El valor *p* reseñado, es el proporcionado por el test correspondiente a cada par de variables específicas comparadas, según siguiente algoritmo metodológico:

- Tras verificar el carácter paramétrico o no de las variables de estudio, mediante el test de *Kolmogorov Smirnov y/o Shapiro-Wilk*, se ha aplicado la prueba estadística de *Levene* para comprobar la homogeneidad de sus varianzas:
- Si el test de *Levene* ha indicado la igualdad de varianzas ($p > 0,05$), se ha aplicado el test *ANOVA* de un factor categorizado en 4 grupos según el *VO2max* (variable independiente) para determinar diferencias entre grupos (variables dependientes) distribuidos según los niveles del factor, correspondiendo en este caso el valor p , al nivel de significación determinado por *ANOVA*, que se ha considerado significativo cuando se ha situado por debajo de 0,05.
 - Si no se ha podido asumir la igualdad de varianzas ($p < 0,05$), y por lo tanto, no ha sido posible aplicar el test de *ANOVA* por criterios de dispersión, se ha utilizado como alternativa, el test de *Welch-Brown Forsythe* para la robustez de igualdad de medias, correspondiendo el valor p al nivel de significación indicado por este test, que se ha considerado igualmente significativo, cuando se ha situado por debajo de 0,05.
 - Si habiendo aplicado el test de contraste para evaluar las diferencias entre las medias comparadas, se ha rechazado la hipótesis nula de que todas las medias son iguales, con el objetivo de diferenciar qué medias concretas difieren de qué otras, se han aplicado los contrastes múltiples post hoc: asumiendo varianzas iguales se ha utilizado el test de *Bonferroni* y no asumiéndolas, se ha empleado el test de *Dunnnett*. En el caso de estar indicada la aplicación de pruebas post hoc, por evidenciarse diferencias significativas entre las medias comparadas, bajo el valor de p mostrado en la tabla, se ha reseñado entre paréntesis, cuales son los grupos entre los que se han hallado las diferencias, y con qué nivel de significación p proporcionado por los test *post hoc*.

- Para variables no paramétricas, según el test inicial de normalidad de variables, p corresponde al nivel de significación proporcionado por la prueba de *Kruskal Wallis* aplicada.

PARÁMETROS DE CONDICIÓN MUSCULAR POR CATEGORÍAS DE CONSUMO MÁXIMO DE OXÍGENO (VO ₂ max)						
Estadística Descriptiva y de Contraste						
Parámetros ¹ Musculares	Cuartiles VO ₂ ²	N	Media	Desviación típica	Error típico	Significación p ³
% Muscular	1	9	44,9956	2,1206	0,7068	0,005* (dif grupos 1 y 4 con $p=0,003$; dif grupos 1 y 3 con $p=0,034$)
	2	7	47,0900	2,7842	1,0523	
	3	5	49,8140	2,4315	1,0874	
	4	10	49,9680	1,4733	0,4659	
Fuerza Max Prensión Manual	1	9	42,5330	4,7622	1,5874	0,004* (dif grupos 1 y 4 con $p=0,001$; dif grupos 2 y 4 con $p=0,004$)
	2	7	43,0710	4,5219	1,7091	
	3	5	48,0500	5,3862	2,4088	
	4	10	51,7850	4,1909	1,3253	
SJ	1	9	17,4310	2,3540	0,9100	0,006* (dif grupos 1 y 4 con $p=0,003$; dif grupos 1 y 3 con $p=0,034$)
	2	7	17,9120	2,9910	1,1800	
	3	5	18,4560	4,1210	2,2900	
	4	10	22,3420	0,6100	1,5000	
CMJ	1	9	19,5780	2,7540	0,9100	0,009* (dif grupos 1 y 4 con $p=0,014$; dif grupos 2 y 4 con $p=0,08$)
	2	7	18,7710	3,1380	1,1800	
	3	5	20,3400	5,1200	2,2900	
	4	10	25,7600	4,7710	1,5000	

Tabla III.30.: Parámetros de condición muscular por categorías de consumo máximo de oxígeno (VO₂max)

Se reflejan datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) de cada una de las variables de condición muscular especificadas en la primera columna, y categorizadas en cuatro grupos según el consumo máximo de oxígeno (VO₂max). La última columna corresponde a la estadística de contraste para determinar las diferencias entre los valores medios grupales de los parámetros de condición muscular, utilizando como variable de agrupación el VO₂max.

(1) Unidades de medida de los parámetros de condición muscular: componente muscular (expresado en términos porcentuales (%)), fuerza máxima de prensión manual (medida en kilogramos de fuerza (Kgf), y test de salto: Squat Jump (SJ) y Countermovement Jump (CMJ) (medidos en centímetros (cm))

(2) Categorías de VO₂max referido a mililitros por kilogramo de peso por minuto (ml/kg/min): 1:23,0-28,1; 2:28,1-31,7; 3:31,7-34,3; 4:34,3-41,9

(3) p corresponde al nivel de significación que indica la prueba de contraste aplicada, diferente según algoritmo metodológico explicado en párrafos previos a la tabla, habiéndose considerado estadísticamente significativo el valor $p < 0,05$ (*). Bajos los valores p significativos, indicativos de la existencia de diferencias de medias intergrupos, dentro de cada variable muscular, se ha indicado entre paréntesis, los grupos entre los que se han identificado las diferencias, y con qué nivel de significación según las pruebas post hoc.

Los resultados de la estadística de contraste denotan la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los valores medios grupales de los parámetros de condición muscular: % muscular, fuerza máxima isométrica de manos y potencia de tren inferior objetivada mediante los test de salto SJ y CMJ, según la categorización en base al consumo

máximo de oxígeno. Las pruebas *post hoc* han mostrado que los grupos entre los que existen diferencias estadísticas significativas, son: entre el primero y cuarto para cada uno de los parámetros, es decir entre los grupos de menor y mayor capacidad aeróbica, así como entre el primero y tercero para el % muscular; y segundo y cuarto para la fuerza máxima de prensión manual y CMJ. Según la distribución de medias mostrada, los grupos de peor capacidad aeróbica correspondientes a los dos primeros cuartiles, evidencian más bajos indicadores funcionales y estructurales de condición muscular, produciéndose una mejoría gradual del perfil de condición muscular con los cuartiles progresivamente más altos o de mayor capacidad aeróbica. Estas tendencias, son representadas en la *Figura III.16*.

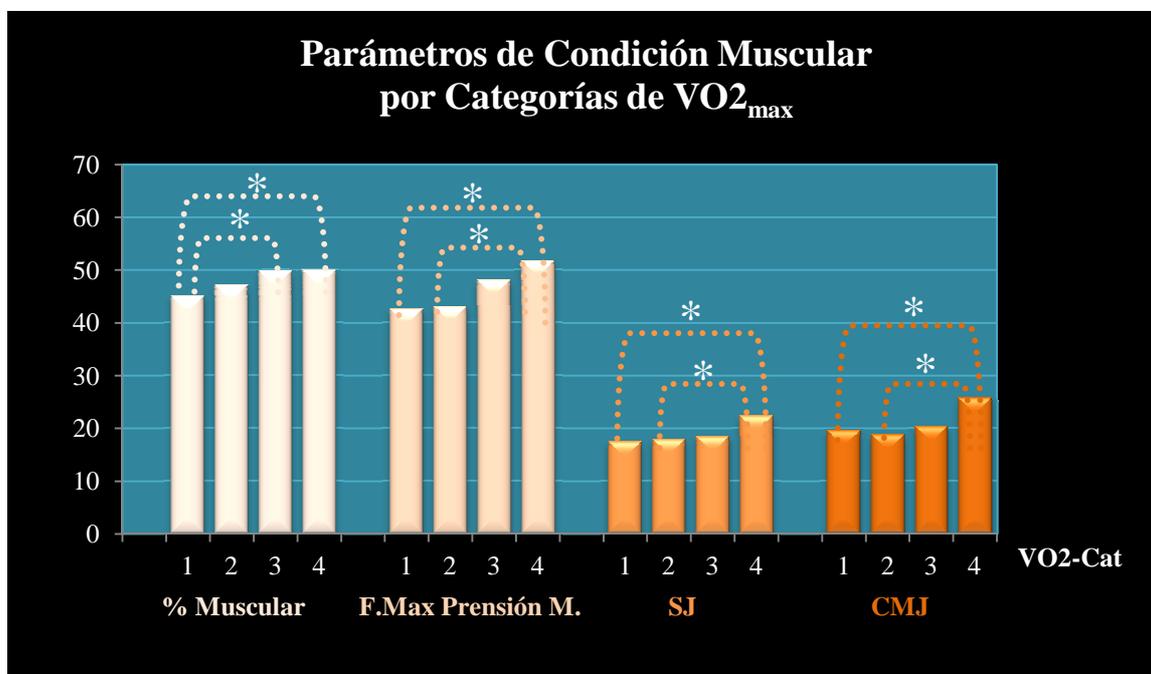


Figura III.16.: Parámetros de condición muscular por categorías de VO₂ max. Representación de las medias grupales de parámetros de condición muscular: componente muscular, expresado en términos porcentuales (%), fuerza máxima de prensión manual (F.Max Prensión M) medida en kilogramos de fuerza (Kgf), y test de salto: Squat Jump (SJ) y Countermovement Jump (CMJ) medidos en centímetros (cm). Estos indicadores musculares han sido categorizados en cuatro grupos en base al consumo máximo de oxígeno (VO₂max), con los siguientes rangos referidos a mililitros por kilogramo de peso por minuto (ml/kg/min): 1:23,0-28,1; 2:28,1-31,7; 3:31,7-34,3; 4:34,3-41,9. Con línea punteada y (*) superior, se ha indicado entre qué grupos para una misma variable, se han detectado las diferencias significativas ($p < 0,05$).

En la *Tabla III.31*. se muestran los datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) de los de los parámetros de condición muscular: porcentaje (%) muscular, fuerza máxima de prensión manual, y test de salto: Squat Jump (SJ), Countermovement Jump (CMJ), categorizados en dos grupos por nivel de actividad física diaria (AFVD) según criterios especificados en la llamada (2) de la tabla.

El resultado del contraste de hipótesis aplicado para evaluar las diferencias observadas entre las medias de cada biomarcador sanguíneo categorizado a partir de la AFVD como variable de agrupación, se muestra en la última columna de la tabla. El valor p corresponde al nivel de significación proporcionado por la prueba de contraste aplicada, de acuerdo con el siguiente algoritmo metodológico:

- Para variables paramétricas, tras determinar la homogeneidad de varianzas mediante el estadístico de Levene, se ha aplicado el test de la T de *Student* para datos independientes, con el objetivo de comparar las medias de los parámetros de adiposidad (variables dependientes) distribuidas según las dos categorías de AFVD (variable independiente), siendo p el nivel de significación determinado por el test referido, según correspondiese a varianzas iguales o diferentes, en base a los resultados de la prueba de Levene previa
- Para variables no paramétricas, p corresponde al test de Mann-Whitney realizado para el contraste de medias.

PARÁMETROS DE CONDICIÓN MUSCULAR POR CATEGORÍAS DE AFVD						
Estadística Descriptiva y de Contraste						
Biomarcador ¹ Inflamatorio	Categorías AFVD ²	N	Media	Desviación Típica	Error Típico de la Media	Significación p^3
% Muscular	1	16	45,912	2,5789	0,6447	0,001*
	2	15	49,116	1,8290	0,4722	
Fuerza Máxima Prensión Manual	1	16	42,769	4,5111	1,1278	0,000*
	2	15	50,540	4,7855	1,2356	
SJ	1	16	19,738	3,0981	0,7745	0,008*
	2	15	24,480	5,5592	1,4354	
CMJ	1	16	19,225	2,8560	0,7140	0,008*
	2	15	23,953	5,3963	1,3933	

Tabla III.31.: Parámetros de condición muscular por categorías de AFVD. Estadística descriptiva y de contraste

Se reflejan datos de *estadística descriptiva* (media, desviación típica y error típico de la media) de cada una de las variables de condición muscular especificadas en la primera columna, categorizadas según la actividad física de la vida diaria (AFVD). La última columna corresponde a la *estadística de contraste* para comparar las diferencias entre los valores medios de los parámetros musculares utilizando como variable de agrupación la AFVD.

(1) Unidades de medida de los parámetros de condición muscular: componente muscular (expresado en términos porcentuales (%)), fuerza máxima de prensión manual (medida en kilogramos de fuerza (Kgf), y test de salto: Squat Jump (SJ) y Countermovement Jump (CMJ) (medidos en centímetros (cm))

(2) Categorías de AFVD nominales, adjudicando también valor numérico, correspondiente a las cifras medias por grupo de actividad física expresada en unidades metabólicas referidas al consumo máximo de oxígeno por minuto por semana (MET-min/sem): 1 o baja: 352 MET-min/sem; 2 o moderada: 585 MET-min/sem

(3) p corresponde al nivel de significación que indica la prueba de contraste aplicada, diferente según algoritmo metodológico explicado en el texto inmediatamente anterior a esta tabla, considerándose estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$ (*)

Los contrastes de hipótesis, han indicado la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los valores medios de los dos grupos en que se ha categorizado cada variable muscular, a partir de la actividad física diaria, observándose valores más elevados de los indicadores musculares, y por lo tanto, mejor perfil de condición muscular, en los grupos 2 o más activos físicamente. En la *Figura III.17.* se han representado gráficamente estos datos.

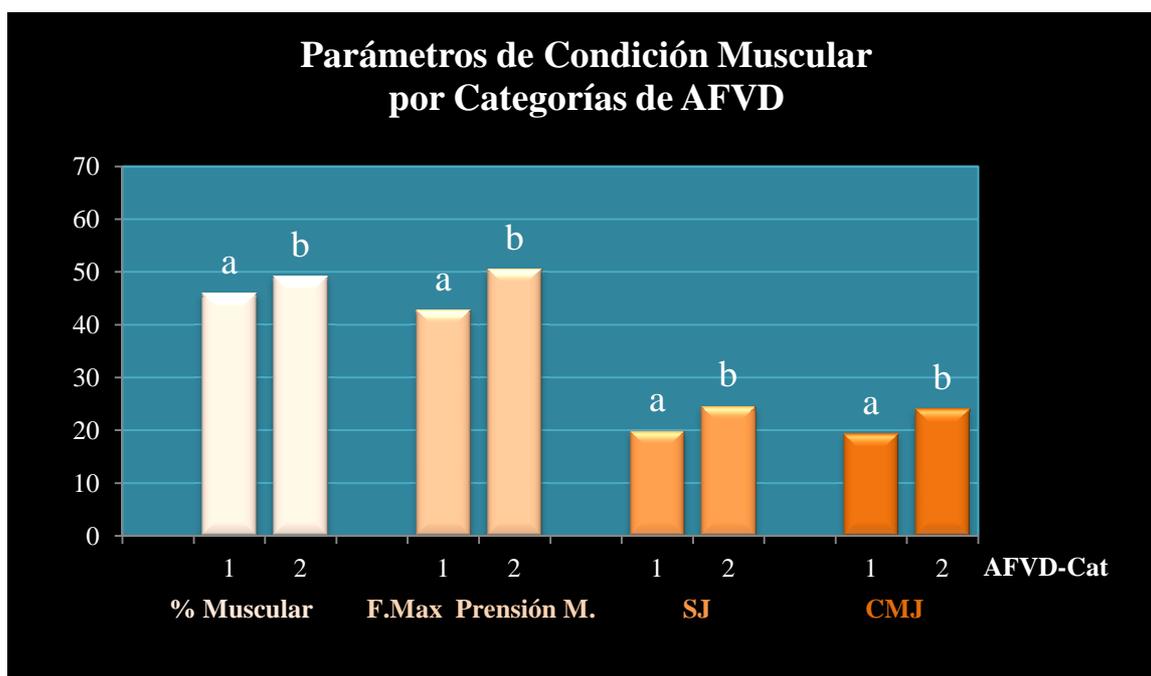


Figura III.17.: Parámetros de condición muscular por categorías de AFVD. Representación de las medias grupales de parámetros de condición muscular: componente muscular, expresado en términos porcentuales (%), fuerza máxima de presión manual (F.Max Presión M) medida en kilogramos de fuerza (Kgf), y test de salto: Squat Jump (SJ) y Countermovement Jump (CMJ) medidos en centímetros (cm). Estos indicadores musculares han sido categorizados en dos grupos según el nivel de actividad física de la vida diaria (AFVD): baja y moderada, con características numéricas indicadas en llamada (2) de la Tabla III. 30. Las letras no coincidentes para cada biomarcador inflamatorio, situadas sobre las barras, indican la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los dos grupos categorizados por la AFVD para esa variable muscular, y las coincidentes, si se hubiesen mostrado, informarían de la ausencia de diferencias significativas entre los grupos, para la variable correspondiente.

E.2. Correlaciones entre Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y de Condición Muscular

En la *Tabla III.32.* se indican los coeficientes de correlación de *Pearson* o *Spearman*, según los resultados del test de normalidad, entre los parámetros cardiorrespiratorios y de actividad física: consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), índice de recuperación de la frecuencia cardíaca (IRFC), y actividad física de la vida diaria

(AFVD) por una parte, y los parámetros de condición muscular: porcentaje (%) muscular, fuerza máxima de prensión manual, y test de salto: *Squat Jump* (SJ), y *Countermovement Jump* (CMJ).

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ¹ ENTRE CONDICIÓN CARDIORRESPIRATORIA-AFVD Y PARÁMETROS DE CONDICIÓN MUSCULAR				
	% Muscular	Fuerza Isométrica Máxima	SJ	CMJ
VO2 Máximo	0,698*	0,703*	0,665*	0,629*
IRFC	0,567*	0,700*	0,680*	0,504*
AFVD	0,755*	0,610*	0,555*	0,631*

Tabla III.32.: Coeficientes de correlación entre condición cardiorrespiratoria-AFVD y parámetros de condición muscular

Coeficientes de correlación (de Pearson si variables normales o Spearman si variables no paramétricas) las variables entre los parámetros de condición cardiorrespiratoria-actividad física diaria: consumo máximo de oxígeno (VO₂max), índice de recuperación de la frecuencia cardíaca (IRFC), y actividad física de la vida diaria (AFVD), y los parámetros de condición muscular: porcentaje (%) muscular, fuerza máxima de prensión manual, y test de salto: *Squat Jump* (SJ), *Countermovement Jump* (CMJ)

(1) El coeficiente de correlación puede tomar un valor mínimo de 0 y máximo de 1. Se han establecido cuatro grados de fuerza de asociación según el valor numérico en términos absolutos: muy débil para $r \leq 0,25$, débil para r entre 0,26 y 0,50, fuerte para r entre 0,51 y 0,75 y muy fuerte para $r \geq 0,76$. El signo negativo indica que el sentido de la asociación entre las variables correlacionadas es inverso, y su ausencia, es expresión de correlación directa entre las mismas.

(*) Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

(*) Próximo al nivel de significación estadística ($0,05 \geq p < 0,1$)

Los resultados de las pruebas de correlación han mostrado una asociación estadísticamente significativa, de grado fuerte y sentido positivo entre el consumo máximo de oxígeno y todos los parámetros de condición muscular, tanto funcionales como estructurales. Las correlaciones del parámetro índice de recuperación de la frecuencia cardíaca, han evidenciado resultados análogos, con excepción del nivel de significación con el CMJ que, se ha objetivado próximo a la significación. Las correlaciones entre el nivel de actividad física diaria y todas las variables musculares, también se han observado estadísticamente significativas, de intensidad fuerte y positivas; incluso, la asociación con el componente magro, ha alcanzado un grado correlacional muy fuerte. En términos globales, se ha observado que los mayores niveles de parámetros de condición cardiorrespiratoria, se han relacionado con un mejor perfil de condición muscular, de intensidad asociativa entre fuerte y muy fuerte.

5.3. Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio

Los resultados del capítulo 5.3. y todos los subapartados del mismo, corresponden a la parte experimental del trabajo, propiamente dicha, en la que se han evaluado las respuestas hematológicas, bioquímicas y de función muscular, al protocolo de ejercicio aplicado, analizando tanto las posibles diferencias intragrupo objetivadas tras la actividad física respecto a la situación basal, como las existentes entre el grupo experimental, al que le ha sido administrado *Phlebodium Decumanum* (PD), y el grupo control o placebo, realizándose los contrastes intergrupos tanto en el pretest para comprobar la homogeneidad de muestras, como en el postest para valorar los posibles efectos de la sustancia administrada sobre las variables de estudio. A través de estos datos, se aceptará o rechazará la hipótesis de trabajo planteada, sobre los efectos protectores de PD en la atenuación de los procesos inflamatorios e inmunes y el daño muscular, inducidos por el ejercicio físico intenso.

Puesto que las tablas que se muestran a lo largo de todo este bloque, referidas a los datos de estadística descriptiva y de contraste, poseen características homogéneas, tanto en lo que respecta al formato de presentación, como al tratamiento estadístico de los datos, se describen en este preámbulo, las propiedades de dichas tablas, los protocolos metodológicos aplicados para el análisis matemático, y la interpretación general de los datos obtenidos, ajustándose cada apartado específico del capítulo de resultados, a la exposición sintetizada de los hallazgos obtenidos, sin mención a la metodología estadística, que a continuación se desarrolla:

En cada una de las tablas, se han reflejado datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) para las variables analizadas, por grupos (experimental y control) y periodos (pretest y postest), así como el porcentaje de cambio entre ambos periodos para cada categoría muestral. Las tres últimas columnas corresponden a los contrastes de hipótesis: intragrupo pre-postest, intergrupos pretest e intergrupos postest respectivamente.

Para evaluar los cambios experimentados por cada parámetro tras el esfuerzo físico, se ha comparado a cada sujeto consigo mismo, antes y después de la aplicación del protocolo de ejercicio, en cada uno de los grupos. Para ello, se han llevado a cabo los correspondientes test de hipótesis intragrupo (pre-posttest), diferentes, según la distribución normal o no de la variable (determinada previamente mediante el test de *Kolmogorov Smirnov*). Así pues, para parámetros normales, el valor p mostrado, corresponde al nivel de significación proporcionado por del test de la T de *Student* o *Welch* para datos apareados, previa comprobación estadística de la asociación significativa entre las variables, a pesar de que a priori se conozca su carácter dependiente. Para variables no paramétricas, p corresponde al nivel de significación obtenido por el test de *Wilcoxon* para datos apareados, que no exige aplicación previa de test correlacionales. Se asumen diferencias pretest-posttest significativas para $p < 0,05$.

Con el objetivo de verificar la igualdad de muestras pretest, esto es, para comprobar que todos los sujetos del grupo experimental y control han partido de las mismas condiciones, con valores homogéneos para cada variable, es decir, antes del protocolo de ejercicio, se han aplicado las correspondientes pruebas estadísticas de homogeneidad de muestras que han sido diferentes, en base al carácter paramétrico o no de cada una de ellas. Para variables normales se ha aplicado la prueba de *Levene* de igualdad de varianzas y después, la prueba T de *Student* de igualdad de medias para las muestras independientes, correspondiendo el valor p de significación reflejado en la tabla, a la prueba T. Para variables no paramétricas se ha aplicado el test de la U de *Mann-Whitney*, y el valor p de significación mostrado corresponde a la significación exacta de dicho test. Se asumen muestras iguales para $p > 0,05$.

Para evaluar las posibles diferencias de las respuestas al ejercicio, entre el grupo experimental y el control, se han aplicado los contrastes intergrupos posttest, con el mismo algoritmo metodológico que se acaba de exponer en el párrafo anterior, pero referido al periodo postejercicio. Se ha considerado estadísticamente significativo de la existencia de diferencias en la respuesta al ejercicio entre los dos grupos, el valor $p < 0,05$.

5.3.1. Comportamiento del Componente Celular Inmune y otros Parámetros Hematológicos en Respuesta al Ejercicio

5.3.1.1. Comportamiento del Componente Celular Inmune en Respuesta al Ejercicio

En la *Tabla III.33.* se muestran los datos de estadística descriptiva y test de hipótesis referidos a la serie blanca: leucocidos totales y subpoblaciones leucocitarias: neutrófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos.

COMPONENTE CELULAR INMUNE EN RESPUESTA AL EJERCICIO								
Estadística Descriptiva y de Contraste								
Variable ¹	Grupo ² (N)	Período	Media	Desviac. Típica	Error Típ. de la Media	Signific. p Intragrupo (Pre-postest) ³	Signific. p Intergrupos (Homogen. Muestras Pretest) ⁴	Signific. p % Cambio Intergrupos (Postest) ⁵
LEUCOCITOS TOTALES (x10 ³ cel/μL)	Exp (16)	Pretest	7,3519	1,2249	0,3062	0,000*	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,049*
		Postest	8,4625	1,5995	0,3999			
		% Cambio Pre-Postest	13,8781	12,9177	3,2294			
	Ctrol (17)	Pretest	7,1188	1,4343	0,3479	0,000*		
		Postest	8,6041	1,7358	0,4209			
		% Cambio Pre-Postest	20,4374	11,0091	2,6701			
NEUTRÓFILOS (%)	Exp (16)	Pretest	57,8690	6,8885	1,7221	0,962	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,685
		Postest	57,8250	8,1640	2,0410			
		% Cambio Pre-Postest	-0,0138	6,5479	1,6369			
	Ctrol (17)	Pretest	56,0760	8,1177	1,9688	0,415		
		Postest	55,4880	8,0545	1,9535			
		% Cambio Pre-Postest	-0,8775	5,5362	1,3427			
EOSINÓFILOS (%)	Exp (16)	Pretest	2,3380	,8261	0,2065	0,011*	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,606
		Postest	2,0560	,8548	0,2137			
		% Cambio Pre-Postest	-12,8973	16,1021	4,0255			
	Ctrol (17)	Pretest	2,4940	1,0407	0,2524	0,001*		
		Postest	2,0590	0,7509	0,1821			
		% Cambio Pre-Postest	-13,9101	15,6864	3,8045			
MONOCITOS (%)	Exp (16)	Pretest	5,4810	1,0329	0,2582	0,034*	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,747
		Postest	5,0750	1,2119	0,3030			
		% Cambio Pre-Postest	-7,5299	11,3599	2,8400			
	Ctrol (17)	Pretest	5,5710	1,2323	0,2989	0,052*		
		Postest	5,1590	1,0013	0,2428			
		% Cambio Pre-Postest	-6,1431	13,0343	3,1613			
LINFOCITOS (%)	Exp (16)	Pretest	34,0060	6,9486	1,7372	0,678	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,572
		Postest	34,4130	8,1359	2,0340			
		% Cambio Pre-Postest	1,1119	10,7146	2,6787			
	Ctrol (17)	Pretest	35,5940	6,6924	1,6231	0,247		
		Postest	36,6530	7,2193	1,7509			
		% Cambio Pre-Postest	3,1754	10,0138	2,4287			

Tabla III.33.: Componente celular inmune en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste

Se reflejan datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) para cada una de las variables especificadas en la primera columna, por grupo (experimental y control) y periodo (pretest y postest), así como el porcentaje de cambio (% cambio) entre ambos periodos para cada categoría. Las tres últimas columnas corresponden a los test de contraste de hipótesis: intragrupo pre-postest, intergrupos pretest e intergrupos postest respectivamente.

(1) Unidades de medida de las variables: leucocitos x mil células por microlitro (x10³ cel/μL), neutrófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos en porcentajes respecto a leucocitos totales (%)

(2) Grupo experimental (Exp) y grupo control (Ctrol) con número de sujetos por grupo (N)

(3) Contrastes intragrupo (pre-postest): Para variables normales, p corresponde al nivel de significación del test de la T Student para datos apareados y el valor (subrayado) indica la comprobación de la correlación entre variables dependientes. Para variables no normales, p es el nivel de significación del test de Wilcoxon para datos apareados. Se asumen diferencias significativas para p<0,05

(4) Contrastes para verificar homogeneidad de muestras pretest: Para variables normales p corresponde al test T de Student de igualdad de medias para las muestras independientes. Para variables no paramétricas, el valor p es referido al test de la U de Mann-Whitney. Se asumen muestras iguales para p>0,05

(5) Contrastes intergrupos postest para objetivar diferencias tras el ejercicio entre grupo experimental y control. Mismas especificaciones que (4) pero para el periodo postest

(*) Estadísticamente significativo (p<0,05)

Respecto a los resultados del análisis pretest-postest intragrupo, se han objetivado diferencias significativas entre los valores obtenidos antes y después del ejercicio para las siguientes variables: leucocitos, eosinófilos y monocitos, en ambos grupos, siendo su sentido positivo para los niveles de leucocitos totales y negativo para las subpoblaciones de eosinófilos y monocitos. Ello indica que el protocolo de ejercicio aplicado ha inducido aumentos sanguíneos significativos de los niveles de leucocitos en los dos grupos de estudio, con una alteración de la fórmula leucocitaria que ha implicado un descenso de las series de eosinófilos y monocitos.

El análisis intergrupos postest muestra diferencias significativas entre el porcentaje de cambio de la variable leucocitos, entre el grupo experimental y el control, que indica que el grupo placebo ha expresado una mayor leucocitosis tras el ejercicio que el grupo PD, no así en las subpoblaciones leucocitarias, en las que no se han objetivado diferencias significativas entre los dos grupos.

En todos los casos, se ha demostrado la homogeneidad de muestras pretest, descartando por lo tanto, que las diferencias anteriormente descritas, pudieran ser atribuidas a distribuciones desiguales de las correspondientes variables, en la situación de partida.

En la Figura III.18. se representan mediante diagrama en columnas, los niveles de leucocitos totales antes y después del ejercicio para cada grupo, observándose a través de la reseña (*) elevaciones significativas ($p < 0,05$) tras el ejercicio en los dos grupos, que indican que el protocolo de ejercicio aplicado, ha inducido una leucocitosis con significación estadística en ambos casos. Esta elevación postest se ha objetivado más intensa en el grupo placebo respecto al experimental, con diferencias significativas ($p < 0,05$) intergrupos, tal y como señalan las letras no coincidentes situadas sobre la pareja de barras del periodo postest.

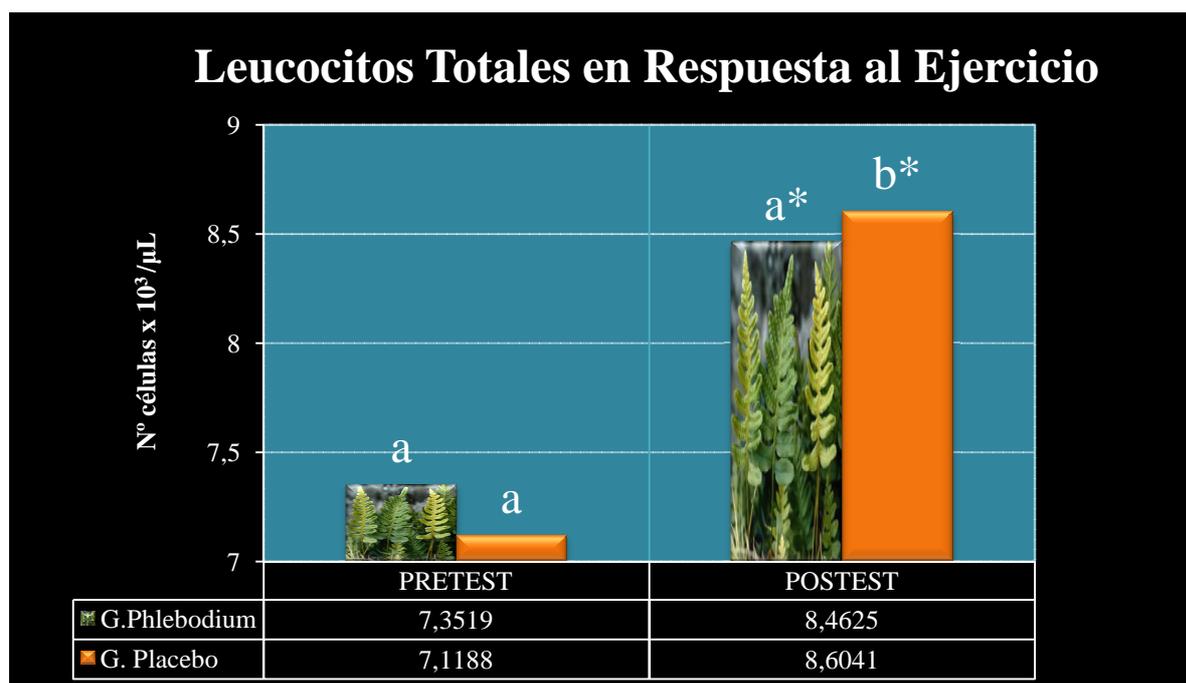


Figura III.18.: Leucocitos totales en respuesta al ejercicio. Niveles de leucocitos pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en número de células por mil por microlitro ($n^{\circ} \times 10^3 / \mu\text{L}$), según periodo y grupo.

En la Figura III.19. se representa a modo de resumen, mediante gráfico de columnas, el porcentaje de cambio pretest-postest en cada uno de los grupos, y su carácter significativo (*) o no (ausencia de *), para cada uno de los parámetros de la serie blanca, reseñándose el sentido del cambio y la existencia de diferencias significativas intergrupos postest (letras no coincidentes sobre barras) o no, para cada variable. Se observan elevaciones significativas tras el ejercicio en las cifras de leucocitos totales y linfocitos, descensos no significativos de los neutrófilos, y significativos de eosinófilos y monocitos, existiendo desigualdades estadísticamente significativas intergrupos postest, para la variable leucocitos totales. La significación estadística a la que se hace referencia, corresponde a $p < 0,05$.

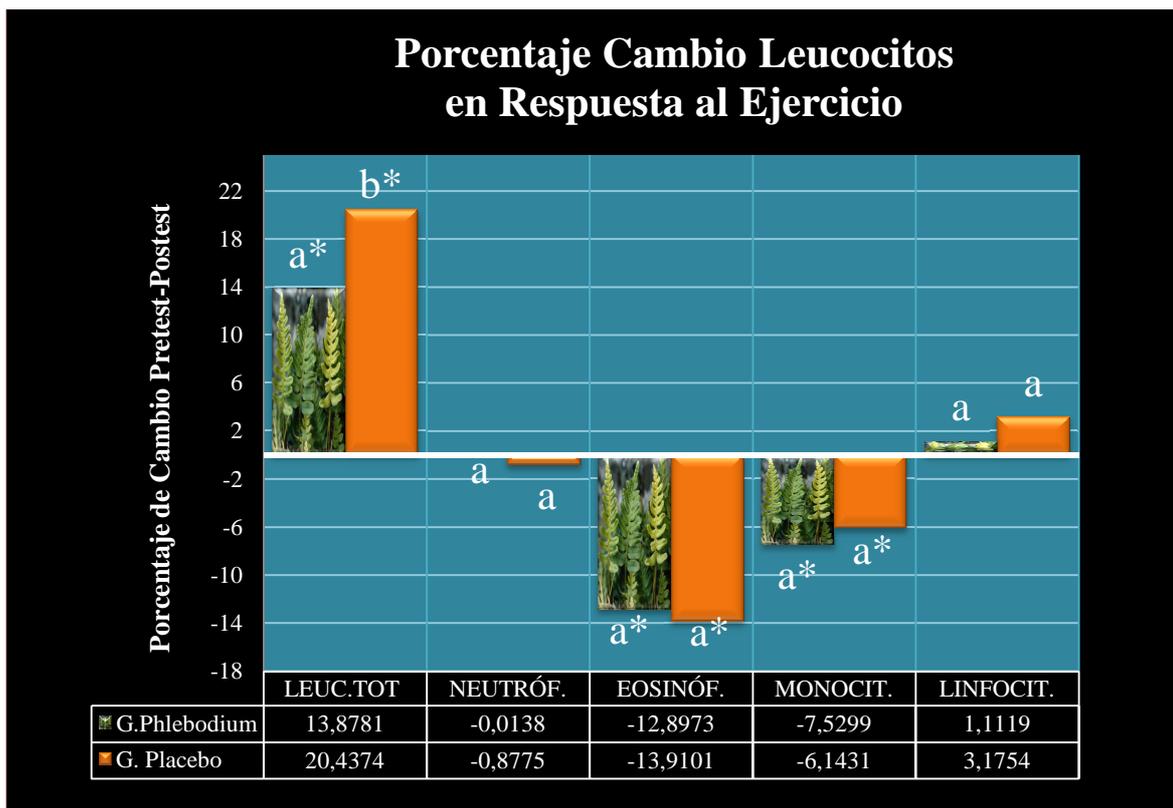


Figura III.19.: Porcentaje de cambio de leucocitos en respuesta al ejercicio. Porcentaje de cambio entre el pretest y el postest de los niveles de leucocitos totales, neutrófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos para cada grupo (G. Phlebodium y G.Placebo). (*) Indica porcentaje de cambio pretest-postest intragrupo significativo para $p < 0,05$. Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas en el porcentaje de cambio entre los dos grupos ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$). Las columnas situadas por encima del eje central de abscisas indica que se ha producido un incremento de la variable tras el ejercicio y las situadas por debajo, muestran una disminución de los niveles de la variable en el postest. En la tabla de datos, se refleja el valor porcentual del cambio pretest-postest por variable y grupo.

5.3.1.2. Comportamiento de las Series Roja y Plaquetaria en Respuesta al Ejercicio

En la *Tabla III.34.a. y b.* se representan los datos de estadística descriptiva y test de contraste de hipótesis referidos a la serie roja (hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, y hemoglobina corpuscular media) y plaquetaria, en respuesta al ejercicio. Asimismo, se ha calculado a partir de parámetros de la serie roja, las modificaciones del volumen plasmático tras el ejercicio.

SERIES ROJA Y PLAQUETARIA EN RESPUESTA AL EJERCICIO								
Estadística Descriptiva y de Contraste								
Variable ¹	Grupo ² (N)	Período	Media	Desviac. Típica	Error Típ. de la Media	Significac. p Intragrupo (Pre-postest) ³	Significac. p Intergrupos (Homogen. Muestras Pretest) ⁴	Significac. p % Cambio Intergrupos (Postest) ⁵
HEMATÍES (x10 ⁶ cel/ μ L)	Exp (16)	Pretest	5,2425	0,3779	0,0944	0,012*	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,179
		Postest	5,3719	0,3538	0,0884			
		% Cambio Pre-Postest	2,8228	3,2129	0,8032			
	Ctrl (17)	Pretest	5,3618	0,2740	0,0664	0,001*		
		Postest	5,5100	0,3364	0,0815			
		% Cambio Pre-Postest	3,0047	3,0899	0,7494			
HEMOGLOBINA (g/dL)	Exp (16)	Pretest	15,7813	0,5588	0,1397	0,000*	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,170
		Postest	16,3500	0,6850	0,1713			
		% Cambio Pre-Postest	3,6043	0,5056	0,1264			
	Ctrl (17)	Pretest	16,4824	0,7755	0,1881	0,000*		
		Postest	17,0412	0,8746	0,2121			
		% Cambio Pre-Postest	3,3902	0,4542	0,1101			
HEMATOCRITO (%)	Exp (16)	Pretest	45,7630	1,6033	0,4008	0,023*	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,260
		Postest	46,7500	1,9826	0,4956			
		% Cambio Pre-Postest	2,1589	1,4445	0,3611			
	Ctrl (17)	Pretest	47,2940	1,9149	0,4644	0,003*		
		Postest	48,5530	2,4117	0,5849			
		% Cambio Pre-Postest	2,6620	1,3780	0,3342			
VOL. PLASMÁTICO	Exp (16)	Fact. Correc. por camb. VP	0,9489	0,0529	0,0132	NP	NP	0,311
		% Cambio Pre-Postest	-1,4401	2,1788	0,5447			
		Fact. Correc. por camb. VP	0,9450	0,0479	0,0116			
	Ctrl (17)	Fact. Correc. por camb. VP	0,9450	0,0479	0,0116	NP		
		% Cambio Pre-Postest	-,7445	1,6864	0,4090			
		% Cambio Pre-Postest	-,7445	1,6864	0,4090			

Tabla III.34.a.: Series roja y plaquetaria en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste

Se reflejan datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) para cada una de las variables especificadas en la primera columna, por grupo (experimental y control) y periodo (pretest y postest), así como el porcentaje de cambio (% cambio) entre ambos periodos para cada categoría. Las tres últimas columnas corresponden a los test de contraste de hipótesis: intragrupo pre-postest, intergrupos pretest e intergrupos postest respectivamente.

(1) Unidades de medida de las variables: hematíes x un millón por microlitro (x10⁶cel/ μ L), hemoglobina en gramos por decilitro (g/dL), hematocrito porcentual (%), volumen plasmático expresado como porcentaje de cambio y factor de corrección para su aplicación a las variables postest, y plaquetas x mil por milímetro cúbico (x10³/mm³)

(2) Grupo experimental (Exp) y grupo control (Ctrl) con número de sujetos por grupo (N)

(3) Contrastes intragrupo (pre-postest): Para variables normales, p corresponde al nivel de significación del test de la T Student para los datos apareados y el valor (subrayado) indica la comprobación de la correlación entre variables dependientes. Para variables no paramétricas, p corresponde al nivel de significación del test de Wilcoxon para datos apareados. Se asumen diferencias significativas para p<0,05

(4) Contrastes para verificar homogeneidad de muestras pretest: Para variables normales p corresponde al test T de Student de igualdad de medias para las muestras independientes. Para variables no paramétricas, el valor p es referido al test de la U de Mann-Whitney. Se asumen muestras iguales para p>0,05

(5) Contrastes postest para objetivar diferencias tras el ejercicio entre grupo experimental y control. Mismas especificaciones que (4) pero para el periodo postest

(* Estadísticamente significativo (p<0,05)

(NP) No procede nivel de significación. El volumen plasmático ha sido determinado para la aplicación de factor de corrección a las variables sanguíneas postejección

SERIES ROJA Y PLAQUETARIA EN RESPUESTA AL EJERCICIO								
Estadística Descriptiva y de Contraste								
Variable ¹	Grupo ² (N)	Período	Media	Desviac. Típica	Error Típ. de la Media	Significac. <i>p</i> Intragrupo (Pre-postest) ³	Significac. <i>p</i> Intergrupos (Homogen. Muestras Pretest) ⁴	Significac. <i>p</i> % Cambio Intergrupos (Postest) ⁵
	Ctrol (17)	% Cambio Pre-Postest	-1,4401	2,1788	0,5447	NP		
		Fact. Correc. por camb. VP	0,9450	0,0479	0,0116			
		% Cambio Pre-Postest	-,7445	1,6864	0,4090			
VCM	Exp (16)	Pretest	87,581	5,1766	1,2942	0,190	se asumen muestras homogéneas (<i>p</i> >0,05)	0,622
		Postest	87,269	5,0630	1,2658			
		% Cambio Pre-Postest	-0,357	0,9106	0,2276			
	Ctrol (17)	Pretest	88,359	3,7283	0,9042	0,693		
		Postest	88,247	3,7283	1,2658			
		% Cambio Pre-Postest	-0,126	1,1478	0,2784			
HCM	Exp (16)	Pretest	30,188	1,7193	0,4298	0,187	se asumen muestras homogéneas (<i>p</i> >0,05)	0,705
		Postest	30,519	1,6018	0,4004			
		% Cambio Pre-Postest	1,096	0,7931	0,1983			
	Ctrol (17)	Pretest	30,794	1,5352	0,3723	0,219		
		Postest	30,988	1,5544	0,3770			
		% Cambio Pre-Postest	0,629	0,6260	0,1518			
PLAQUETAS (x10 ³ /mm ³)	Exp (16)	Pretest	210,4700	36,4130	8,8310	0,003*	se asumen muestras homogéneas (<i>p</i> >0,05)	0,321
		Postest	234,4100	58,0540	14,0800			
		% Cambio Pre-Postest	10,4129	12,9046	3,1298			
	Ctrol (17)	Pretest	220,9400	52,9110	13,2280	0,000*		
		Postest	250,2500	53,2200	13,3050			
		% Cambio Pre-Postest	14,5445	10,4074	2,6018			

Tabla III.34.b.: Series roja y plaquetaria en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste

Se reflejan datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) para cada una de las variables especificadas en la primera columna, por grupo (experimental y control) y periodo (pretest y postest), así como el porcentaje de cambio (% cambio) entre ambos periodos para cada categoría. Las tres últimas columnas corresponden a los test de contraste de hipótesis: intragrupo pre-postest, intergrupos pretest e intergrupos postest respectivamente.

(1) Unidades de medida de las variables: hematíes x un millón por microlitro (x10⁶ cel/μL), hemoglobina en gramos por decilitro (g/dL), hematocrito porcentual (%), volumen plasmático expresado como porcentaje de cambio y factor de corrección para su aplicación a las variables postest, y plaquetas x mil por milímetro cúbico (x10³/mm³)

(2) Grupo experimental (Exp) y grupo control (Ctrol) con número de sujetos por grupo (N)

(3) Contrastes intragrupo (pre-postest): Para variables normales, *p* corresponde al nivel de significación del test de la T Student para los datos apareados y el valor (subrayado) indica la comprobación de la correlación entre variables dependientes. Para variables no paramétricas, *p* corresponde al nivel de significación del test de Wilcoxon para datos apareados. Se asumen diferencias significativas para *p*<0,05

(4) Contrastes para verificar homogeneidad de muestras pretest: Para variables normales *p* corresponde al test T de Student de igualdad de medias para las muestras independientes. Para variables no paramétricas, el valor *p* es referido al test de la U de Mann-Whitney. Se asumen muestras iguales para *p*>0,05

(5) Contrastes postest para objetivar diferencias tras el ejercicio entre grupo experimental y control. Mismas especificaciones que (4) pero para el periodo postest

(*): Estadísticamente significativo (*p*<0,05)

(NP) No procede nivel de significación. El volumen plasmático ha sido determinado para la aplicación de factor de corrección a las variables sanguíneas postejección

Respecto a los resultados del análisis pretest-postest intragrupo, se han objetivado diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los valores obtenidos antes y después del ejercicio para las siguientes variables: hematíes, hemoglobina, hematocrito, y plaquetas en ambos grupos, siendo su sentido positivo para todos los parámetros, lo que indica que el protocolo de ejercicio aplicado ha inducido aumentos sanguíneos significativos de los niveles de dichos parámetros en los dos grupos de estudio.

En lo que respecta al volumen plasmático, se ha observado tras el ejercicio una reducción del mismo del 1,440% en el grupo experimental y del 0,744% en el control, lo que en verdad, ha sido calculado con el objetivo de aplicar el correspondiente factor corrector (a partir de los valores de hematíes, hemoglobina y hematocrito, mediante fórmula especificada en el apartado metodológico), a todos los parámetros sanguíneos postest, para ajustar sus niveles al grado de hemoconcentración, de manera individualizada.

El análisis intergrupos postest no ha mostrado diferencias significativas entre el porcentaje de cambio de ninguna de las variables de la serie roja y plaquetar, entre el grupo experimental y el control.

En todos los casos, se ha demostrado la homogeneidad de muestras pretest.

En las Figuras III.20., III.21., III.22. y III.23., se representan mediante diagramas en columnas, los niveles de hematíes, hemoglobina, hematocrito y plaquetas respectivamente, antes y después del ejercicio para cada grupo, observándose a través de la llamada (*) elevaciones significativas ($p < 0,05$) tras la actividad física en cada uno de los grupos, que indican que el protocolo de ejercicio aplicado, ha inducido una elevación significativa tanto en el grupo experimental como en el control, sin diferencias matemáticamente relevantes intergrupos, como señalan las letras coincidentes situadas sobre la pareja de barras de los periodos postest.

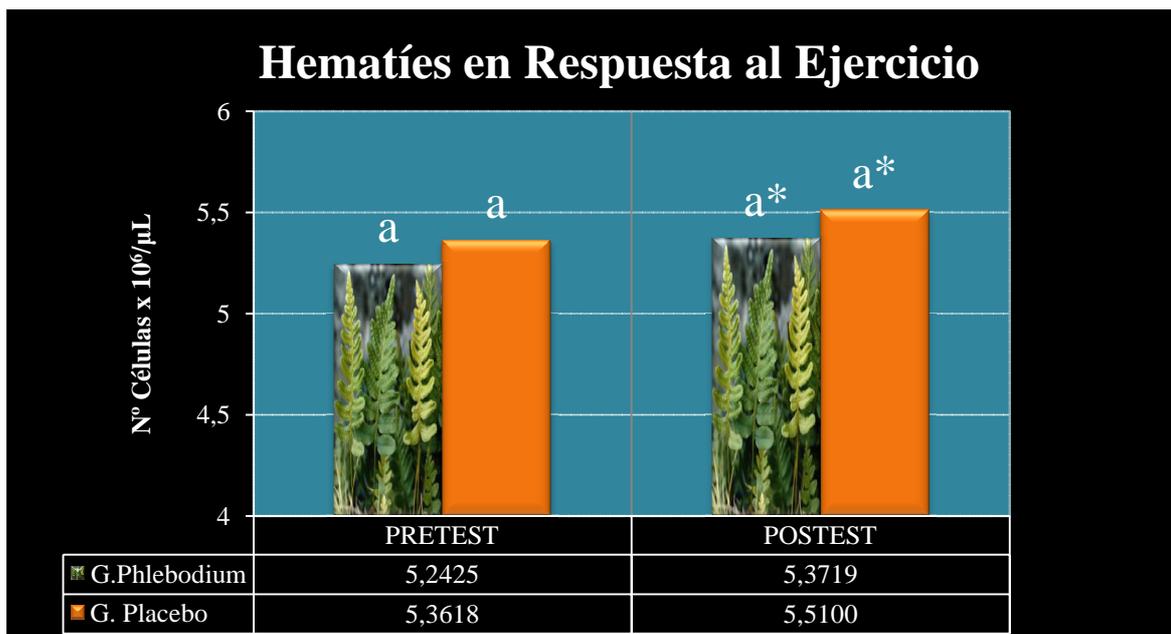


Figura III.20.: Hematíes en respuesta al ejercicio. Concentraciones de hematíes pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en número de células por millón ($n \times 10^6/\mu L$), según periodo y grupo.

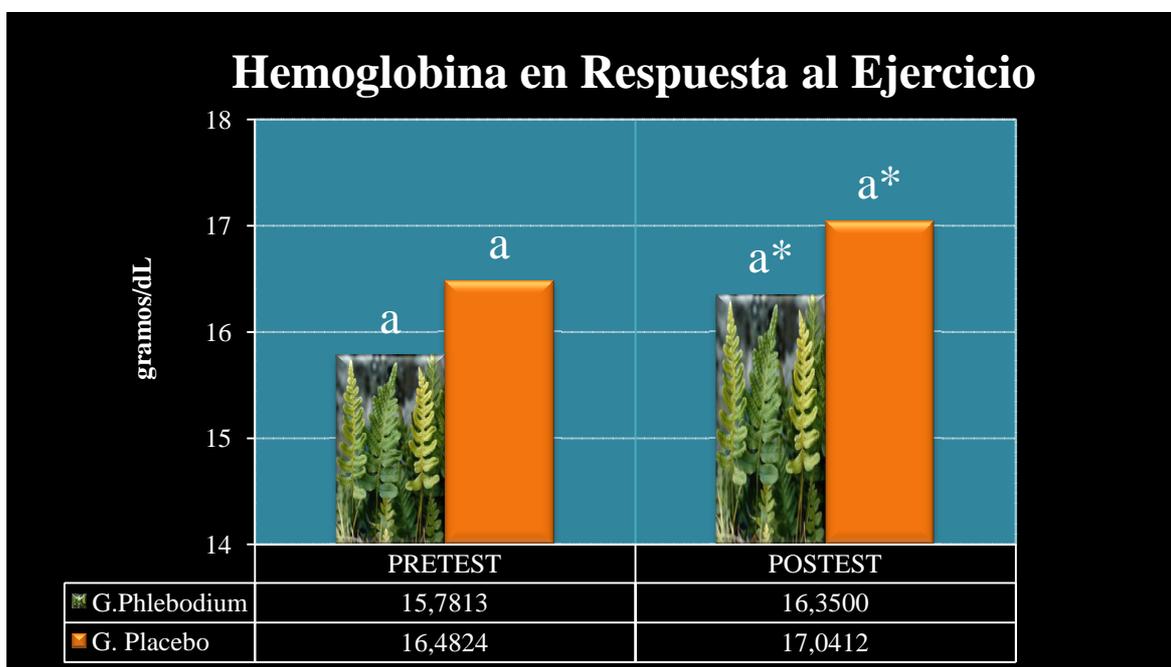


Figura III.21.: Hemoglobina en respuesta al ejercicio. Niveles de hemoglobina pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en gramos por decilitro (g/dL), según periodo y grupo.

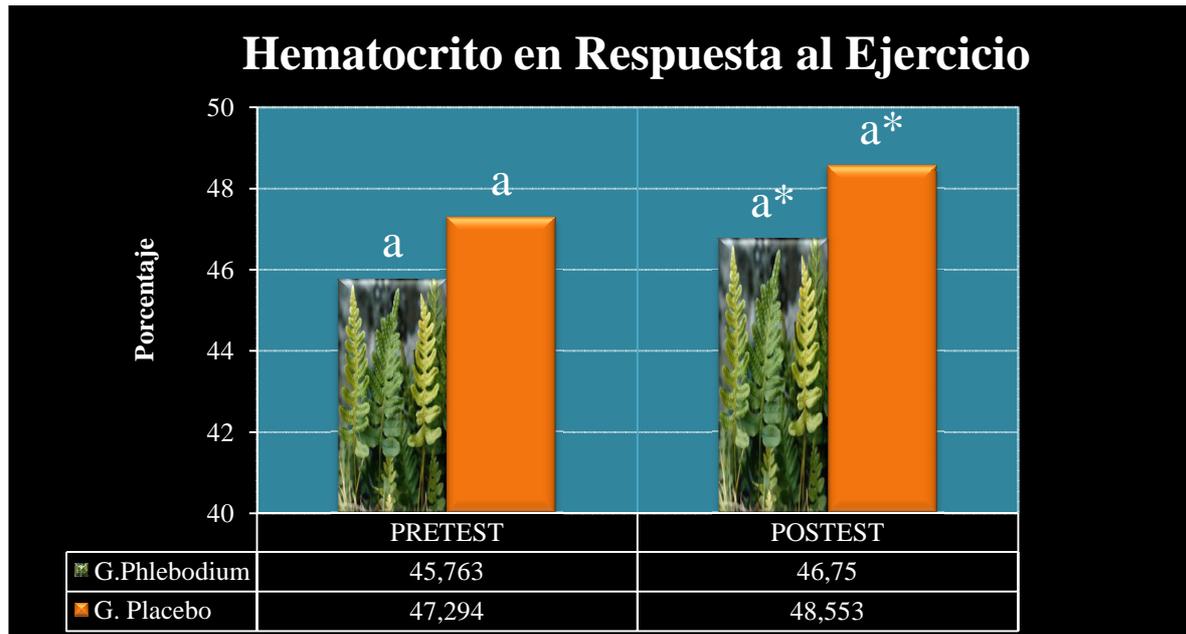


Figura III.22.: Hematocrito en respuesta al ejercicio. Niveles medios de hematocrito pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en porcentaje, según periodo y grupo.

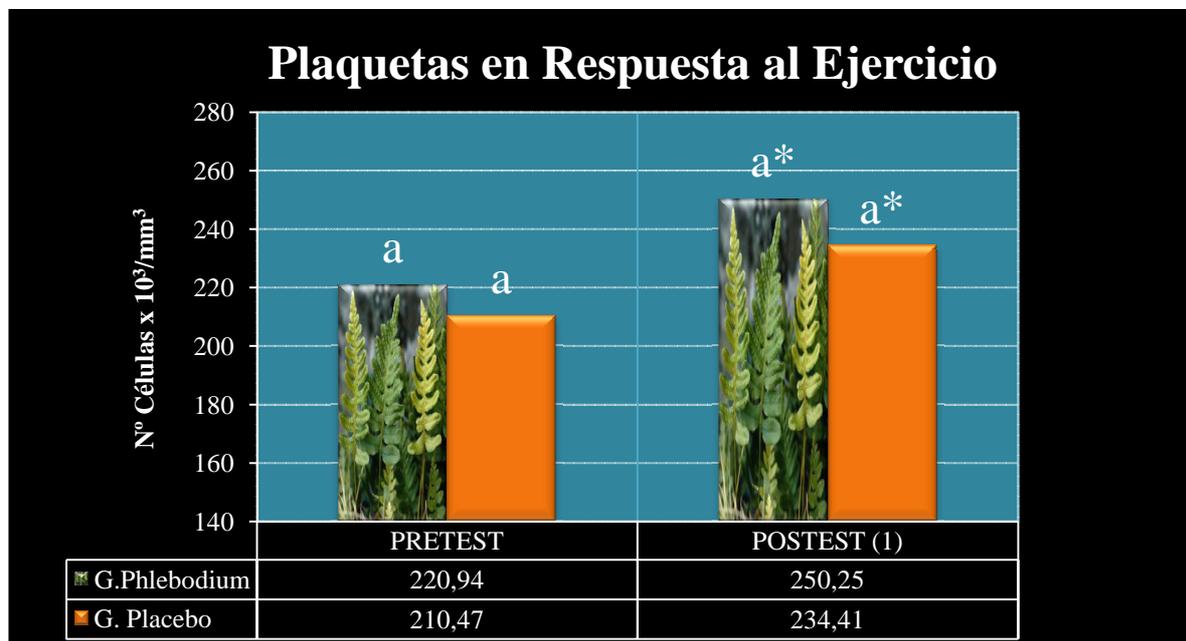


Figura III.23.: Plaquetas en respuesta al ejercicio. Concentraciones de plaquetas pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en número de células por mil por milímetro cúbico ($n^{\circ} \times 10^3 / \text{mm}^3$), según período y grupo. (1) Valores postest ya corregidos por cambios de volumen plasmático calculado a partir de cifras de hemáties, hemoglobina y hematocrito mediante la fórmula de Dill y Costill (1974)

En la Figura III.24. se representa a modo de síntesis, mediante gráfico de columnas, el porcentaje de cambio pretest-postest en cada uno de los grupos, y su carácter significativo (*) o no, para cada uno de los parámetros de la serie roja y plaquetar ya descritos, indicándose el sentido del cambio y la existencia de diferencias significativas intergrupos postest (letras no coincidentes sobre barras) o no, para cada variable. Se observan elevaciones significativas tras el ejercicio en las cifras de hematíes, hemoglobina, hematocrito y plaquetas, sin diferencias intergrupos. En todos los casos, al hablar de significación, nos referimos a valores de $p < 0,05$.

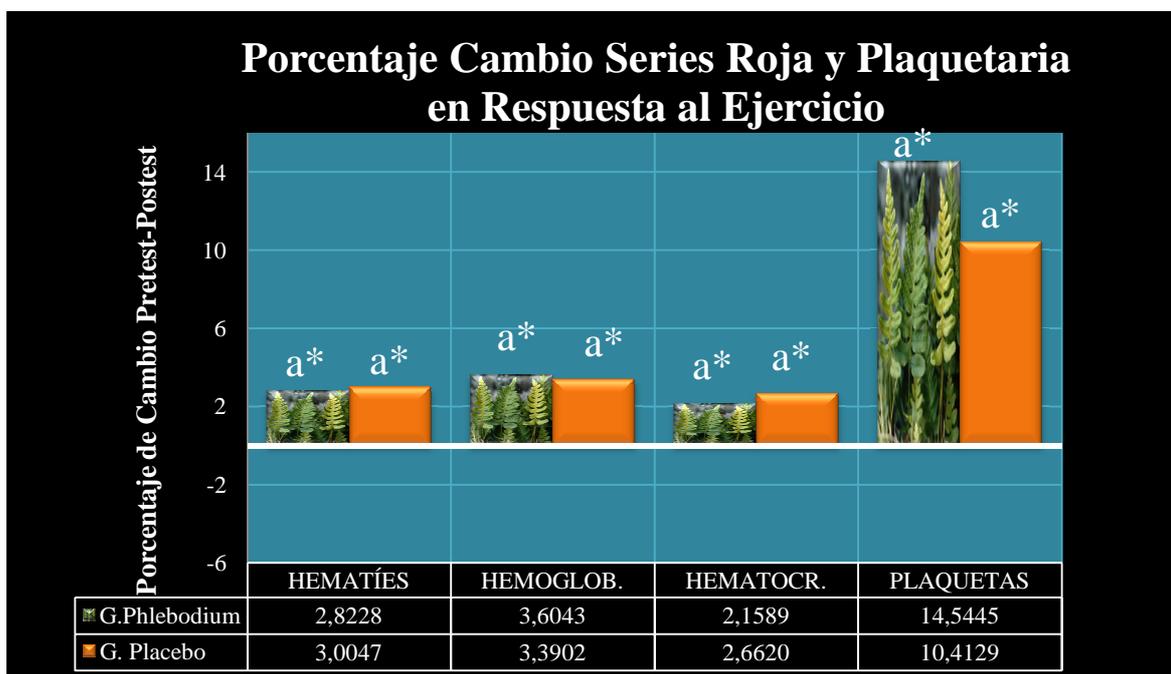


Figura III.24.: Porcentaje de cambio de las series roja y plaquetaria en respuesta al ejercicio. Porcentaje de cambio entre el pretest y el postest de los niveles de hematíes, hemoglobina, hematocrito y plaquetas para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). (*) Indica porcentaje de cambio pretest-postest intragrupo significativo para $p < 0,05$. Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas en el porcentaje de cambio entre los dos grupos ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$). Las columnas situadas por encima del eje central de abscisas indica que se ha producido un incremento de la variable tras el ejercicio y las situadas por debajo, muestran una disminución de los niveles de la variable en el postest. En la tabla de datos, se refleja el valor porcentual del cambio pretest-postest por variable y grupo.

5.3.2. Evaluación del Daño Muscular inducido por el Ejercicio

5.3.2.1. Comportamiento de los Parámetros Sanguíneos de Daño Muscular en Respuesta al Ejercicio

En la Tabla III.35. se muestran los datos de estadística descriptiva y de contraste de hipótesis referidos a los parámetros sanguíneos de daño muscular en respuesta al ejercicio:

mioglobina (MG), creatin fofo kinasa (CPK), lactato deshidrogenasa (LDH) y troponina I cardiaca.

PARÁMETROS SANGUÍNEOS DE DAÑO MUSCULAR EN RESPUESTA AL EJERCICIO								
Estadística Descriptiva y de Contraste								
Variable ¹	Grupo ² (N)	Período	Media	Desviac. Típica	Error Típ. de la media	Significac. p Intragrupo (Pre-postest) ³	Significac. p Intergrupos (Homogen. Muestras Pretest) ⁴	Significac. p % Cambio Intergrupos (Postest) ⁵
MIOGLOBINA (ng/mL)	Exp (16)	Pretest	42,8130	17,5990	4,3990	0,000*	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,045*
		Postest	64,1400	27,4120	4,1965			
		% Cambio Pre-Postest	52,0300	33,7790	8,4450			
	Ctrl (17)	Pretest	39,2530	17,3028	4,1965	0,000*		
		Postest	73,27	31,2150	7,5710			
		% Cambio Pre-Postest	95,2913	70,6000	16,9805			
CPK (U/L)	Exp (16)	Pretest	145,6900	98,7430	24,6860	0,000*	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,000*
		Postest	154,3800	101,9120	25,4780			
		% Cambio Pre-Postest	6,3260	5,4400	1,3600			
	Ctrl (17)	Pretest	109,7600	52,1300	12,6430	0,000*		
		Postest	135,5300	68,9720	16,7280			
		% Cambio Pre-Postest	22,8810	15,9140	3,8590			
LDH (U/L)	Exp (16)	Pretest	276,2500	41,3350	10,3340	0,000*	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,000*
		Postest	292,1900	41,6140	10,4040			
		% Cambio Pre-Postest	5,9362	4,8969	1,2242			
	Ctrl (17)	Pretest	268,4100	53,3540	12,9400	0,000*		
		Postest	312,4100	46,7480	11,3380			
		% Cambio Pre-Postest	17,5944	9,5767	2,3227			
TROPONINA (ng/mL)	Exp (16)	Pretest	0,0188	0,0080	0,0020	0,317	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,572
		Postest	0,0198	0,0065	0,0016			
		% Cambio Pre-Postest	5,3000	0,0073	0,0018			
	Ctrl (17)	Pretest	0,0094	0,0042	0,0010	0,200		
		Postest	0,0101	0,0012	0,0003			
		% Cambio Pre-Postest	7,4400	0,0022	0,0001			

Tabla III.35.: Parámetros sanguíneos de daño muscular en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste.

Se reflejan datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) para cada una de las variables especificadas en la primera columna, por grupo (experimental y control) y periodo (pretest y postest), así como el porcentaje de cambio (% cambio) entre ambos periodos para cada categoría. Las tres últimas columnas corresponden a los test de contraste de hipótesis: intragrupo pre-postest, intergrupos pretest e intergrupos postest respectivamente.

(1) Unidades de medida de las variables: mioglobina y troponina en nanogramos por mililitro (ng/mL), creatin fosfo kinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (LDH) en Unidades Internacionales por litro (U/L)

(2) Grupo experimental (Exp) y grupo control (Ctrl) con número de sujetos por grupo (N)

(3) Contrastes intragrupo (pre-postest): Para variables normales, p corresponde al nivel de significación del test de la T Student para los datos apareados y el valor (subrayado) indica la comprobación de la correlación entre variables dependientes. Para variables no paramétricas, p corresponde al nivel de significación del test de Wilcoxon para datos apareados. Se asumen diferencias significativas para p<0,05

(4) Contrastes para verificar homogeneidad de muestras pretest: Para variables normales p corresponde al test T de Student de igualdad de medias para las muestras independientes. Para variables no paramétricas, el valor p es referido al test de la U de Mann-Whitney. Se asumen muestras iguales para p>0,05

(5) Contrastes intergrupos postest para objetivar diferencias tras el ejercicio entre grupo experimental y control. Mismas especificaciones que (4) pero para el periodo postest

(* Estadísticamente significativo (p<0,05))

En cuanto a los resultados del análisis pretest-postest intragrupo, se han objetivado elevaciones significativas para las siguientes variables: MG, CPK y LDH tanto en el grupo experimental como en el control. Ello indica que el protocolo de ejercicio aplicado ha inducido aumentos sanguíneos significativos de los niveles de dichas enzimas de daño muscular en los dos grupos de estudio, no habiéndose detectado elevaciones en el postest para la TncI, en ninguno de los casos.

El análisis intergrupos postest muestra diferencias significativas entre el porcentaje de cambio pretest-postest del grupo experimental y del grupo control para las variables MG, CPK y LDH. Los resultados indican que el grupo que ha tomado PD ha expresado menores incrementos de enzimas de daño muscular, que el grupo placebo.

En todos los casos, se ha demostrado la homogeneidad de muestras pretest, descartando por lo tanto, que las diferencias anteriormente descritas, pudieran ser atribuidas a distribuciones desiguales de las variables, en condiciones basales.

En las Figuras III.25., III.26. y III.27. se representan mediante diagrama en columnas, los niveles totales de MG, CPK y LDH respectivamente, antes y después del ejercicio para cada grupo, indicándose a través de la llamada (*) elevaciones significativas ($p < 0,05$) tras el ejercicio en los dos grupos, que indican que el protocolo de ejercicio aplicado, ha inducido una elevación con significación estadística tanto en el grupo experimental como en el control. Estas elevaciones tras el ejercicio se han objetivado de mayor magnitud en el grupo placebo respecto al grupo PD, con diferencias significativas ($p < 0,05$) intergrupos, tal y como señalan las letras no coincidentes situadas sobre la pareja de barras del periodo postest, en cada una de las variables.

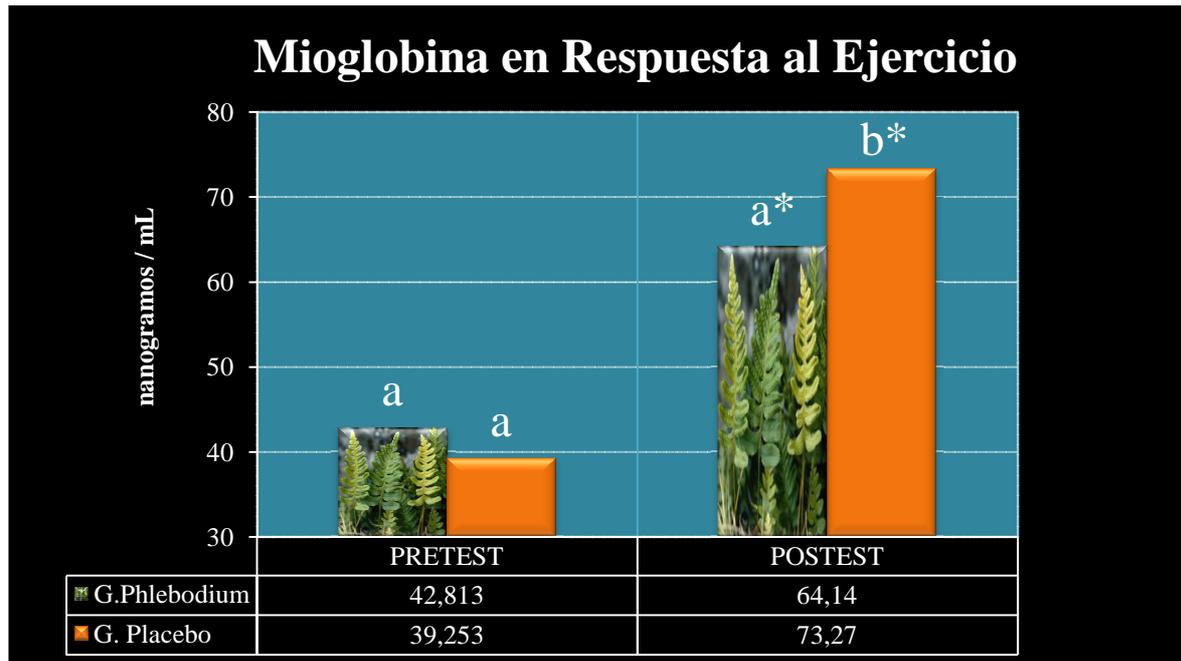


Figura III.25.: Mioglobina en respuesta al ejercicio. Concentraciones de mioglobina pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en nanogramos por mililitro (ng/mL), según periodo y grupo.

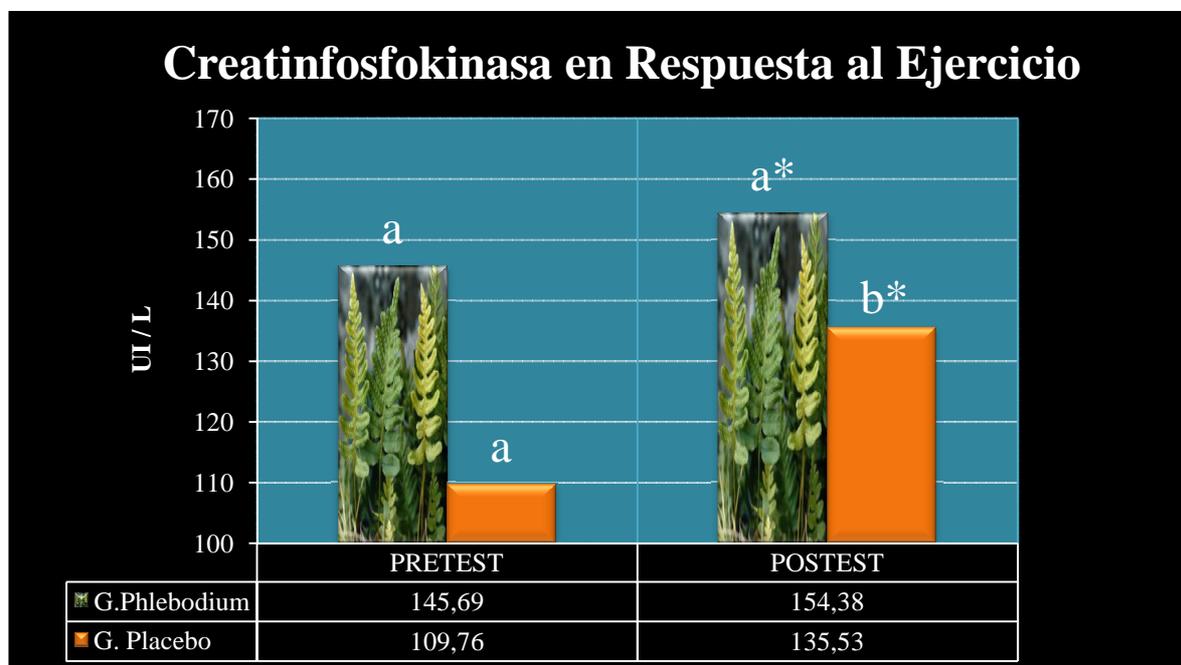


Figura III.26.: Creatinfosfokinasa en respuesta al ejercicio. Concentraciones de creatinfosfokinasa pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en Unidades Internacionales por Litro (UI/L), según periodo y grupo.

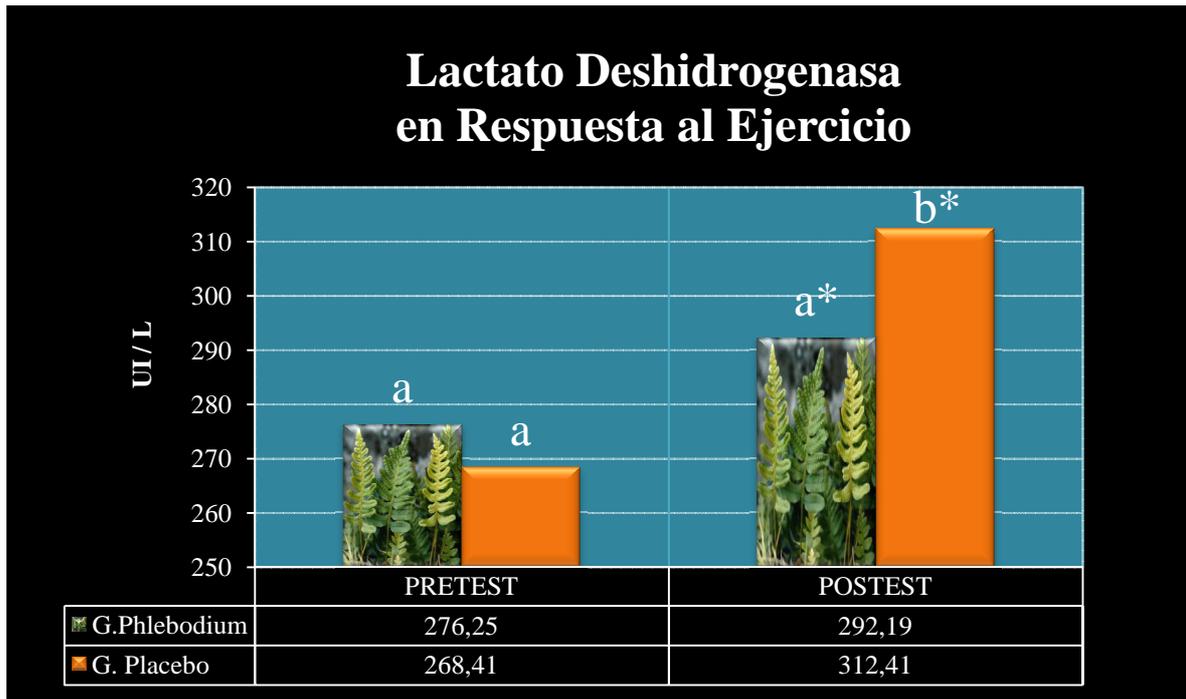


Figura III.27.: Lactato deshidrogenasa en respuesta al ejercicio. Concentraciones de lactato deshidrogenasa pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en Unidades Internacionales por Litro (UI/L), según periodo y grupo.

En la *Figura III.28.* se representan los niveles totales de troponina antes y después del ejercicio para el grupo PD y el placebo, no observándose diferencias intragrupo pretest-postest significativas, ni desigualdades intergrupos postest.

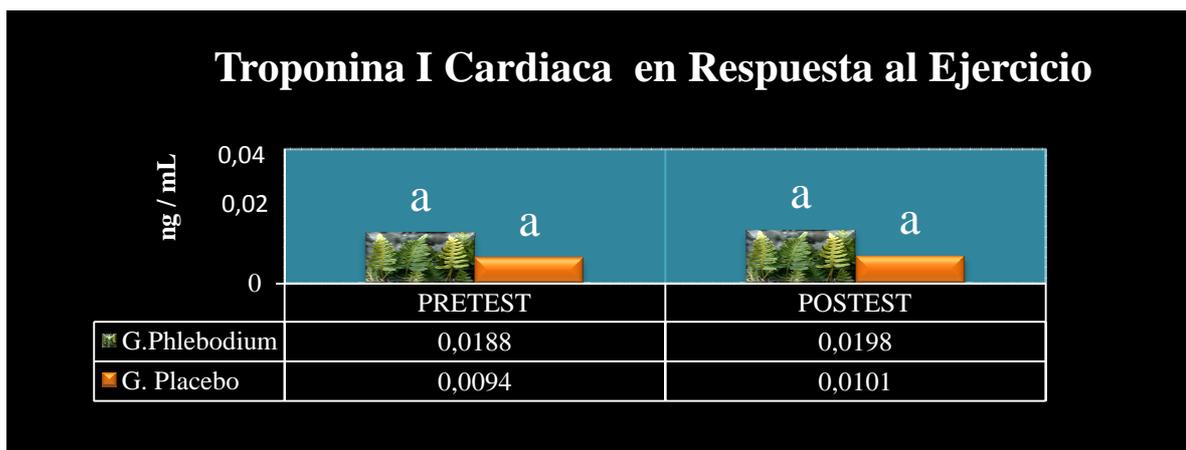


Figura III.28.: Troponina I cardíaca en respuesta al ejercicio. Concentraciones de troponina pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en nanogramos por mililitro (ng/mL), según periodo y grupo.

En la *Figura III.29.* se representa como resumen, a través de gráfico de columnas, el porcentaje de cambio pretest-postest en el grupo experimental y el grupo control, y su carácter significativo (*) o no, para cada uno de los parámetros sanguíneos de daño muscular incluidos en el protocolo de estudio, indicándose el sentido del cambio (en este caso ascensos) y la existencia de diferencias significativas intergrupos postest (letras no coincidentes sobre barras) o no, para cada variable. Se observan elevaciones significativas tras el ejercicio de los niveles de MG, CPK y LDH como ya ha sido anteriormente descrito, con diferencias también significativas entre grupo PD y placebo postest para las tres variables. Al igual que hasta ahora se ha considerado, al hablar de significación estadística, nos referimos a valores de $p < 0,05$. La troponina, utilizada como marcador más específico de daño miocárdico, no ha manifestado diferencias estadísticamente significativas intragrupo pretest-postest, ni intergrupos postest, a diferencia de los parámetros musculares anteriores.

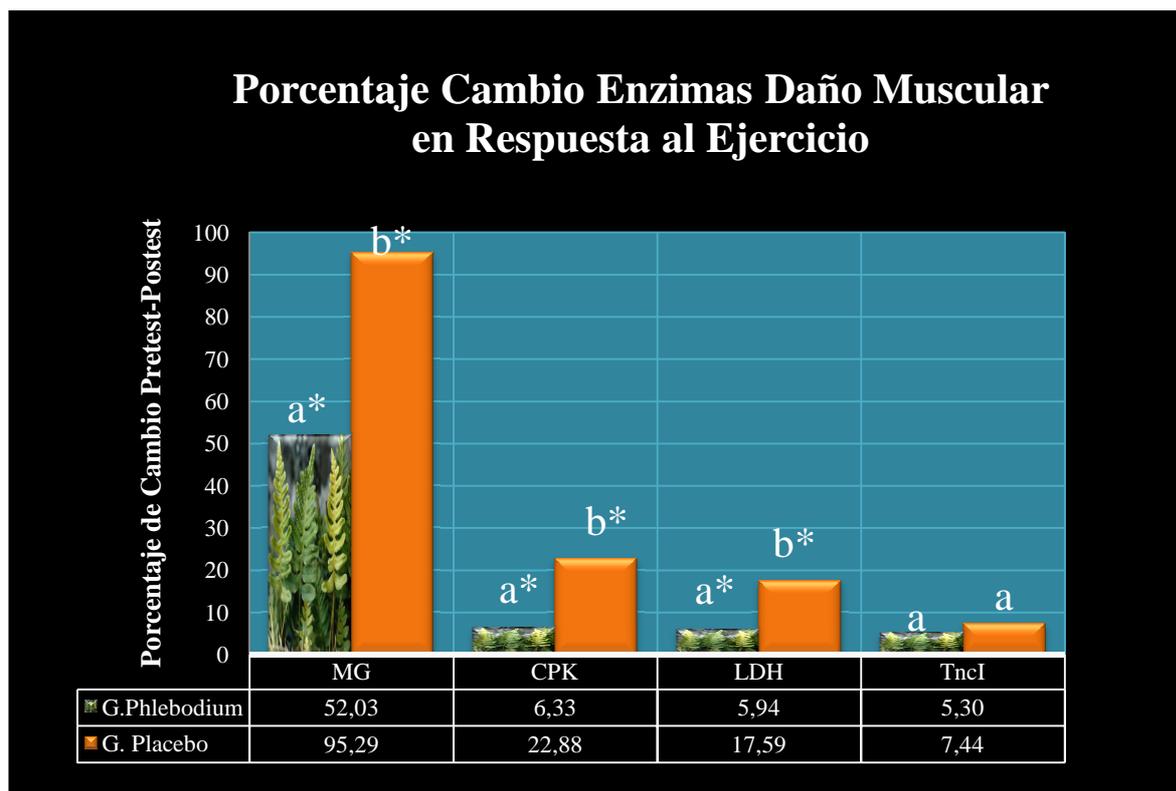


Figura III.29.: Porcentaje de cambio de enzimas de daño muscular en respuesta al ejercicio. Porcentaje de cambio entre el pretest y el postest de los niveles de las enzimas de daño muscular: mioglobina (MG), creatin fosfo kinasa (CPK), lactato deshidrogenasa (LDH) y troponina I cardiaca (TnI), para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). (*) Indica porcentaje de cambio pretest-postest intragrupo significativo para $p < 0,05$. Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas en el porcentaje de cambio entre los dos grupos ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor porcentual del cambio pretest-postest por variable y grupo.

5.3.2.2. Comportamiento Observado en los Test de Fuerza en Respuesta al Ejercicio

En la *Tabla III.36.* se relacionan los datos de estadística descriptiva y test de hipótesis referidos a los parámetros funcionales de fuerza de tren inferior y superior, obtenidos a través de test de salto vertical y fuerza máxima de prensión manual respectivamente, en respuesta al ejercicio. Así pues, ha sido valorada la potencia de miembros inferiores mediante la prueba *Squat Jump* (SJ), y la prueba con contramovimiento *Countermovement Jump* (CMJ), calculándose el índice de elasticidad antes y después del ejercicio, a partir de los parámetros SJ y CMJ. La expresión máxima isométrica de la fuerza de manos, ha sido cuantificada mediante dinamometría manual en los mismos periodos que los test anteriores.

TEST DE FUERZA EN RESPUESTA AL EJERCICIO								
Estadística Descriptiva y de Contraste								
Variable ¹	Grupo ² (N)	Período	Media	Desviac. Típica	Error Típ. de la Media	Significac. p Intragrupo (Pre-postest) ³	Significac. p Intergrupos (Homogen. Muestras Pretest) ⁴	Significac. p % Cambio Intergrupos (Postest) ⁵
T. SALTO VERTIC. (SJ) (cm)	Exp (16)	Pretest	22,125	8,035	3,931	0,006*	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,016 *
		Postest	21,300	7,753	3,363			
		% Cambio Pre-Postest	-3,530	1,441	0,329			
	Ctrol (17)	Pretest	22,334	8,134	4,523	0,002 *		
		Postest	19,743	7,189	4,196			
		% Cambio Pre-Postest	-11,381	6,595	1,822			
T. SALTO VERTIC. (CMJ) (cm)	Exp (16)	Pretest	24,321	7,121	3,832	0,004*	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,000*
		Postest	22,912	7,165	3,817			
		% Cambio Pre-Postest	-5,763	6,273	1,359			
	Ctrol (17)	Pretest	24,331	6,222	4,621	0,009*		
		Postest	20,435	4,105	3,411			
		% Cambio Pre-Postest	-15,802	7,316	2,685			
INDICE DE ELASTICIDAD (IE)	Exp (16)	Pretest	10,934	6,660	1,071	0,081	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,000*
		Postest	8,125	4,464	2,464			
		% Cambio Pre-Postest	-9,14	7,960	51,824			
	Ctrol (17)	Pretest	9,640	5,380	1,682	0,000*		
		Postest	5,610	2,534	1,256			
		% Cambio Pre-Postest	-41,980	12,401	3,688			
FUERZA MÁX. PRENS. MANUAL (Kgf)	Exp (16)	Pretest	46,232	16,162	5,012	0,479	se asumen muestras homogéneas (p>0,05)	0,000*
		Postest	45,921	15,990	4,804			
		% Cambio Pre-Postest	-0,472	0,321	0,014			
	Ctrol (17)	Pretest	45,813	13,401	4,970	0,022*		
		Postest	42,263	12,705	4,943			
		% Cambio Pre-Postest	-8,051	3,011	2,040			

Tabla III.36.: Test de fuerza en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste

Se reflejan datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) para cada una de las variables especificadas en la primera columna, por grupo (experimental y control) y periodo (pretest y postest), así como el porcentaje de cambio (% cambio) entre ambos periodos para cada categoría. Las tres últimas columnas corresponden a los test de contraste de hipótesis: intragrupo pre-postest, intergrupos pretest e intergrupo postest respectivamente.

(1) Unidades de medida de las variables: Test de Salto Vertical Squat Jump (SJ) y Countermovement Jump (CMJ) en centímetros, índice de elasticidad (IE) obtenido a partir de las variables anteriores mediante la fórmula $((CMJ-SJ)/SJ)*100$, y fuerza máxima de prensión manual en kilogramos de fuerza (Kgf)

(2) Grupo experimental (Exp) y grupo control (Ctrol) con número de sujetos por grupo (N)

(3) Contrastes intragrupo (pre-postest): Para variables normales, p corresponde al nivel de significación del test de la T Student para los datos apareados y el valor (subrayado) indica que se ha aplicado previamente test de correlación para comprobar la asociación significativa entre variables apareadas. Para variables no paramétricas, p corresponde al nivel de significación del test de Wilcoxon para datos apareados, que no exige aplicación previa de test correlacional. Se asumen diferencias significativas para $p < 0,05$

(4) Contrastes para verificar homogeneidad de muestras pretest: Para variables normales se ha aplicado prueba de Levene de igualdad de varianzas y después prueba T de Student de igualdad de medias para las muestras independientes, el valor de significación reflejado corresponde a la prueba T. Para variables no paramétricas se ha aplicado el test de la U de Mann-Whitney, y el valor p de significación reflejado corresponde a la significación exacta de este test. Se asumen muestras iguales para $p > 0,05$

(5) Contrastes intergrupos postest para objetivar diferencias tras el ejercicio entre grupo experimental y control. Mismas especificaciones que (4) pero para el periodo postest

(*) Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

En lo que respecta a los resultados del análisis pretest-postest intragrupo, se han objetivado disminuciones significativas para las siguientes variables: SJ y CMJ tanto en el grupo experimental como en el control. Ello indica que el protocolo de ejercicio aplicado ha inducido reducciones de la potencia muscular de tren inferior en los dos grupos de estudio. El índice elástico y la fuerza isométrica máxima de prensión manual, han mostrado una reducción significativa en el postest respecto al pretest, sólo en el grupo placebo, no en el grupo PD.

El análisis intergrupos muestra diferencias significativas entre el porcentaje de cambio observado tras el ejercicio, del grupo experimental y el del grupo control para todas las variables de funcionalidad muscular analizadas, es decir, para las pruebas de potencia de miembros inferiores SJ y CMJ, para su índice elástico, y para la fuerza máxima de prensión manual. Los resultados indican que el grupo que tomó PD ha expresado menores deterioros en las pruebas de funcionalidad muscular, que el grupo placebo.

En todos los casos, se ha demostrado la homogeneidad de muestras pretest, descartando por lo tanto, que las diferencias anteriormente descritas, pudieran ser atribuidas a distribuciones desiguales de las variables, en condiciones basales.

En las Figuras III.30., III.31., III.32. y III.33., se representan mediante diagrama en columnas, los resultados anteriormente comentados, es decir, los valores de las pruebas SJ, CMJ, índice elástico y fuerza máxima de prensión manual, respectivamente, antes y después del ejercicio para cada grupo, indicándose a través de la llamada (*) las disminuciones que han resultado significativas ($p < 0,05$), como se observa, para SJ y CMJ en ambos grupos, y para el índice elástico y fuerza manual, sólo en el grupo placebo. Estas disminuciones tras el ejercicio se han objetivado de mayor magnitud en el grupo placebo respecto al grupo PD, con diferencias significativas ($p < 0,05$) intergrupos, tal y como señalan las letras no coincidentes situadas sobre la pareja de barras del periodo postest, en cada una de las variables.

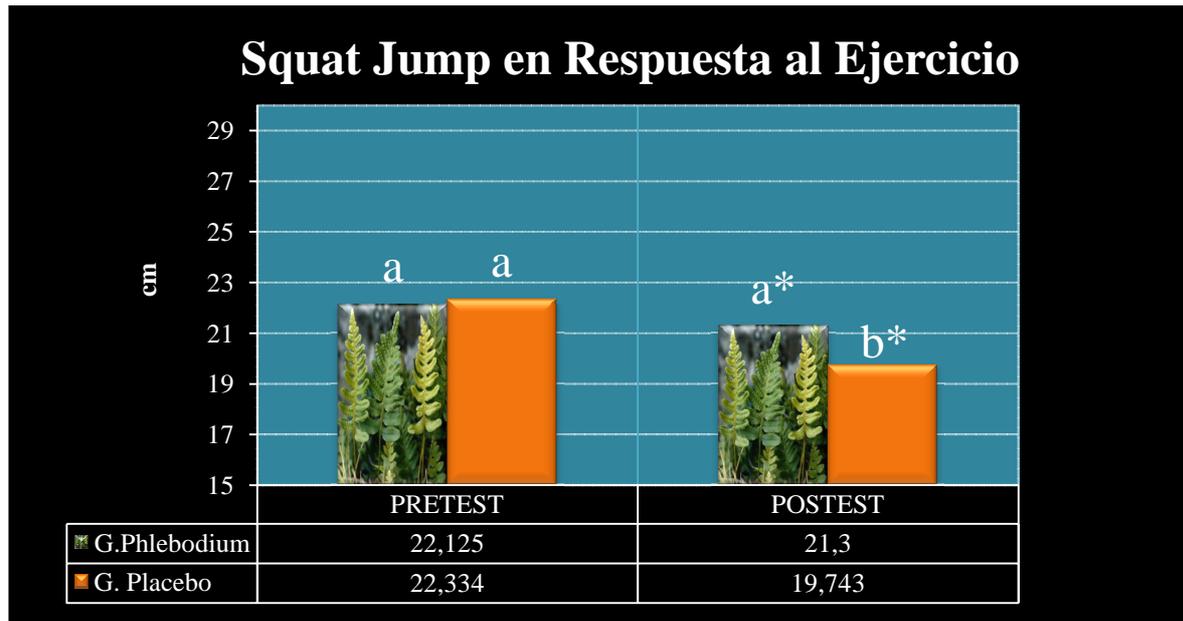


Figura III.30.: Squat Jump en respuesta al ejercicio. Resultado de altura obtenida en la prueba de Salto Vertical Squat Jump (SJ) pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en centímetros (cm), según período y grupo.

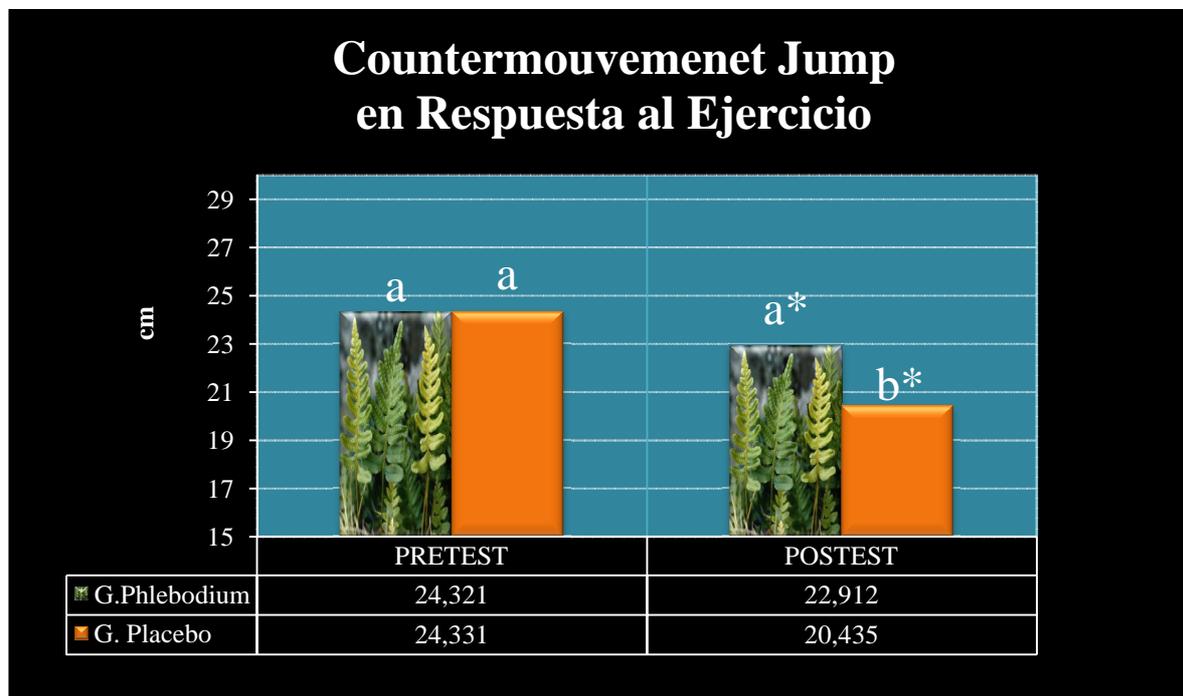


Figura III.31.: Countermouvement Jump en respuesta al ejercicio. Resultado de altura obtenida en la prueba de Salto Vertical Countermouvement Jump (CMJ) pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en centímetros (cm), según período y grupo.

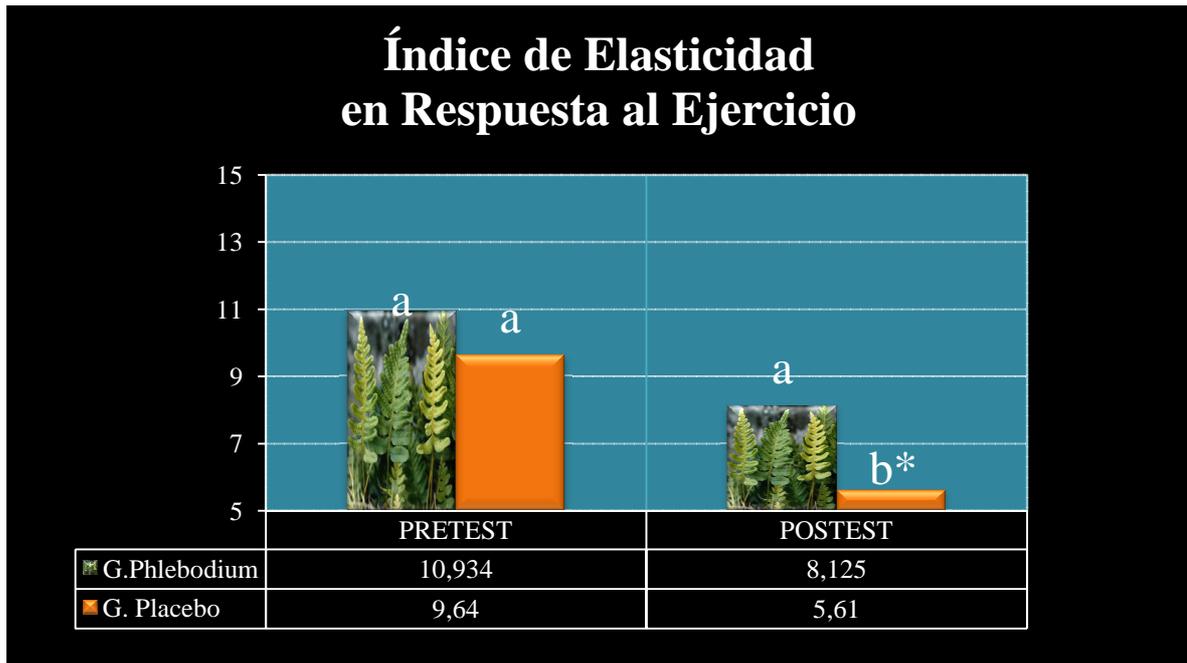


Figura III.32.: Índice de elasticidad en respuesta al ejercicio. Índice de elasticidad (IE) obtenido a partir de las variables SJ y CMJ mediante la fórmula $((CMJ-SJ)/SJ)*100$ en pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable, según periodo y grupo.

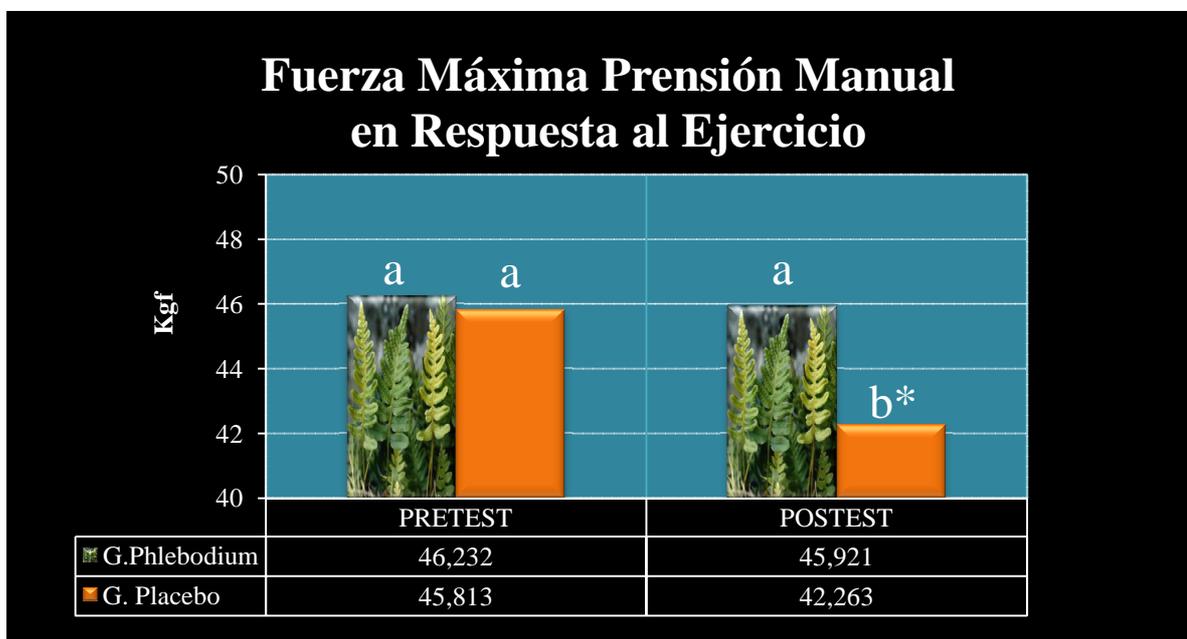


Figura III.33.: Fuerza máxima de prensión manual en respuesta al ejercicio. Resultado de la fuerza máxima de prensión manual obtenida mediante dinamometría en pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Se ha realizado promedio de los valores obtenidos por ambas manos, en cada uno de los periodos y grupos. Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en kilogramos de fuerza (Kgf), según período y grupo.

En la *Figura III.34.* se representa a modo de síntesis a través de gráfico de columnas, el porcentaje de cambio pretest-postest en el grupo experimental y el grupo control, y su carácter significativo (*) o no, para cada uno de los test funcionales musculares incluidos en el protocolo de estudio, indicándose el sentido del cambio (en este caso descensos) y la existencia de diferencias significativas intergrupos posttest (letras no coincidentes sobre barras) o no, para cada variable. Así pues, se observan reducciones significativas tras el ejercicio de las variables SJ, CMJ para los dos grupos, y del índice elástico y fuerza isométrica máxima de manos, sólo en el grupo placebo como ya ha sido anteriormente comentado, con diferencias también significativas entre grupo PD y placebo posttest para las cuatro variables. La significación estadística, es considerada para valores de $p < 0,05$.

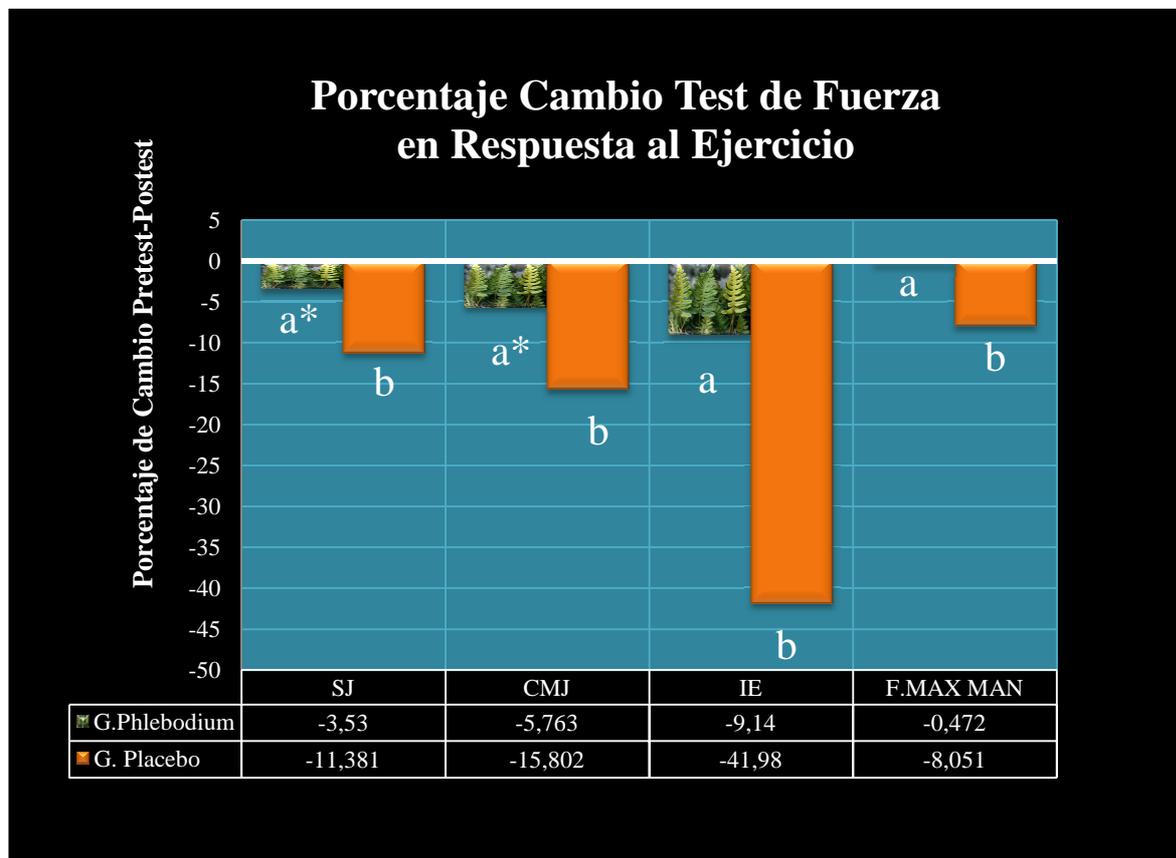


Figura III.34.: Porcentaje de cambio en los test de fuerza en respuesta al ejercicio. Porcentaje de cambio entre el pretest y el posttest de las pruebas de Salto Vertical Squat Jump (SJ), Countermovement Jump (CMJ), índice de elasticidad (IE), y fuerza máxima de prensión manual (F.MAX MAN). (*) Indica porcentaje de cambio pretest-postest intragrupo significativo para $p < 0,05$. Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas en el porcentaje de cambio entre los dos grupos ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor porcentual del cambio pretest-postest por variable y grupo.

5.3.3. Comportamiento del Componente Humoral Inmune en Respuesta al Ejercicio: Citoquinas y Proteína C Reactiva

En las *Tabla III.37.a.* y *b.* se exponen los datos de estadística descriptiva y de contraste referidos a los parámetros inflamatorios-inmunológicos sanguíneos: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 6 (IL-6), antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2), proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) y temperatura corporal, este último parámetro aunque de otra naturaleza, ha sido incluido en el presente apartado, por su relación con la respuesta de las citoquinas.

COMPONENTE HUMORAL INMUNE EN RESPUESTA AL EJERCICIO

Estadística Descriptiva y de Contraste

Variable ¹	Grupo ² (N)	Período	Media	Desviac. Típica	Error Típ. de la Media	Significac. p Intragrupo (Pre-postest) ³	Significac. p Intergrupos (Homogen. Muestras Pretest) ⁴	Significac. p % Cambio Intergrupos (Postest) ⁵
TNF- α (pg/mL)	Exp (16)	Pretest	19,9545	8,5995	2,1498	0,310	se asumen muestras homogéneas ($p>0,05$)	0,000*
		Postest	18,6181	8,1343	2,0335			
		% Cambio Pre-Postest	-3,7934	20,4105	5,1026			
	Ctrol (17)	Pretest	16,0332	11,2983	2,7402	0,000*		
		Postest	19,4902	12,0488	2,9222			
		% Cambio Pre-Postest	30,4119	29,9075	7,2536			
IL-6 (pg/mL)	Exp (16)	Pretest	6,6706	10,9830	2,7457	0,615	se asumen muestras homogéneas ($p>0,05$)	0,007*
		Postest	6,0998	12,3898	3,0974			
		% Cambio Pre-Postest	-15,7283	69,4037	17,3509			
	Ctrol (17)	Pretest	4,5285	4,4788	1,0862	0,002*		
		Postest	6,4279	6,1051	1,4807			
		% Cambio Pre-Postest	52,3733	47,4506	11,5084			
IL-1ra (pg/mL)	Exp (16)	Pretest	185,2550	38,5812	9,6453	0,000*	se asumen muestras homogéneas ($p>0,05$)	0,001*
		Postest	210,1227	61,6348	15,4087			
		% Cambio Pre-Postest	12,6917	14,8167	3,7041			
	Ctrol (17)	Pretest	176,8476	25,5491	6,1965	0,113		
		Postest	166,0475	27,4224	6,65091			
		% Cambio Pre-Postest	-5,7819	13,3740	3,2436			
	Ctrol (17)	Postest	36,4750	0,5079	0,1270	0,005*		
		% Cambio Pre-Postest	1,9663	1,4655	0,3663			
		Pretest	35,5000	0,5037	0,1222			
Ctrol (17)	Postest	36,5650	0,6828	0,1656	0,005*			
	% Cambio Pre-Postest	2,9987	1,2205	0,2960				
	Pretest	35,5000	0,5037	0,1222				

Tabla III.37.a. Componente humoral inmune en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste

Se reflejan datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) para cada una de las variables especificadas en la primera columna, por grupo (experimental y control) y periodo (pretest y postest), así como el porcentaje de cambio (% cambio) entre ambos periodos para cada categoría. Las tres últimas columnas corresponden a los test de contraste de hipótesis: intragrupo pre-postest, intergrupos pretest e intergrupos postest respectivamente.

(1) Unidades de medida de las variables: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 6 (IL-6), antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), y receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) en picogramos por mililitro (pg/mL), proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) en miligramos por litro (mg/L) y temperatura en grados centígrados (°C)

(2) Grupo experimental (Exp) y grupo control (Ctrol) con número de sujetos por grupo (N)

(3) Contrastes intragrupo (pre-postest): Para variables normales, p corresponde al nivel de significación del test de la T Student para los datos apareados y el valor (subrayado) indica que se ha aplicado previamente test de correlación para comprobar la asociación significativa entre variables apareadas. Para variables no paramétricas, p corresponde al nivel de significación del test de Wilcoxon para datos apareados, que no exige aplicación previa de test correlacional. Se asumen diferencias significativas para $p<0,05$

(4) Contrastes para verificar homogeneidad de muestras pretest: Para variables normales se ha aplicado prueba de Levene de igualdad de varianzas y después prueba T de Student de igualdad de medias para las muestras independientes, el valor de significación reflejado corresponde a la prueba T. Para variables no paramétricas se ha aplicado el test de la U de Mann-Whitney, y el valor p de significación reflejado corresponde a la significación exacta de este test. Se asumen muestras iguales para $p>0,05$

(5) Contrastes intergrupos postest para objetivar diferencias tras el ejercicio entre grupo experimental y control. Mismas especificaciones que (4) pero para el periodo postest

(*): Estadísticamente significativo ($p<0,05$)

COMPONENTE HUMORAL INMUNE EN RESPUESTA AL EJERCICIO								
Estadística Descriptiva y de Contraste								
Variable ¹	Grupo ² (N)	Período	Media	Desviac. Típica	Error Típ. de la Media	Significac. <i>p</i> Intragrupo (Pre-postest) ³	Significac. <i>p</i> Intergrupos (Homogen. Muestras Pretest) ⁴	Significac. <i>p</i> % Cambio Intergrupos (Postest) ⁵
sTNFR2 (pg/mL)	Exp (16)	Pretest	2906,8109	399,3355	99,8338	0,002*	se asumen muestras homogéneas (<i>p</i> >0,05)	0,038*
		Postest	3103,0926	401,3254	100,3313			
		% Cambio Pre-Postest	7,1086	8,4122	2,1030			
	Ctrol (17)	Pretest	2341,9798	435,5071	105,6260	0,370		
		Postest	2375,5868	447,2902	108,4838			
		% Cambio Pre-Postest	1,5064	6,3068	1,5296			
PCRhs (mg/L)	Exp (16)	Pretest	2,7065	2,0205	0,5051	0,000*	se asumen muestras homogéneas (<i>p</i> >0,05)	0,023*
		Postest	2,8280	1,9918	0,4980			
		% Cambio Pre-Postest	7,6829	9,1121	2,2780			
	Ctrol (17)	Pretest	1,7890	1,1667	0,2829	0,003*		
		Postest	2,1600	1,4643	0,355			
		% Cambio Pre-Postest	18,7955	21,2531	5,1546			
TEMPERATURA (°C)	Exp (16)	Pretest	35,7750	0,4973	0,1243	0,061	se asumen muestras homogéneas (<i>p</i> >0,05)	0,008*
		Postest	36,4750	0,5079	0,1270			
		% Cambio Pre-Postest	1,9663	1,4655	0,3663			
	Ctrol (17)	Pretest	35,5000	0,5037	0,1222	0,005*		
		Postest	36,5650	0,6828	0,1656			
		% Cambio Pre-Postest	2,9987	1,2205	0,2960			

Tabla III.37.b.: Componente humoral inmune en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste

Se reflejan datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) para cada una de las variables especificadas en la primera columna, por grupo (experimental y control) y periodo (pretest y postest), así como el porcentaje de cambio (% cambio) entre ambos periodos para cada categoría. Las tres últimas columnas corresponden a los test de contraste de hipótesis: intragrupo pre-postest, intergrupos pretest e intergrupos postest respectivamente.

(1) Unidades de medida de las variables: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 6 (IL-6), antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), y receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) en picogramos por mililitro (pg/mL), proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) en miligramos por litro (mg/L) y temperatura en grados centígrados (°C)

(2) Grupo experimental (Exp) y grupo control (Ctrol) con número de sujetos por grupo (N)

(3) Contrastes intragrupo (pre-postest): Para variables normales, *p* corresponde al nivel de significación del test de la T Student para los datos apareados y el valor (subrayado) indica que se ha aplicado previamente test de correlación para comprobar la asociación significativa entre variables apareadas. Para variables no paramétricas, *p* corresponde al nivel de significación del test de Wilcoxon para datos apareados, que no exige aplicación previa de test correlacional. Se asumen diferencias significativas para *p*<0,05

(4) Contrastes para verificar homogeneidad de muestras pretest: Para variables normales se ha aplicado prueba de Levene de igualdad de varianzas y después prueba T de Student de igualdad de medias para las muestras independientes, el valor de significación reflejado corresponde a la prueba T. Para variables no paramétricas se ha aplicado el test de la U de Mann-Whitney, y el valor *p* de significación reflejado corresponde a la significación exacta de este test. Se asumen muestras iguales para *p*>0,05

(5) Contrastes intergrupos postest para objetivar diferencias tras el ejercicio entre grupo experimental y control. Mismas especificaciones que (4) pero para el periodo postest

(*) Estadísticamente significativo (*p*<0,05)

En cuanto a los resultados del análisis pretest-postest intragrupo, se han objetivado en el grupo experimental, elevaciones significativas de IL-1ra, sTNFR2 y PCRhs tras el ejercicio, y reducciones, aunque no significativas de los parámetros TNF- α e IL-6. Aunque la temperatura corporal ha manifestado una tendencia al ascenso, no ha resultado matemáticamente relevante. En cuanto al grupo placebo, ha mostrado un aumento significativo tras el ejercicio de todas las variables analizadas, salvo de IL-1ra (con reducción no significativa), es decir, de TNF- α , IL-6, sTNFR2, PCRhs y T^a. Ello indica que el protocolo de ejercicio aplicado ha inducido cambios de estas variables en ambos grupos, pero en sentido diferente, de modo que en el grupo PD, se ha producido un aumento preferente de citoquinas antiinflamatorias y sólo en pequeño grado del reactante de fase aguda PCRhs, y una disminución de parámetros inflamatorios. Por el contrario, en el grupo placebo, el ejercicio ha puesto de manifiesto una marcada respuesta proinflamatoria, y una más atenuada respuesta simultánea antiinflamatoria, cuya diferencia respecto al grupo experimental, ha sido objetivada a través de las correspondientes pruebas de contraste postest.

Así pues, el análisis intergrupos tras el ejercicio, muestra diferencias significativas entre el porcentaje de cambio del grupo experimental y el del grupo control para todas las variables analizadas, esto es, para TNF- α , IL-6, IL-1ra, sTNFR2, PCRhs y T^a. Los resultados indican que, el grupo que ha tomado PD ha manifestado una respuesta menos acentuada de parámetros sanguíneos proinflamatorios tras el ejercicio: TNF- α , IL-6 (el carácter pro-antiinflamatorio de esta citoquina, se discutirá ampliamente en el apartado 6) y PCRhs, con reducciones de los dos primeros y leves incrementos del tercero, y ascensos más acusados de las citoquinas antiinflamatorias IL-1ra, sTNFR2, respecto al grupo placebo.

Como se indica en la penúltima columna de la tabla, se ha demostrado en los dos grupos, la homogeneidad de muestras pretest, descartando por lo tanto, que las diferencias anteriormente descritas, pudieran ser atribuidas a distribuciones desiguales de las variables, en condiciones basales.

En las Figuras III.35. a III.40., se representan mediante diagrama en columnas, los resultados anteriormente expuestos, que no obstante, se comentan brevemente gráfica por gráfica:

La Figura III.35. muestra en el grupo PD una reducción de TNF- α no significativa tras el ejercicio, mientras que en el placebo, se observa un aumento significativo tras el protocolo de esfuerzo. Las diferencias posttest entre los dos grupos para esta variable, han resultado estadísticamente significativas.

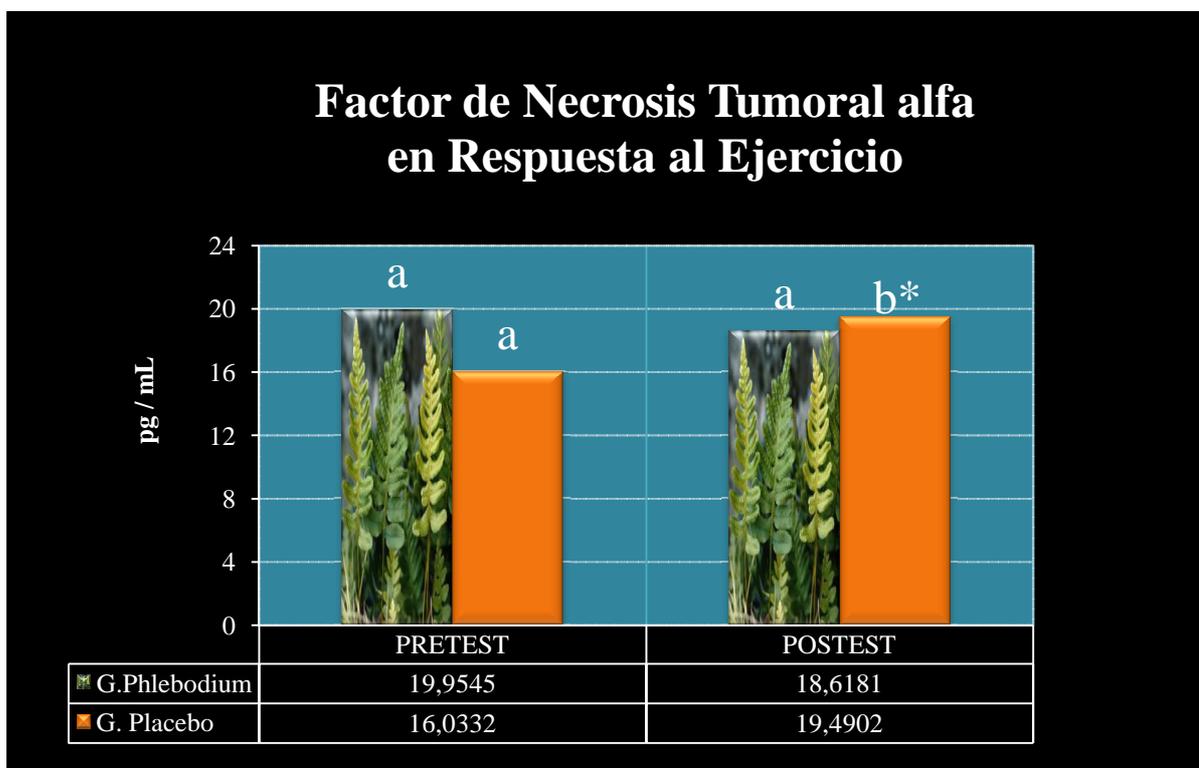


Figura III.35.: Factor de necrosis tumoral alfa en respuesta al ejercicio. Concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) pretest y posttest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y posttest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en picogramos por mililitro (pg/mL) por período y grupo.

La Figura III.36. evidencia en el grupo PD una reducción de IL-6 no significativa tras el ejercicio, y un aumento significativo tras el protocolo de esfuerzo en el grupo placebo. Las diferencias posttest entre los dos grupos para esta variable, han resultado estadísticamente significativas.



Figura III.36.: Interleuquina 6 en respuesta al ejercicio. Concentraciones de interleuquina 6 (IL-6)) pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en picogramos por mililitro (pg/mL), según periodo y grupo.

La Figura III.37. representa en el grupo experimental una elevación del IL-1ra significativa tras el ejercicio, mientras que en el placebo, se observa una reducción no significativa tras el protocolo de esfuerzo. Las diferencias postest entre los dos grupos para esta variable, han resultado estadísticamente significativas.

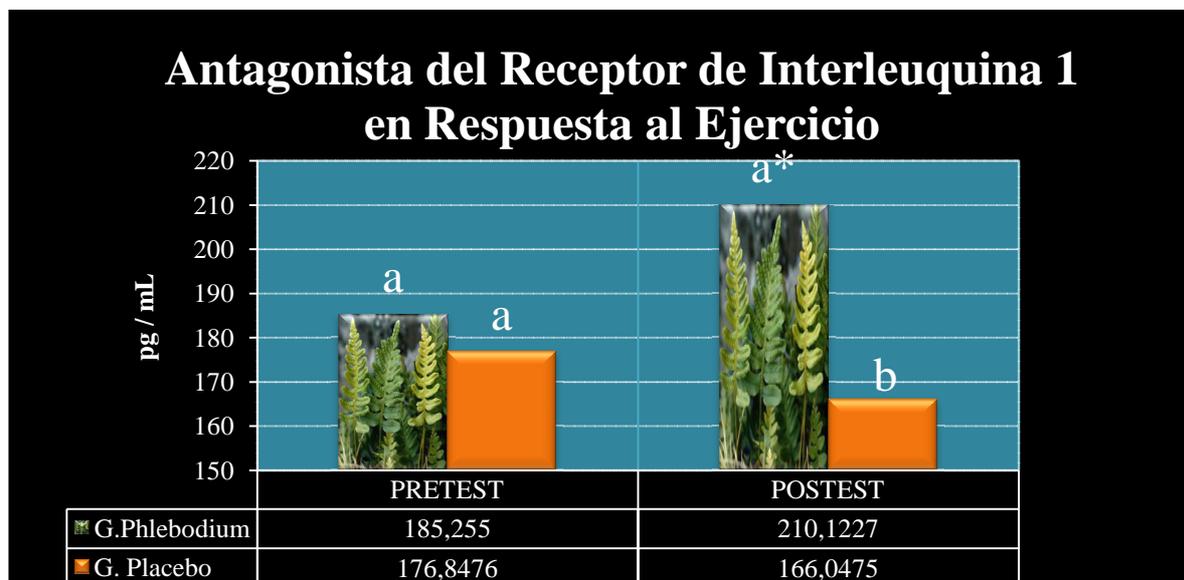


Figura III.37.: Antagonista del receptor de interleuquina 1 en respuesta al ejercicio. Concentraciones del antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra) pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en picogramos por mililitro (pg/mL), según periodo y grupo.

La *Figura III.38.*, representa en el grupo PD un acenso de sTNFR2 significativa tras el ejercicio, mientras que en grupo control, se observa un aumento no significativo en el mismo periodo, con diferencias postest entre los dos grupos para esta variable, han estadísticamente significativas.

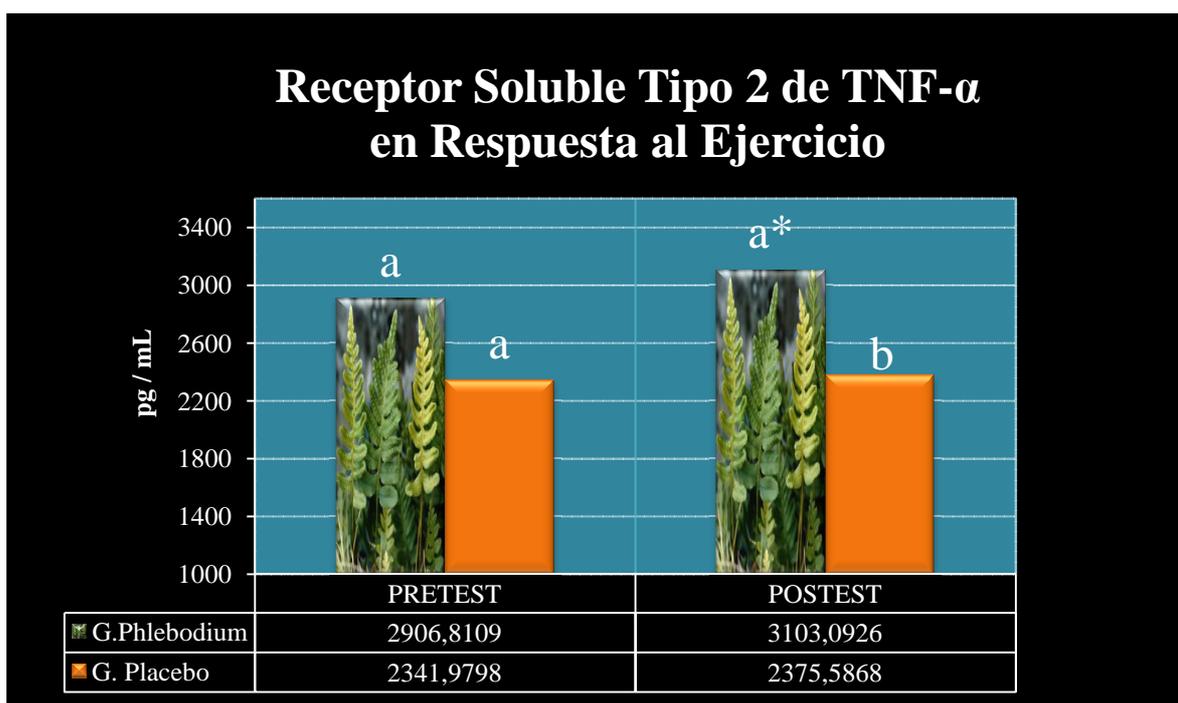


Figura III.38.: Receptor soluble tipo 2 de TNF- α en respuesta al ejercicio. Concentraciones del receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2) pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en picogramos por mililitro (pg/mL), según período y grupo.

La *Figura III.39.* representa una elevación significativa de la PCR tras el ejercicio en ambos grupos, siendo el ascenso mayor en el grupo control respecto al experimental, con diferencias significativas intergrupos postest.

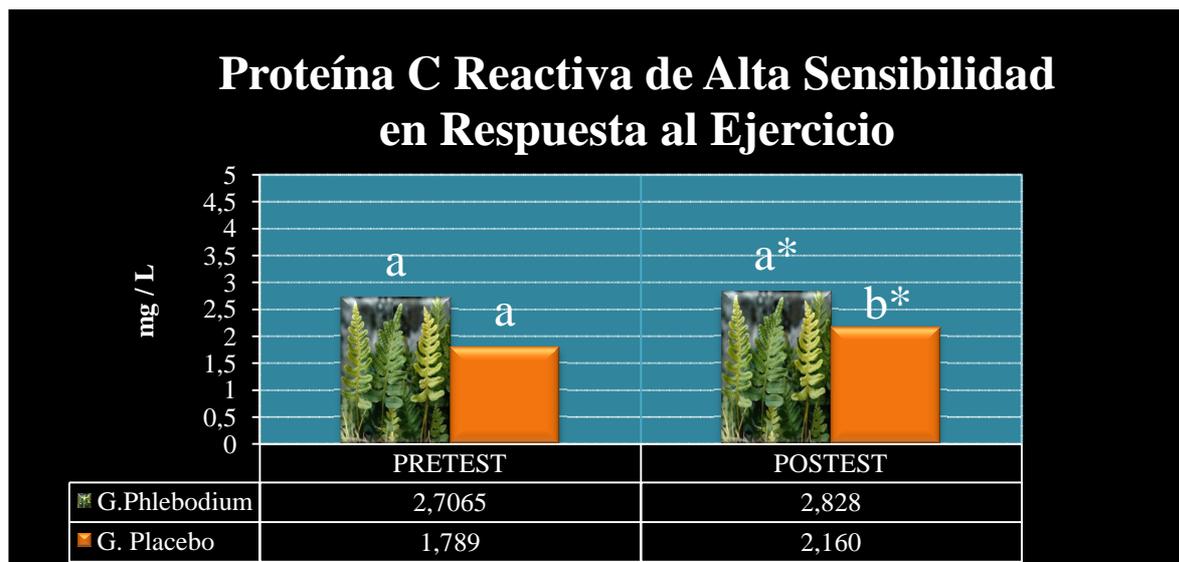


Figura III.39.: Proteína C reactiva de alta sensibilidad en respuesta al ejercicio. Concentraciones de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en miligramos por mililitro (mg/L), según período y grupo.

La *Figura III.40.* muestra en el grupo PD un leve ascenso de la temperatura corporal no significativo tras el ejercicio, y en el placebo, un aumento significativo de dicho parámetro tras el protocolo de esfuerzo, resultando las diferencias postest entre los dos grupos para esta variable, estadísticamente significativas.

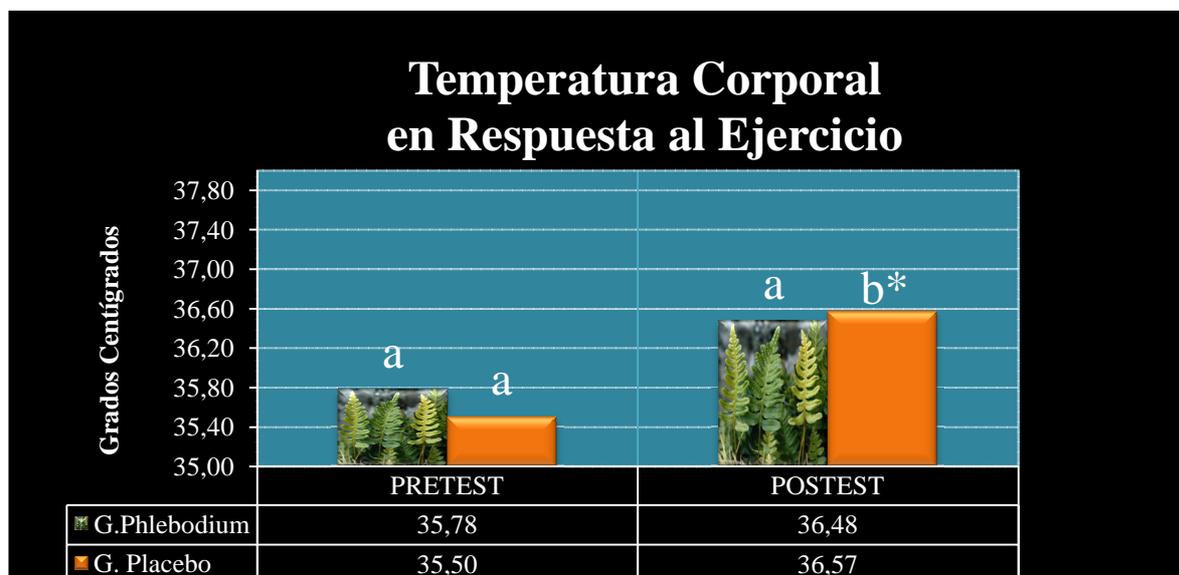


Figura III.40.: Temperatura corporal en respuesta al ejercicio. Temperatura (T°) pretest y postest para cada grupo (G. Phlebodium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas entre los dos grupos para ese periodo de tiempo ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$) para el mismo periodo. (*) Indica la existencia de diferencias significativas para ese grupo, entre los dos periodos (pretest y postest) ($p < 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor medio de la variable en grados centígrados por período y grupo.

Finalmente, en la *Figura III.41.*, se representa una síntesis de los resultados de los parámetros inflamatorios sanguíneos ya expuestos en párrafos anteriores, en este caso, bajo el formato de porcentaje de cambio pretest-postest tanto en el grupo experimental como en el grupo control, mostrando asimismo, su carácter significativo (*) o no, para cada una de las variables inflamatorias-inmunológicas y T^a corporal. También se muestra el sentido del cambio (ascensos con barras por encima del eje principal de abscisas y descensos por debajo del mismo) y la existencia de diferencias significativas intergrupos postest (letras no coincidentes sobre barras) o no significativas (letras coincidentes), para cada variable.

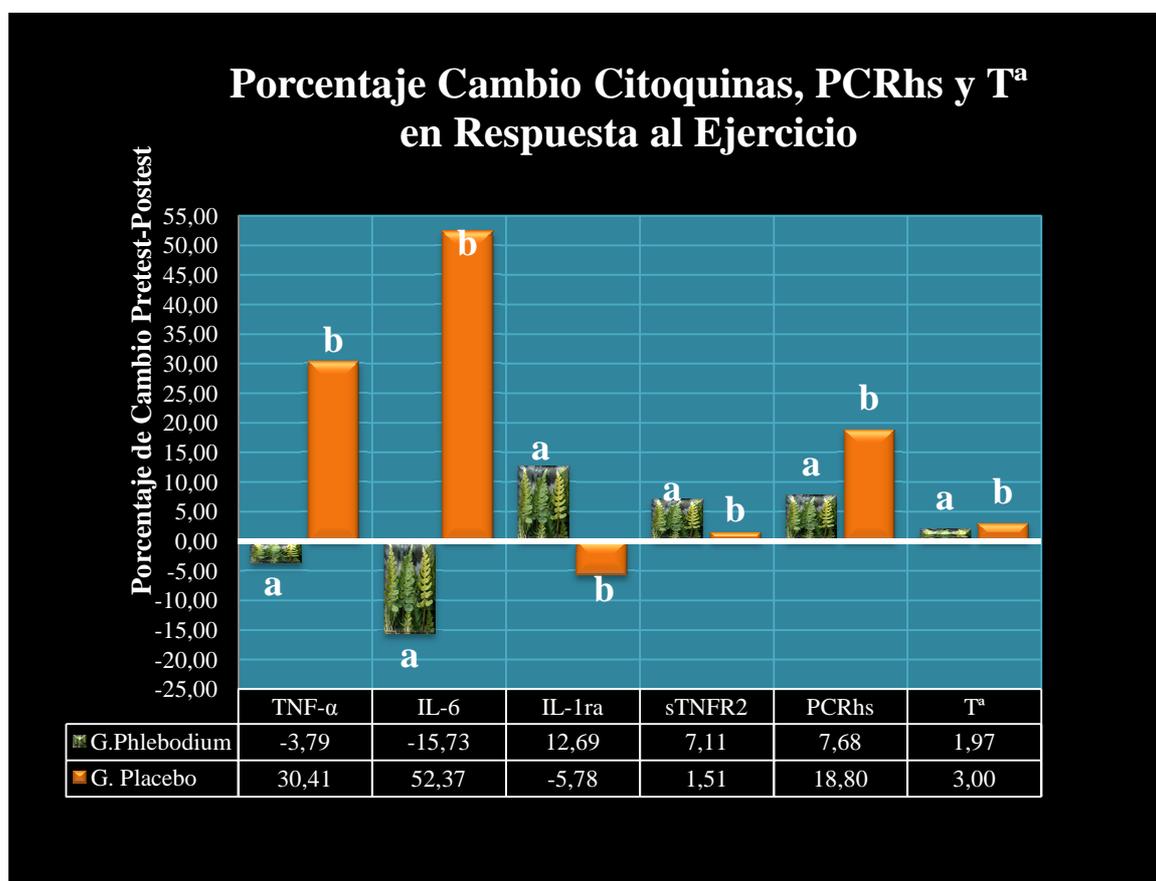


Figura III.41.: Porcentaje de cambio de citoquinas, PCRhs y temperatura. Porcentaje de cambio entre el pretest y el postest de los niveles de: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 6 (IL-6), antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1ra), receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR2), proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) y temperatura en grados centígrados ($^{\circ}$ C) para cada grupo (G. Phlebotium y G. Placebo). Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas en el porcentaje de cambio entre los dos grupos ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$). Las columnas situadas por encima del eje central de abscisas indica que se ha producido un incremento de la variable tras el ejercicio y las situadas por debajo, muestran una disminución de los niveles de la variable en el postest. En la tabla de datos, se refleja el valor porcentual del cambio pretest-postest por variable y grupo.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. Sedentarismo y sus Consecuencias: Riesgo de Enfermar por Procesos Cardiovasculares y Crónicos No Transmisibles, Estado Inflamatorio Basal y Condición Física

6.1.1. Estimación del RCV por Métodos Clásicos

A lo largo de los últimos años, el cálculo del riesgo cardiovascular, se ha convertido en una herramienta decisiva para la toma de decisiones preventivas y terapéuticas, habiéndose convenido la necesidad de emprender este tipo de acciones de una forma más o menos estricta, en base al estrato de riesgo estimado. Teniendo en cuenta la amplia aceptación por parte de la comunidad científica de que el riesgo calculado de enfermedad cardiovascular situado por encima del 20 % (realmente referido al riesgo coronario) en los próximos 10 años, exige la adopción de medidas preventivas extremas, ya que al establecerlas, puede proyectarse un descenso de dicho riesgo del 30-50 % (Rodríguez-Artalejo, 1999; Kromhout, 2001), parece clara la imperiosa necesidad de disponer de herramientas de gran sensibilidad para detectar precozmente a aquellos sectores de la población con mayores probabilidades de enfermar, todo ello, con el objetivo implícito de aplicar las medidas interventivas adecuadas en tiempo y modo.

Partiendo de que las tablas de valoración del riesgo cardiovascular *REGICOR* y *SCORE* (*Anexos IV y V*), constituyen probablemente, los instrumentos de estimación de la probabilidad de enfermar y/o morir por este tipo de patologías, más utilizados en la práctica clínica diaria, y de los que más referencias bibliográficas se dispone, y considerando también que han sido adaptados consensuadamente a nuestra población mediante la sustitución de los datos de prevalencia de los factores de riesgo y las tasas de incidencia de acontecimientos coronarios (Marrugat *et al.*, 2003b; De Backer *et al.*, 2003, Reiner *et al.*, 2011), se creyó de gran interés su aplicación a los sujetos participantes en investigación.

Así pues, la estimación del riesgo coronario de estos participantes, aplicando la escala de *Framingham* por estadios de *Wilson* (1998) calibrada para la población española (*Framingham-REGICOR*) (*Anexo IV*) (Marrugat *et al.*, 2003a), indica que la probabilidad media que tienen los participantes en este estudio, de sufrir un evento coronario en los 10 próximos años, se sitúa en el estrato que este método califica como de riesgo ligero, esto es, entre el 5 y el 9%. Por el contrario, el estrato de riesgo que indican las tablas *SCORE* (*Anexo V*) para este mismo grupo de sujetos, y en idéntico periodo, se halla en torno al 1%. Por otra parte, nos ha llamado la atención que ninguno de los sujetos de la muestra, haya sido identificado como de riesgo elevado por una u otra escala.

Estos resultados, además de evidenciar discordancias, al menos aparentes, entre ambos métodos de medida, no consideramos que reflejen las verdaderas probabilidades que tiene nuestra población de estudio de sufrir un problema cardíaco y/o vascular, teniendo en cuenta que, tras la evaluación, hemos constatado que tanto su perfil de condición física cardiorrespiratoria, como de condición anatómica, su estado basal inflamatorio y de respuesta general al ejercicio, han revelado signos inequívocos de desequilibrios orgánicos y disfunciones a muy diversos niveles, que sabemos que ejercen irremediadamente, influencias negativas sobre el riesgo de enfermar tanto por problemas cardiovasculares como por otras enfermedades crónicas características de las sociedades modernas.

Centrándonos en el análisis comparativo de los dos métodos de estimación de riesgo evaluados, y a pesar de estas divergencias, el índice *Kappa* de valoración de concordancia entre ambos, aplicado por categorías de riesgo, ha resultado moderado para los estratos de riesgo bajo y ligero (bajo: *Kappa* 0,40 con IC \pm 0,16 y ligero: *Kappa* 0,57 con IC \pm 0,17). No obstante, para la categoría de riesgo moderado, el índice *Kappa* se ha mostrado muy bajo en términos absolutos, y además, con signo negativo, indicando un porcentaje observado, inferior al esperado por azar, lo que se traduce en definitiva, en una correlación muy débil, o prácticamente ausente.

Tratándose de escalas ampliamente utilizadas en la práctica clínica diaria (en ocasiones incluso, de manera un tanto arbitraria por parte de los profesionales sanitarios), para estimar el riesgo futuro de sufrir eventos cardiovasculares y aplicar las medidas preventivas pertinentes, el grado de concordancia hallado en nuestra experiencia, ha resultado inferior al deseable, pero en verdad, no al esperado, ya que la gran mayoría de

estudios publicados, comparando ambas tablas, han manifestado también diferencias ostensibles entre los resultados obtenidos por uno y otro procedimiento.

Entre los numerosos estudios que han objetivado estas divergencias, se encuentra el llevado a cabo en el año 2004 por Buitrago *et al.* (2006) con 1.227 pacientes de varios centros de salud españoles. Mediante este trabajo, evaluó la concordancia entre las tablas de las segundas recomendaciones (basadas en la ecuación de *Framingham*) (Marrugat *et al.*, 2003a) y las terceras de las Sociedades Europeas (basadas en la ecuación de *SCORE*) (De Backer *et al.*, 2003) para las estrategias de prevención de enfermedades cardiovasculares, con el objetivo fundamental de clasificar a los pacientes de riesgo alto, y estimar las consecuencias prácticas de aplicar uno u otro método. Aunque los resultados de dicha comparación mostraron una concordancia global moderada entre ambos procedimientos, se objetivaron discrepancias en el grupo de riesgo alto, al considerar un porcentaje distinto de población, con características de riesgo también diferentes.

Las desigualdades observadas tanto en estas publicaciones como en nuestra investigación, son atribuidas al hecho de que ambas escalas no miden exactamente los mismos eventos. Las tablas de calibradas *Framingham-REGICOR* estiman la probabilidad de presentar un episodio coronario global en un periodo de tiempo de 10 años, incluyendo por lo tanto, eventos mortales y no mortales (estiman morbimortalidad): angina de cualquier tipo, infarto de miocardio fatal y no fatal y, muerte de origen coronario; y sin embargo, las tablas *SCORE* estiman el riesgo de muerte cardiovascular a los 10 años (evalúan sólo mortalidad): por cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y otras enfermedades ateroscleróticas, estableciendo un límite del 5 % a los 10 años, para clasificar a los pacientes dentro del grupo de riesgo cardiovascular alto. Así pues, según las últimas recomendaciones basadas en estudios comparativos, definiendo el umbral de alto riesgo cardiovascular en un 5%, se estaría equiparando implícitamente, al 20 % de riesgo alto coronario total (Maiques *et al.*, 2004).

Diversas investigaciones, han subrayado que los factores de riesgo predominantes en el grupo de riesgo alto *SCORE* y no alto *Framingham* (mujer de edad avanzada con hipertensión arterial) indican un riesgo elevado de muerte por enfermedad cerebrovascular, que constituye un componente importante del riesgo del *SCORE*, y los factores de riesgo del grupo de varones, de edad media y colesterol elevado (excluidos del

grupo de riesgo alto de *SCORE*), sugieren un riesgo alto de presentar una enfermedad coronaria y más bajo de muerte por causa cardiovascular, lo que explicaría su inclusión en el grupo de alto riesgo de *Framingham* (Maiques *et al.*, 2004). Por lo tanto, aunque el balance numérico general de individuos con un determinado riesgo pueda ser semejante entre ambos métodos, los sujetos identificados en los distintos estratos, no comparten idénticas características, es decir, no son siempre los mismos individuos.

De todos estos argumentos, se desprende la importancia de conocer los eventos que miden cada uno de estos u otros métodos clásicos semejantes de estimación del riesgo cardiovascular y, consecuentemente, a los sujetos que identifica, tanto con el fin de seleccionar el instrumento de valoración más adecuado para la característica que se desea identificar de manera preferente, como con el de aplicar las estrategias preventivas y terapéuticas pertinentes.

En nuestro estudio, el objetivo fundamental de utilizar un método de valoración del riesgo coronario-cardiovascular, no se ha centrado en el análisis exhaustivo de la concordancia entre las diversas tablas disponibles en la práctica clínica, sino disponer de un parámetro cuantitativo y validado, que estime la posibilidad de sufrir eventos de esta naturaleza, y sobre todo, que permita establecer análisis de correlación objetivos con los parámetros de condición física e inflamatorios que, hemos incluido en nuestro protocolo de estudio. El interés de dicha evaluación, parte de las evidencias experimentales que asocian consistentemente algunas de estas variables, a un riesgo cardiaco y/o vascular más elevado, e incluso, a la mayor probabilidad de morir por cualquier tipo de enfermedad. Factores últimos que, contradictoriamente, y hasta el momento, no han sido incluidos de manera consensuada en las escalas clásicas de estratificación de dicho riesgo.

Tras haber aplicado uno y otro método a los sujetos participantes, evaluado el grado de concordancia entre ambos, y sopesado las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos en el contexto de esta investigación, se ha resuelto utilizar las tablas calibradas de *Framingham-REGICOR* para efectuar los correspondientes análisis de relación lineal con los parámetros de condición física y marcadores inflamatorios referidos. A continuación se exponen las conclusiones que han justificado tal decisión:

- Las tablas de *Framingham-REGICOR* identifican mejor que las *SCORE* el riesgo en varones de edad media, e hiperlipémicos (Maiques *et al.*, 2004; Buitrago *et al.*, 2006), ajustándose de manera más adecuada al perfil de los sujetos de nuestra investigación, que han presentado valores medios de colesterol total superiores a los recomendados y cifras de colesterol de alta densidad (cHDL), inferiores a las deseables, unos factores favorecedores del riesgo coronario, que las tablas *SCORE* no consideran en sus cálculos estimativos.
- Aunque las variables relacionadas con la capacidad aeróbica y la actividad física de la vida diaria, serán objeto de discusión en los apartados siguientes, adelantamos aquí algún dato a este respecto, por motivos de argumentación, al haber constituido uno de los principales condicionantes en la selección de las tablas de *Framingham-REGICOR*. Se trata de la fuerte correlación detectada entre la estimación del riesgo coronario por este método y diversos parámetros de condición física incluidos en el protocolo del presente estudio, y más específicamente, con la capacidad aeróbica, teniendo en cuenta que esta última es considerada un importante predictor independiente de eventos cardiovasculares y de mortalidad por todas las causas. Por el contrario, no se ha observado tal grado de asociación con la estimación del riesgo por *SCORE*.
- Aunque las tablas de *Framingham* calibradas no proporcionan el riesgo cardiovascular global, hasta ahora se han venido utilizando como método estándar de estimación del riesgo coronario total, puesto que éste, se puede considerar según muchos autores, una aproximación razonable al primero, aplicando un factor de corrección que se ha establecido consensuadamente en 1,3 (Jackson, 2000). Por lo tanto, el hecho de que hasta la presente haya sido el modelo más empleado, también nos confiere la ventaja de disponer de mayor cantidad de datos de referencia.

6.1.2. Estado Inflamatorio Basal, Riesgo Cardiovascular (RCV) y de Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT)

6.1.2.1. Proteína C Reactiva (PCR), RCV y de ECNT

Considerando la nueva perspectiva etiopatogénica de naturaleza inflamatoria de las enfermedades cardiovasculares, y en general, de las patologías conocidas como crónicas no transmisibles (ECNT), y sus situaciones de riesgo (Ramos *et al.*, 2009), hemos evaluado en nuestro grupo de estudio, la posible correlación existente entre distintos parámetros inflamatorios y el riesgo cardiovascular calculado a través de métodos clásicos, en este caso, y como se comentó en el apartado anterior, mediante la escala de *Framingham* por estadios de *Wilson* calibrada para la población española, que estima más específicamente, el riesgo coronario (Marrugat *et al.*, 2003a).

Centrándonos en el parámetro PCR de alta sensibilidad (PCRhs), y concretamente en el análisis correlacional entre éste, y el índice de riesgo coronario, se ha evidenciado una relación positiva entre ambos, fuerte y estadísticamente significativa, de donde se desprende que, el mayor riesgo coronario se asocia a niveles más elevados de dicha proteína como expresión de un perfil inflamatorio también más desfavorable.

Datos semejantes en lo que respecta al sentido de la asociación pero sin adquirir el grado de significación estadística, se han hallado con los niveles de lípidos sanguíneos, y de glucosa, así como con las cifras tensionales, como factores todos ellos, que computan en la estimación del RCV. El estado proinflamatorio asociado a la resistencia insulínica y la expresión de ciertas citoquinas por parte del endotelio vascular, justifican que muchos estudios hayan relacionado de manera consistente la diabetes y la hipertensión arterial, respectivamente, con unos niveles más elevados de PCRhs (Liu *et al.*, 1996; Festa *et al.*, 2000; Sesso *et al.*, 2003; Chuang *et al.*, 2013).

Aunque los valores medios de PCRhs mostrados por nuestro grupo de estudio (2,67 mg/L, con máximos hasta de 7,2 mg/L) se encuentran dentro del rango de normalidad delimitado por la mayoría de los laboratorios (0-8 mg/L) (Cuesta *et al.*, 2010), lo cierto es que, estos datos, interpretados únicamente en base a las anteriores referencias, verdaderamente no poseen utilidad práctica desde el punto de vista predictivo o pronóstico en patologías cardiovasculares y otras enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas

con el proceso inflamatorio. De hecho, las cifras ubicadas en el estrato normal según estos criterios generales de laboratorio, se sitúan entre 2 y 10 veces por encima de las que han mostrado varones aparentemente sanos, que posteriormente han desarrollado eventos coronarios, durante los periodos de seguimiento (habitualmente 5-10 años) de diversos estudios de cohortes (Ridker *et al.* 1998; Coma-Canella *et al.*, 2005).

Sin embargo, en los últimos años, con la mayor precisión de las técnicas de determinación de este parámetro, se ha propuesto en la práctica clínica, establecer varias categorías de riesgo de eventos cardiovasculares en base a las concentraciones basales de PCRhs, siempre y cuando no existan evidencias de procesos inflamatorios activos (cifras superiores a 10 mg/L, obligarían a repetir las determinaciones en 2-3 semanas para descartar inflamación activa): riesgo bajo (PCR < 1 mg/L), riesgo intermedio (PCR 1-3 mg/L) y riesgo alto (PCR > 3 mg/L) (Pearson *et al.*, 2003a). Según estos criterios, los sujetos de nuestra investigación, se situarían en una categoría intermedia de riesgo. Sin embargo, esta estratificación no aporta una información cuantitativa sobre las probabilidades específicas de enfermar o morir por este grupo de enfermedades, ni sobre los tiempos estimados de predicción del riesgo, y tampoco lleva implícitos protocolos consensuados de medidas preventivas y/o terapéuticas según la categoría de riesgo.

A pesar de que aún no se ha aceptado la utilización sistemática de la PCRhs en el screening cardiovascular, sí se ha sugerido de acuerdo con las primeras recomendaciones de la AHA, que a nivel de prevención primaria, puede ser útil su determinación en pacientes con riesgo coronario intermedio (10-20% según las escalas de Riesgo de *Framingham*) y elevado (>20%) (Pearson *et al.*, 2003b), agregando valor pronóstico a los factores de riesgo tradicionales (Shishehbor *et al.*, 2003).

En nuestra investigación, hemos aplicado el método propuesto por Rifai *et al.* (1997; 2000a) para estimar el riesgo coronario a los 5 años, en base a que numerosos y consistentes estudios han demostrado que, cuando la PCRhs es evaluada conjuntamente con los niveles de lípidos sanguíneos, y muy especialmente con la ratio colesterol total/colesterol de alta densidad (Chol.tol/cHDL), mejora sensiblemente el valor pronóstico de riesgo de eventos coronarios primarios, respecto al estimado por cada parámetro de manera independiente (Rifai & Ridker, 2001). Según la distribución en quintiles de riesgo tanto para la PCRhs como para la razón Chol.tol/cHDL (*Anexo VI*), la media de riesgo

relativo para enfermedad coronaria de los sujetos de nuestro estudio, ha resultado comprendida entre 4,5 y 5. Se interpreta que, estos sujetos presentan un riesgo estimado de padecer un evento cardiovascular en los próximos 5 años (más centrado en riesgo coronario), entre 4,5 y 5 veces superior al que presentarían los sujetos situados en el quintil más bajo, es decir, con unos niveles de PCRhs basales $<0,7$ y una ratio Chol.tot/cHDL por debajo de 3,4.

Puesto que según estas tablas, por cada incremento de PCR en un quintil, el riesgo relativo de eventos cardiovasculares en varones se incrementa en un 26%, se deduce que la reducción de un sólo quintil, supondría un descenso equivalente del riesgo en términos cuantitativos.

No obstante, para interpretar de una manera adecuada los resultados de estas estimaciones, sería preciso ajustar la escala de Rifai tanto a la distribución de PCRhs en la población española, como a la incidencia esperada de eventos cardiovasculares según los niveles de esta proteína en la población (Roberts *et al.*, 2000; Luo *et al.*, 2012). A pesar de que aún no se han realizado estudios epidemiológicos específicos que posibiliten la calibración precisa de estas tablas, adaptándolas a nuestro medio, y establecer así unos estándares de referencia adecuados, hemos considerado de interés aplicarlas igualmente a los participantes en esta investigación, al permitirnos:

- Obtener una información complementaria aunque sea de una manera aproximada, evaluando si en la estimación del riesgo, la adición de parámetros inflamatorios a los factores predisponentes convencionales, refleja resultados semejantes a los proporcionados por los métodos clásicos como son las escalas de *Framingham* calibradas, y
- Valorar si existe una correspondencia entre ambos resultados

En efecto, dicha correspondencia ha podido ser constatada en el caso del parámetro PCRhs a pesar de los mencionados factores limitantes, y también ha resultado favorable en lo que respecta a otros parámetros inflamatorios que serán objeto de discusión en los siguientes apartados de esta tesis.

6.1.2.2. Interleuquina 6 (IL-6), RCV y ECNT

Exceptuando pequeñas discordancias entre investigadores, podemos afirmar que, desde hace años, se reconoce el importante papel de la IL-6 en la etiopatogenia de la enfermedad ateromatosa (Yamagami *et al.*, 2004), y en términos más amplios, también se han aceptado sus implicaciones en un gran número patologías inflamatorias crónicas de bajo grado, tanto cardiovasculares como de otra naturaleza, habiéndose demostrado sólidamente su papel predictor del riesgo de padecerlas, e incluso, de morir por cualquier causa. Sin embargo, a pesar de las consistentes evidencias experimentales, aún no se ha aceptado su uso sistemático con fines de estimación de este riesgo, ni se han establecido unos estándares de referencia que permitan evaluar idóneamente el significado de sus concentraciones sanguíneas.

Pese a que los niveles medios basales de IL-6 que han mostrado los sujetos de nuestro estudio, se pueden considerar normales según los rangos habituales establecidos por los laboratorios (Ridker *et al.*, 2000b), de manera similar a lo que sucede con la PCRhs y con otras moléculas inflamatorias relacionadas con enfermedades cardiovasculares y, en general, con las patologías crónicas asociadas a estados inflamatorios de bajo grado, el significado de estos valores es preciso considerarlo en un contexto diferente al que cabría interpretarse cuando el objetivo es evaluar un proceso inflamatorio, infeccioso o no, pero de carácter agudo y autolimitado.

Si bien se han llegado a admitir como techo de la normalidad, valores de hasta 11,5 pg/mL según algunos laboratorios (otros por el contrario han reducido el límite a 5,6 pg/mL (Maurel *et al.*, 2007) y unos pocos incluso, a 2,7 pg/mL (Cesari *et al.*, 2003), lo cierto es que, se trata de un rango inapropiado para la evaluación del riesgo cardiovascular. Así pues, se llegó a demostrar que desigualdades de tan sólo 0,4 pg/mL entre grupos de sujetos que se movían en niveles basales en torno a 1,6 pg/mL, marcaban claras diferencias en cuanto al riesgo de padecer un evento coronario.

En este sentido, Ridker *et al.* (2000b)., tras dividir una muestra de varones asintomáticos, aparentemente sanos, pero con factores de riesgo cardiovascular, en cuartiles según los niveles de IL-6, determinaron en un estudio de cohortes con

seguimiento de 6 años que, los sujetos que se encontraban en el cuartil más elevado (con niveles de IL-6 $>2,3$ pg/mL) presentaron un riesgo relativo de sufrir un episodio de cardiopatía isquémica (primer episodio de infarto agudo de miocardio), 2,3 veces superior (95% IC 1,3 a 4,3, $P=0.005$), respecto al de los individuos que se encontraban en el cuartil más bajo (con IL-6 <1 pg/mL). Además, por cada cuartil que se incrementaba la IL-6 basal plasmática, se elevaba el riesgo de sufrir un evento de esta naturaleza, en un 38%. Estos referentes experimentales indican de manera ostensible que, los niveles medios basales de IL-6 que han mostrado los sujetos de nuestra investigación (media=5,81 pg/mL) se situarían, en el cuartil más elevado de riesgo.

Jenny *et al.* (2002), en un estudio casos-controles, evaluaron los niveles de IL-6 de una muestra de adultos del Cardiovascular Health Study, concluyendo que los sujetos con cifras de IL-6 situadas por encima de 1,27 pg/ml presentaron un riesgo relativo cardiovascular de 1,4 respecto a los individuos con concentraciones de esta citoquina situadas por debajo. Además, propusieron a la IL-6 como indicador de detección precoz de enfermedad cardiovascular, en tanto que, objetivaron valores más elevados en sujetos con patología subclínica.

Volpato *et al.* (2001), demostraron por su parte, la correlación positiva entre niveles de IL-6 y mortalidad cardiovascular global, en una muestra de más de 600 mujeres, de edad avanzada, que siguieron durante 3 años. Tras el ajuste por factores de confusión, las mujeres con enfermedad cardiovascular y niveles de IL-6 por encima de 3,1 pg/mL, presentaron un riesgo cuatro veces mayor de muerte cuando fueron comparadas con las que se situaban en los terciles inferiores.

Cesari *et al.* (2003), publicaron los resultados de un estudio que llevaron a cabo con más de dos mil participantes durante un periodo de seguimiento de 3 años y medio, constatando que los niveles de IL-6 situados por encima de 1,35 pg/mL, incrementaban el riesgo relativo de eventos coronarios (incluyendo los mortales) e ictus hasta un valor de 1,2 y 2 respectivamente, en relación a los sujetos con niveles de IL-6 por debajo de este valor, elevándose el riesgo relativo hasta 1,6 y 3,7 respectivamente, con cifras de IL-6 situadas por encima de 2,29 pg/mL.

Numerosos estudios posteriores, han venido confirmando la estrecha asociación que existe entre IL-6, aterosclerosis y riesgo coronario, tan es así que, se han llegado a proponer recientemente terapias prometedoras con bloqueantes del receptor de IL-6 dirigidas a pacientes de alto riesgo (Boekholdt & Stroes, 2012; Lim, 2012).

Además de la utilidad, aún experimental, de la IL-6 como instrumento de interés clínico en el ámbito de la prevención primaria, también se ha verificado que en el seno de un episodio isquémico coronario agudo, el incremento de los niveles de IL-6 al ingreso, es decir, en la situación de la respuesta de fase aguda, constituye un indicador de inestabilidad de la placa de ateroma (Biasucci *et al.*, 1996; Biasucci *et al.*, 1999; Huoya *et al.*, 2009).

A pesar de que muchas investigaciones sostienen que la IL-6 se comporta como un factor pronóstico independiente de todas estas entidades patológicas y del riesgo de morir por cualquier causa, durante mucho tiempo, se ha venido relacionando con los clásicos factores de riesgo cardiovasculares, en un modelo semejante al de la PCRhs. Sin embargo, no siempre se han hallado correlaciones significativas con dichos factores. En nuestra investigación, la ausencia de correlaciones estadísticamente concluyentes entre IL-6 y riesgo coronario calculado a través de la escala *Framingham-REGICOR*, así como entre IL-6 y factores de riesgo cardiovascular lipídicos, coincide parcialmente con lo referido por Ridker *et al.* (2000b) en relación a un estudio en el que analizaron las asociaciones entre esta citoquina y distintos factores de riesgo cardiovascular. En la investigación que hemos llevado a cabo, consideramos probable que el reducido tamaño muestral haya comprometido la significación estadística de algunos de estos resultados.

En cuanto a los factores de riesgo no lipídicos, tan sólo hemos hallado una relación significativa entre la IL-6 y la presión arterial diastólica, con un grado de asociación moderado ($r=0,462$, $p=0,05$). Diversos investigadores, sostienen que la IL-6, a través de su papel activador del sistema nervioso simpático, de la estimulación de la síntesis de colágeno a nivel de la pared vascular y de la expresión de angiotensinógeno, es capaz de inducir una vasoconstricción, favoreciendo así elevaciones de la presión arterial. Esta relación directamente proporcional, se ha mostrado más intensa en sujetos sanos (Chae *et al.*, 2001; Fernández-Real *et al.*, 2001; Fernández-Real, 2004). No obstante, también se han encontrado posturas que defienden sus efectos contrarios, es decir, unas acciones

vasodilatadoras (Fang & Marwick, 2002; Bauersachs & Schäfer, 2004; Coma-Canella *et al.*, 2005).

Para concluir este punto, asumimos que, todos estos datos bibliográficos sobre riesgo cardiovascular y de mortalidad general relacionados con los niveles de IL-6, no pueden ser empleados como referentes para nuestro estudio en un sentido riguroso, puesto que proceden de poblaciones diferentes. Por lo tanto, las distintas tablas de estimación propuestas, aún precisan ser ajustadas a la población española, requiriéndose también la aprobación de un consenso sobre los rangos de normalidad y/o riesgo de los niveles sanguíneos de esta interleuquina. A pesar de dichas limitaciones, consideramos que estas evidencias experimentales nos proporcionan una información de gran interés, al permitirnos una mayor aproximación al significado predictivo que poseen unos niveles de IL-6 de la magnitud que han mostrado los sujetos de esta investigación, fundamentalmente, en lo que respecta al riesgo coronario.

6.1.2.3. Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), RCV y de ECNT

Una vez más, y de manera análoga a lo que hemos venido comentando a lo largo de este capítulo de discusión, al analizar el significado clínico de otros parámetros inflamatorios en el contexto cardiovascular, la interpretación adecuada de los niveles medios basales, en este caso de TNF- α , en nuestro grupo de estudio, no debe quedar circunscrita a una mera clasificación dicotómica en normal o patológica, en base a un rango de referencia orientativo establecido por los laboratorios. La utilidad de este parámetro para la predicción del riesgo cardiovascular y en general, la información que puede aportar dada su estrecha asociación a una gran variedad de entidades patológicas que tienen como denominador común el estado inflamatorio de bajo grado, pasa indefectiblemente, por la consideración de ciertos referentes epidemiológicos.

No obstante, estos estudios epidemiológicos que relacionan TNF- α con riesgo cardiovascular en grupos de población aparentemente sana, son mucho más limitados que los que han evaluado PCR e IL-6 en semejantes procesos y perfil de sujetos (Pradhan *et al.*,

2002; Skoog *et al.*, 2002; Asifa *et al.*, 2013). A pesar de ello, las evidencias científicas no parecen dejar dudas sobre los efectos proaterogénicos del TNF- α , dada su capacidad de reducir la expresión de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico (Ritchie & Connell, 2007), de incrementar la apoptosis de las células del endotelio vascular (Kralisch *et al.*, 2008) y de favorecer la hiperplasia neointimal y los procesos trombóticos (Rectenwald *et al.*, 2000; Naya *et al.*, 2007) entre otros. También ha sido reconocido su valor estimativo de la severidad de las arteriopatías periféricas, de la estenosis carotídea de causa aterosclerosa en sujetos de mediana edad (Skoog *et al.*, 2002; Asifa *et al.*, 2013) e incluso, su papel predictivo en el infarto agudo de miocardio (Pai *et al.*, 2004; Smeeth *et al.*, 2004; Rodondi *et al.*, 2010).

Cesari *et al.* (2003), encontraron en un estudio de cohortes con periodo de seguimiento de 3,6 años, una asociación fuerte entre TNF- α y enfermedad arterial coronaria, incluyendo los eventos cardíacos mortales. Estos autores, determinaron el riesgo relativo de eventos coronarios categorizando la muestra en terciles, en base a los niveles de TNF- α . Estableciendo los puntos de corte de este parámetro en 2,61 pg/mL y 3,61 pg/mL, concluyeron que el riesgo relativo de eventos coronarios para sujetos clasificados en el tercil intermedio (niveles TNF- α entre 2,61 y 3,61) era de 1,4, en relación al tercil más bajo, y que dicho riesgo ascendía a 1,8 cuando las concentraciones de TNF- α se situaban por encima de 3,61 pg/mL, utilizando la misma comparativa.

Elkind *et al.* (2002) analizaron la asociación entre TNF- α , así como sus receptores 1 y 2, y la enfermedad aterosclerótica carotídea en individuos de edad media-avanzada, concluyendo que, tras el ajuste por factores de confusión, existía una relación positiva fuerte entre las variables referidas, para los sujetos con edad < 70 años (Kritchevsky *et al.*, 2005).

La mayor parte de las publicaciones sobre estudios que vinculan los elevados niveles del TNF- α a estas patologías o situaciones de riesgo, vienen expresando sus resultados en términos de riesgo relativo por rangos intercuartiles o interterciles, y muchos de estos trabajos, ni siquiera los exponen como concentraciones absolutas, ni establecen valores estándares de referencia. Consideramos que, estos hechos pueden ser atribuidos a la gran variabilidad de las concentraciones de esta biomolécula circulante intersujetos, e incluso, al carácter inconstante de sus determinaciones intrasujeto, es decir, a su

relativamente baja repetibilidad con las técnicas de laboratorio habitualmente empleadas (Carbayo, 2012). Además, los niveles sanguíneos del TNF- α en individuos sanos pueden llegar a ser tan ínfimos que, en ocasiones, ni siquiera es posible su cuantificación. Así pues, dada la heterogeneidad expositiva de resultados publicados, y la carencia de unos rangos consensuados de normalidad en lo que respecta a sus concentraciones circulantes, encontramos un tanto dificultosa la interpretación de los datos cuantitativos de este parámetro, en nuestra investigación.

No obstante, entre la escasez documental a la que hemos hecho referencia, se han encontrado dos publicaciones que reflejan los valores del TNF- α en términos de concentraciones plasmáticas. Uno de estos trabajos, fue realizado por Coma-Canella *et al.* (2005) quienes compararon los niveles de citoquinas de pacientes con insuficiencia cardíaca, con los de sujetos aparentemente sanos, y todo ello, lo correlacionaron con la reserva del flujo sanguíneo coronario. Estos autores, establecieron como rango normal de referencia para el TNF- α , unos valores de $3,1 \pm 0,6$ pg/mL, frente a unos niveles medios encontrados en el grupo de pacientes cardiopatas de $24,4 \pm 1,99$ pg/mL. En base a estos datos, nos ha llamado poderosamente la atención que, los niveles medios de TNF- α , que han mostrado los sujetos de nuestra investigación ($18,53 \pm 10,01$ pg/mL), dista significativamente de los rangos habituales de individuos sanos, aproximándose más bien a los característicos de pacientes cardíacos.

Estos resultados, nos han resultado de gran interés, en tanto que podrían traducir con alta probabilidad, la presencia de alteraciones orgánicas subyacentes de relevancia, entre los sujetos de nuestro estudio, considerando a la disfunción endotelial, como uno de sus principales sustratos etiopatogénicos. En verdad, consideramos razonable e incluso esperable, el sentido de dichos resultados, teniendo en cuenta el perfil marcadamente sedentario de los individuos participantes, y la aceptada asociación empírica de estos hábitos de vida, con el estado inflamatorio de bajo grado y sus entidades asociadas (Bruunsgaard, 2005; Fischer *et al.*, 2007; Booth *et al.*, 2011).

La elevación de citoquinas y la activación neurohormonal en la insuficiencia cardíaca, son hechos constatados por numerosas investigaciones (Vidal, *et al.*, 2002; Coma-Canella *et al.*, 2003; Boffa *et al.*, 2009). Es bien conocido que, en la insuficiencia cardíaca se produce una disfunción endotelial, con aumento del tono vasomotor a nivel del

miocardio y de las arterias periféricas. Este hecho, se ha atribuido a diversos factores como son la activación simpática, el incremento de TNF- α , el de endotelina-1 y, también se ha vinculado a otros mecanismos aparentemente independientes, como son la producción aumentada de radicales libres de oxígeno. Por otra parte, según algunos investigadores, la elevación simultánea de IL-6 observada frecuentemente en estos sujetos, puede ser inducida como mecanismo compensatorio, en un intento de contrarrestar fenómenos de vasoconstricción multicausales (Fang & Marwick, 2002; Bauersachs & Schafer, 2004; Coma-Canella *et al.*, 2005). Estos incrementos de IL-6 bajo las circunstancias referidas, también concuerdan con los elevados niveles que hemos hallado entre los individuos de nuestra investigación (Hirota *et al.*, 2004; Suzuki, 2005). No obstante, los datos publicados acerca de los efectos de la IL-6 sobre el tono vascular, se muestran bastante confusos, ya que mientras unos investigadores le han atribuido efectos vasodilatadores, otros por el contrario, le han asignado acciones hipertensivas; unas discordancias que, consideramos, podrían relacionarse con el carácter pleiotrópico de dicha molécula (Chae *et al.*, 2001; Fernández-Real *et al.*, 2001; Fernández-Real, 2004).

El otro trabajo desarrollado en la misma línea, al que anteriormente hemos hecho mención, es un estudio de tesis doctoral realizado por Gasca & Galeano (2009), en el que se evaluaron los niveles de distintas citoquinas en el síndrome metabólico, comparándolos con los de controles sanos. Los resultados que, fueron expresados en términos de concentraciones absolutas, indicaron un rango normal de referencia para TNF- α , de 0 - 8,1 pg/mL (rango determinado por los Laboratorios *Siemens*® a partir de la elaboración de un estudio de los límites de referencia del *IMMULITE 2000* en muestras de suero de 60 voluntarios sanos). En esta investigación se objetivaron unos valores medios de TNF- α en sujetos diagnosticados de síndrome metabólico, de 10,3 pg/mL \pm 2 SD, frente a 4,2 de media \pm 1,3 SD en el grupo control de sanos. Desde una perspectiva comparativa, se evidencia una vez más que, los resultados obtenidos en nuestro trabajo, se aproximan sensiblemente a un perfil inflamatorio que orienta más hacia estados patológicos que fisiológicos, aunque se trate de formas subclínicas de enfermedad.

En la actualidad, es ampliamente aceptado que el síndrome metabólico se asocia a un proceso inflamatorio crónico de bajo grado. Esta controvertida entidad, reconocida desde hace más de 80 años (Teramoto *et al.*, 2008), ha sido caracterizada como un conjunto de rasgos clínicos entre los que se incluyen insulinoresistencia (Daskalopoulou

et al., 2006), dislipemia (representada característicamente por disminuciones de colesterol de alta densidad e hipertrigliceridemia), obesidad de distribución central, e hipertensión arterial (HTA), en diferentes combinaciones según los criterios definitorios de los diversos autores (Eckel *et al.*, 2005). Otras publicaciones, han descrito también alteraciones hematológicas y de la fibrinólisis, estados protrombóticos, disfunción endotelial y presencia de elevadas concentraciones circulantes de marcadores inflamatorios. Esta confluencia más o menos constante de alteraciones asociadas al síndrome metabólico, le confiere a la entidad, una morbimortalidad cardiovascular considerablemente elevada. Aunque se han descrito variaciones fenotípicas amplias en individuos con predisposición endógena, ésta, parece estar también condicionada por factores ambientales asociados a estilos de vida (Crepaldi & Maggi, 2006; Laclaustra *et al.*, 2005).

A propósito de este complejo síndrome metabólico, hemos denotado que, los sujetos de nuestro grupo de estudio mantienen ciertas similitudes con mismo, en tanto que han mostrado un perfil lipídico general desfavorable, unos indicadores de adiposidad elevados y unos niveles de marcadores inflamatorios también altos.

En verdad, es un hecho reconocido en base a evidencias experimentales que, los sujetos sedentarios y las personas que padecen síndrome metabólico, comparten grandes analogías, tanto desde la perspectiva de los mecanismos fisiopatológicos que se consideran implicados, como de su expresión clínica; existiendo hoy día la convicción prácticamente unánime de que la inflamación, y más concretamente el estado inflamatorio de bajo grado, es el nexa etiopatogénico entre ambas (Cheung & Li, 2012).

Volviendo al papel del TNF- α en la predicción del riesgo cardiovascular, y de manera más específica, a la correlación de esta citoquina con la estimación del riesgo coronario por el procedimiento de *Framingham-REGICOR*, se ha encontrado una asociación positiva, sin adquirir el grado de significación estadística. También han sido hallados resultados semejantes, en su relación con parámetros de riesgo lipídicos, esto es, correlaciones positivas que tampoco han llegado a ser estadísticamente concluyentes, lo que atribuimos en gran medida, al reducido tamaño muestral.

Así pues, analizando la asociación entre TNF- α y los factores clásicos de riesgo cardiovascular, diversos autores han vinculado los niveles más elevados de este polipéptido, a cifras también más altas de lípidos sanguíneos, que se han justificado por la capacidad de esta citoquina para inhibir la lipoproteinlipasa (LPL), y por lo tanto, la captación de ácidos grasos libres por parte de los hepatocitos, también por sus efectos favorecedores de la lipogénesis (Ryden *et al.*, 2004; Asifa *et al.*, 2013), y por su papel sobre la disfunción mitocondrial en las situaciones de estrés oxidativo que, daría lugar a una limitación de la β - oxidación de los ácidos grasos (Dahlman *et al.*, 2006). En cuanto a los lípidos sanguíneos, y en lo que respecta a su relación con los niveles de colesterol, parece ser que el TNF- α mantiene una asociación positiva con los mismos, al incrementar la actividad de la hidroxil-3-metil-glutaril coenzima e inducir la maduración de un factor transcripcional implicado en la síntesis de colesterol en hepatocitos humanos (Wilund, 2007).

Sobre los factores de riesgo no lipídicos en los sujetos de nuestro estudio, se ha identificado una asociación positiva fuerte entre TNF- α y los niveles de glucosa, consistente con los resultados de una mayoría de publicaciones consultadas (Guilherme *et al.*, 2008; Wärnberg & Marcos, 2008). Aunque lo cierto es que, en modelos humanos algunos autores no encuentran evidencias claras de que exista tal asociación (Ofei, *et al.*, 1996), en experimentos con animales, si se ha relacionado de manera directa con la insulinoresistencia (Way *et al.*, 2001). Se cree que esta acción de resistencia a la insulina, puede ser favorecida por la influencia negativa que ejerce el TNF- α sobre el acoplamiento de la insulina a su receptor, disminuyendo la translocación de GLUT4 a la superficie celular al inhibir a la tirosinquinasa (Barnett, 2008). También se considera que puede estar promovida por los efectos antagonistas de esta glicoproteína, sobre la adiponectina, una hormona con propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas e insulinosensibilizantes (Gualillo *et al.*, 2007; Tilg & Moschen, 2008).

Pese a que la relación que hemos encontrado entre el TNF- α y la presión arterial tanto sistólica como diastólica ha sido positiva, esta, no ha resultado estadísticamente significativa. Algunos autores han relacionado en el mismo sentido, los altos niveles de esta citoquina, con cifras tensionales más elevadas, especialmente en individuos con sobrepeso, en los que parece incrementar la producción de endotelina y angiotensinógeno,

y también en sujetos con insulinoresistencia, en los que se considera que, podría alterar la función endotelial (Pausova *et al.*, 2000, Hedayati *et al.*, 2012).

6.1.2.4. Receptores Solubles de TNF- α de tipo 2 (sTNFR), RCV y de ECNT

En lo que respecta a los receptores solubles del TNF- α , teniendo en cuenta que esta citoquina realiza su acción tras ligarse a los receptores de membrana específicos ubicados en distintos tipos celulares, y la proteólisis de la parte extracelular de dichos receptores producida tras esta unión, permite cuantificar en sangre las fracciones solubles de los mismos, podría asumirse que los niveles, en este caso de sTNFR tipo 2, son en teoría, indicadores de la activación previa del sistema del TNF- α (Aderka *et al.*, 1992b; Olszanecka-Glinianowicz *et al.*, 2004).

Por el mismo razonamiento, cabría esperar hipotéticamente que, la relación de estas estructuras solubles con otros parámetros biológicos de inflamación y riesgo cardiovascular, fuese en paralelo a la que mantiene su molécula TNF- α con los mismos condicionantes o variables de riesgo (Aderka *et al.*, 1992^a; Olszanecka-Glinianowicz *et al.*, 2004). Sin embargo, la interpretación de las acciones biológicas de estos receptores solubles, además de compleja, resulta altamente controvertida, ya que aunque unos elevados niveles circulantes, a menudo son considerados indicadores de un estado inflamatorio generado por el TNF- α , su mecanismo de acción es esencialmente antiinflamatorio (con matices que a continuación comentaremos), puesto que se unen al TNF- α circulante impidiendo la vinculación de éste a los receptores de membrana, y por lo tanto, inhibiendo sus acciones proinflamatorias. La acción contrarreguladora de estos receptores, condicionada por los niveles de TNF- α y, la relación sTNFR2/ TNF- α parecen ser la base de estas discordancias.

Continuando con lo anterior, y adicionando complejidad a las aludidas acciones antiinflamatorias de este receptor soluble, hay que decir que, en verdad, dicha asunción no es del todo correcta, pues en pequeñas-moderadas concentraciones, estos receptores circulantes parecen actuar como estabilizadores del TNF- α al unirse a él, ya que pueden

aumentar su vida media, funcionando a modo de “reservorio de liberación lenta” y por lo tanto, ejerciendo en cierta forma, un efecto proinflamatorio. Por el contrario, concentraciones elevadas de dichos receptores solubles reducen la actividad biológica del TNF- α , al competir con los receptores de membrana en su unión (Valgimigli *et al.*, 2005).

En base a lo anterior, podemos entender que, determinar unos límites cuantitativos estrictos de normalidad para el sTNFR2, carece de sentido, puesto que su comportamiento biológico no depende tanto de sus concentraciones en términos absolutos, como de otros muchos factores entre los que cabe mencionar el momento de liberación, el lugar en el que actúan, la presencia de otros elementos competitivos o sinérgicos, la capacidad de respuesta del organismo, la densidad de estos receptores, y sobre todo, la ratio sTNFR2/TNF- α , probablemente, el elemento más importante (De Pablo *et al.*, 2005).

En verdad, los estudios publicados suelen utilizar como valores de referencia, los procedentes de sus propios controles sanos y no los establecidos por los laboratorios. A pesar de todas estas limitaciones, con el objeto de aportar unas cifras orientativas, indicaremos que, según las bibliografías consultadas, las concentraciones aproximadas en sujetos saludables suelen estar comprendidas entre 1200-3000 pg/mL aproximadamente. Kötter *et al.* (2005) por ejemplo, establecieron la media en 1833 pg/ml \pm 687 SD, y Kapadia *et al.* (2000) en 2694 pg/ml \pm 884 SD). A partir de estos datos, concluimos que, los sujetos de nuestra muestra, han manifestado niveles ligeramente por encima de los teóricos según Kötter (media=2616 pg/ml \pm 502 SD), que resultarían congruentes con unos mayores niveles constatados de TNF- α , considerando que los receptores solubles son un indicador de la activación previa de esta citoquina, y por el contrario, según la publicación de Kapadia, se encontrarían dentro de un rango normal. Sin embargo, estos datos requieren un análisis más detallado de la situación, que a continuación se expone:

Puesto que los efectos netos parecen depender más bien del balance sTNFR2/ TNF- α , y no de sus concentraciones absolutas, nos planteamos si estos ligeramente elevados niveles basales de sTNFR2 que hemos observado en los sujetos del estudio, podrían ser suficientes o no, para contrarrestar el aumento de la actividad inflamatoria del TNF- α . En verdad, a pesar de la importancia que la mayoría de los autores otorga a esta ratio, no hemos hallado publicados límites de referencia para la misma, y puesto que la neutralización de los mediadores no es molécula a molécula, sino que se precisan

concentraciones mucho más elevadas de los respectivos antagonistas, para anular la actividad citotóxica mediada por el TNF- α , el cálculo en nuestra experiencia, no es factible.

No obstante, analizando de un modo cualitativo los datos de que disponemos, consideramos que, puesto que los niveles medios de TNF- α de nuestro grupo de estudio, han resultado sensiblemente más elevados que los controles sanos de otras investigaciones (triplicando casi sus cifras, y aproximándose a los objetivados en pacientes cardiópatas), hipotéticamente, debería esperarse una respuesta contrarreguladora por parte de los receptores solubles, proporcional al estado inflamatorio generado por el TNF- α . Sin embargo, los niveles de estos receptores se han mostrado muy semejantes a los de los controles sanos, lo que nos lleva a pensar que en estos sujetos sedentarios, la respuesta antiinflamatoria resulta infracompensadora, e incluso, podría especularse que, dadas las así analizadas, bajas concentraciones relativas de estos receptores, en relación con su molécula, los primeros, podrían estar actuando a modo de reservorio de acción lenta, prolongando la vida media de la citoquina, y perpetuando por lo tanto, el estado inflamatorio del sujeto.

Todo ello, nos conduce a una situación que ya hemos venido constatando en reiteradas ocasiones a lo largo de esta investigación, al evaluar el perfil analítico de estos sujetos; se trata del denominado estado inflamatorio crónico de bajo grado. En este sentido, es preciso puntualizar que, su caracterización como de baja intensidad, se refiere a que no alcanza la magnitud característica de los procesos inflamatorios agudos, infecciosos o no, lo que no resta en absoluto, gravedad a sus consecuencias sobre el estado de salud, especialmente a medio-largo plazo.

En cuanto a la vinculación de sTNFR2 con el riesgo cardiovascular y con sus situaciones predisponentes, hemos de indicar que, la información encontrada a este respecto, ha sido sensiblemente más limitada que la hallada acerca de otros biomarcadores inflamatorios; y además, muchos de los datos publicados se han mostrado incluso, contrapuestos. Pese a ello, parece dominar más la aceptación de que niveles elevados de dichos receptores, se relacionan con un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria (Benjafiel *et al.*, 2001; Nilsson *et al.*, 2013). La bibliografía, también hace referencia a sus probables efectos aterogénicos, especialmente evidentes en sujetos con un exceso de

adiposidad, donde estos receptores se encuentran sobreexpresados, hipotéticamente, por un mecanismo compensatorio inducido por los elevados niveles de TNF- α (Chu *et al.*, 2001). Paradójicamente, estos posibles efectos proateroscleróticos del receptor de tipo 2, contrastan con los atribuidos efectos antiaterogénicos del sTNFR1, una aparente discordancia para la que aún no existe una respuesta satisfactoria y contundente (Esteve *et al.*, 2006).

Respecto a la vinculación sTNFR2-parámetros clásicos de riesgo cardiovascular en nuestra muestra de sujetos, se han evidenciado correlaciones directas con los niveles de lípidos sanguíneos, y más específicamente, ha sido posible observar una asociación en sentido positivo de grado fuerte y estadísticamente significativa, con las concentraciones de colesterol de baja densidad (c-LDL), lo que por su parte, resulta consistente con los resultados referidos por Fernández-Real *et al.* (1999) y Wilund (2007).

En lo concerniente a los niveles de triglicéridos, también se ha objetivado una asociación positiva y fuerte, estadísticamente significativa, entre los niveles de estos lípidos y los receptores solubles del TNF- α , igualmente acordes con los hallazgos de Strackowski *et al.* (2002) y Fernández-Real *et al.* (1999). Este último autor refiere que en situación de infección/inflamación, se incrementa la trigliceridemia mediante la estimulación de la producción de lipoproteínas VLDL, existiendo una relación directamente proporcional entre la concentración de sTNFR2, y la de triglicéridos totales, en sujetos sanos.

En cuanto a la relación de los sTNFR2 con factores de riesgo no lipídicos, en nuestra experiencia, no hemos encontrado asociaciones con los niveles de glucemia. A pesar de que muchas publicaciones vinculan las altas concentraciones circulantes de sTNFR2 a la insulinoresistencia, en verdad, no esperábamos demostrar correlaciones significativas, considerando que, los individuos del estudio no habían manifestado antecedentes personales de diabetes, y los valores analíticos se han mantenido en general, en rangos normoglucémicos y homogéneos. Analizando las cifras tensionales, aunque la asociación observada ha mostrado un sentido positivo, los resultados no han sido concluyentes. Si bien, esta correspondencia no ha quedado sólidamente constatada hasta la presente, existen evidencias de que la razón sTNFR2/sTNFR1, se asocia de manera directa

con la presión arterial sistólica y diastólica (Fernández-Real & Ricart, 2003, Eguchi *et al.*, 2013).

Finalmente comentar que, todas estas dilucidaciones referentes al posible significado de los niveles circulantes de sTNFR2, han sido contextualizadas en una situación orgánica basal, cuyos matices distan sensiblemente de los que adquiriría en circunstancias postesfuerzo, esto es, como parte de la respuesta aguda al ejercicio físico; y aún más diferentes si se considera la administración de algún tipo de sustancia exógena capaz de interferir en las concentraciones de esta molécula. No obstante, estos últimos supuestos que se plantean no son objeto de abordaje en esta primera fase del estudio, centrada en la evaluación del riesgo de enfermar estimado a partir de parámetros basales, sino que serán discutidos en la sección 6.2.3.1.D, correspondiente a la segunda parte de la investigación, es decir, desde la perspectiva de los cambios agudos inflamatorios e inmunes que integran la respuesta al ejercicio físico.

6.1.2.5. Antagonista de los Receptores de IL-1 (IL-1ra), RCV y de ECNT

En verdad, evaluar el significado biológico del IL-1ra únicamente en base a sus niveles circulantes, resulta una tarea tremendamente dificultosa, e incluso, inapropiada, al menos bajo las circunstancias de esta experiencia, teniendo en cuenta que, las acciones de las proteínas de la familia de la IL-1, en este caso sobre el sistema cardiocirculatorio, dependen de una gran diversidad de factores, de los que unas cifras cuantitativas aisladas no pueden llegar a informar adecuadamente.

Desde un punto de vista meramente teórico, tomando como referencia el rango de normalidad que escasos investigadores como Ferrucci *et al.* (2005), establecieron hace unos años para los niveles circulantes de IL-1ra (entre 120 y 165 pg/ml para varones de entre 35 y 65 años), sostenemos que los valores medios mostrados por nuestro grupo de estudio (180 pg/mL \pm 32 SD), se encuentran en límites próximos a la normalidad, tan sólo discretamente por encima de los indicados para su rango de edad y sexo. No obstante, esta categorización sin más, realmente, nos parece una valoración insuficiente.

Dado el importante protagonismo atribuido a la IL-1 en el desarrollo de diversas enfermedades cardiovasculares, entre las que se encuentra la aterosclerosis, el infarto agudo de miocardio, la miocarditis, y la miocardiopatía dilatada, esencialmente (Bujak & Frangogiannis, 2009; Vicenová *et al.*, 2009), conociendo por otra parte que, el antagonista natural al receptor de la IL-1 (IL-1ra) se liga al receptor de tipo I, ejerciendo un efecto inhibitor de la actividad de su citoquina por un mecanismo competitivo y no transductor de señalización, y considerando también que, la secreción endógena del IL-1ra se produce de manera más o menos simultánea a la activación del receptor por parte de la IL-1, con el objetivo de modular la acción proinflamatoria de la misma, se acepta genéricamente que, los valores de este receptor, se encuentran directamente relacionados con los efectos que podrían estar derivando de la acción de la IL-1 (Fragoso-Lona *et al.*, 2009).

Sin embargo, unos valores elevados de IL-1ra en realidad, podrían interpretarse de dos formas diferentes, e incluso, aparentemente contrapuestas: por una parte, en un sentido negativo, como indicación de una alta actividad de la IL-1 y por lo tanto, de un perfil inflamatorio desfavorable; o por el contrario, de una forma positiva, que traduciría la puesta en marcha de unos mecanismos compensatorios antiinflamatorios adecuados por parte del organismo, asumiendo claro está, la no evidencia de posibles etiologías exógenas, como pueden ser la administración de algún análogo sintético de este receptor, o cualquier otra sustancia que por algún mecanismo, fuese capaz de inducir su expresión, como se detallará en la parte experimental de este trabajo, refiriéndonos a *Phlebodium Decumanum*.

En verdad, los resultados de las numerosas investigaciones desarrolladas hasta el momento en esta línea, se muestran contradictorios, y puede decirse que, actualmente, el significado preciso de los niveles circulantes de IL-1ra y los efectos biológicos de esta molécula, son cuestiones aún por resolver. No obstante, parece ser que la mayoría de los trabajos publicados a los que hemos tenido acceso, centrados por su parte en el estudio de procesos inflamatorios, han venido asociando el aumento de IL-1ra, a la primera de las teorías que hemos formulado, es decir, a un estado proinflamatorio incrementado. En cualquier caso, lo que sí parece claro es que, el desbalance entre agonistas (las isoformas de la IL-1) y su antagonista natural, el IL-1ra, es un factor clave, de enorme impacto sobre la función cardiovascular (Arend, 2002; Merhi-Soussi *et al.*, 2005).

Si aplicamos la primera hipótesis fisiopatogénica a nuestra investigación, es decir, si asumimos que los niveles basales del IL-1ra son un indicador de la actividad de la IL-1, consideramos que, los sujetos de este estudio podrían presentar un leve aumento de la actividad proinflamatoria de su citoquina, lo que en realidad, nos resulta razonable, dado el perfil predominantemente inflamatorio que han venido mostrando en términos globales, el resto de los biomarcadores incluidos en el protocolo de estudio.

Por otra parte, el análisis de correlación entre el IL-1ra y la estimación del riesgo coronario calculado por el método de *Framingham-REGICOR* muestra una asociación débil no significativa. Aunque el resultado no ha llegado a ser concluyente, sí se ha revelado concordante por el sentido positivo de la asociación entre variables, con los datos publicados que le atribuyen un papel predictor de mortalidad, lo que según diversos trabajos, parece ser más evidente en personas de edad avanzada (Jylhä *et al.*, 2007). El IL-1ra también se considera por algunos autores, un buen indicador del estado inflamatorio en patologías cardiovasculares establecidas, al haber demostrado su correlación fiable con el grado de afectación tisular en infartos agudos de miocardio. Además, su elevación precoz en estas situaciones, precediendo incluso a la detección sanguínea de marcadores de daño miocárdico, reporta grandes ventajas para el abordaje terapéutico de estos pacientes (Patti *et al.*, 2005; Bujak M & Frangogiannis, 2009).

Continuando con las correlaciones que hemos encontrado entre el IL-1ra y los factores clásicos de riesgo cardiovascular, se ha objetivado una asociación significativa en sentido positivo y de grado fuerte, tanto con los niveles de colesterol total como de baja densidad, lo que resulta consistente con las investigaciones publicadas, que han subrayado el efecto que posee el IL-1ra sobre la elevación de lipoproteínas LDL (Devlin *et al.*, 2002). En cuanto a la relación de este parámetro con los niveles glucémicos, aunque en este estudio no hemos hallado correlaciones significativas, la asociación entre ambos, sí ha resultado positiva, consistente con los estudios que han objetivado una sobreexpresión tanto de IL-1 como de su receptor antagonista en pacientes diabéticos (Ybarra *et al.*, 2008).

Análogamente a lo comentado al final del apartado anterior, las interpretaciones emitidas en esta sección sobre el valor de los niveles sanguíneos de IL-1ra, han sido enfocadas bajo una perspectiva biológica basal, sensiblemente diferente a su análisis centrado en la respuesta aguda al ejercicio físico, considerando o no el papel adicional de

sustancias externas capaces de modificar la liberación de esta molécula ante situaciones de estrés físico. Estos últimos aspectos serán analizados específicamente en la sección 6.2.3.1.C de la segunda parte de esta investigación, correspondiente al estudio de las respuestas del organismo en este caso sedentario, al ejercicio físico, entendiéndose como respuestas, los cambios agudos o inmediatos tras el estímulo llamado actividad física.

6.1.2.6. Componente Celular Inmune y Riesgo Cardiovascular

Aunque desde hace tiempo se reconoce que un recuento leucocitario elevado se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, la utilización de la celularidad inmune para efectuar este tipo de estimaciones, presenta grandes limitaciones relacionadas con su reducida especificidad. Aún así, son numerosos los estudios llevados a cabo con amplios grupos de población, que han podido objetivar incrementos del riesgo relativo de sufrir un evento cardiovascular, en aquellos sujetos que presentaban niveles sanguíneos más elevados. Por ejemplo, en un metaanálisis realizado por Danesh *et al.* (1998), y comparando el primer tercil de la distribución de los leucocitos (tomado como referencia) con el último tercil, el riesgo relativo (RR) que presentó el grupo con mayores niveles de células blancas, de manifestar un evento coronario, fue 1,4 (IC 95%: 1,3-1,5), considerándose un factor de riesgo independiente, tanto de enfermedad arterial coronaria como de mortalidad cardiovascular global (Brown *et al.*, 2001).

Los valores medios de leucocitos basales ($7,23 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 2,3$) que se han observado en nuestro grupo de estudio, en realidad, se encuentran dentro del rango que habitualmente establecen los laboratorios como normal ($4,8-10,8 \times 10^3/\mu\text{L}$) (Cuesta *et al.*, 2010). Sin embargo, analizando estos datos desde los resultados de trabajos experimentales que han relacionado la leucocitosis con el riesgo de enfermar, hemos encontrado que, concentraciones semejantes a las objetivadas aquí, han sido asociadas a una alta probabilidad de desarrollar un evento cardíaco en los próximos 10 años (Cushman, 2005).

En este sentido, Engström *et al.*(2009), llevaron a cabo un estudio de cohortes con 23.000 sujetos, que siguieron durante 10 años, evaluando el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares a partir de los niveles basales de leucocitos, distribuidos por cuartiles. Los rangos intercuartiles (cifras expresadas en miles de leucocitos/ μL) en sujetos no hipertensos fueron: Q1(2,0–4,6), Q2(4,7–5,7), Q3(5,8–7,9) y Q4(7,1–19,2). Estos investigadores observaron que los sujetos clasificados en el cuartil más alto, llegaron a presentar el tripe de ingresos por insuficiencia cardiaca durante el periodo de seguimiento, que los situados en el cuartil más bajo. Además, el número de ingresos fue mucho más acusado cuando se trataba de hipertensos y/o fumadores, llegando incluso a triplicarse el número de eventos cardiacos en cada uno de los cuartiles.

Horne *et al.* (2005), por su parte, también indicaron que pacientes situados en el cuartil más alto de distribución leucocitaria, cuyo suelo intercuartil delimitaron en $6.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, presentaban el riesgo más elevado de manifestar un evento cardiovascular (infarto de miocardio mortal o no mortal) que los sujetos tomados de referencia en el grupo más bajo.

Margolis *et al.* (2005) determinaron en más de 66.000 mujeres dentro del estudio Women's Health Initiative (WHI), que cifras leucocitarias por encima de $6,71 \times 10^3 /\mu\text{L}$ estaban asociadas a casi un 50% de incremento del riesgo de infarto de miocardio, ictus, enfermedad vascular y mortalidad total, independientemente de otros factores de riesgo. El riesgo de muerte por causas coronarias se estimó en un aumento del 230% respecto a las mujeres situadas en el cuartil más bajo (con un rango de 2,5-4,7 cel $\times 10^3 /\mu\text{L}$), incluso, la asociación fue similar entre mujeres sin factores de riesgo mayor identificados.

En definitiva, todas estas evidencias científicas, apuntan a que los niveles de células blancas situados por encima de $6,6-7 \times 10^3/\mu\text{L}$, parecen asociarse a un riesgo cardiovascular sensiblemente superior, respecto a las concentraciones inferiores a $4,5 \times 10^3/\mu\text{L}$. Aún asumiendo que todos estos datos no pueden ser aplicados en un sentido riguroso a nuestro estudio, sí parece claro que los valores que han mostrado los sujetos de esta investigación, se encuentran por encima de los niveles deseables, con las consecuencias negativas sobre las probabilidades de sufrir un problema cardiaco o vascular, que de ello se derivan.

En cuanto a la evaluación de los distintos subtipos de células blancas, existen evidencias de que los neutrófilos son indicadores útiles de eventos isquémicos coronarios *post-hoc*, relacionándose por lo tanto, más con la mortalidad que con la morbilidad cardiovascular (Gillum *et al.*, 2005; Margolis *et al.*, 2005). No obstante, desde el punto de vista interventivo, se consideran de mayor utilidad, los marcadores capaces de detectar la enfermedad en estadios subclínicos. Por ello, se han venido poniendo en marcha numerosos estudios para evaluar otros tipos de células blancas, como predictores del riesgo cardiovascular (Wheeler *et al.*, 2004; Rana *et al.*, 2007).

En esta línea, Waterhouse *et al.* (2008), llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo con casi dos mil sujetos, durante un periodo de seguimiento de 15 meses. La muestra estaba conformada por individuos aparentemente sanos, y sin evidencias clínicas de historial sintomático cardiovascular. Estos investigadores analizaron tanto los valores de leucocitos totales sanguíneos como sus distintas subpoblaciones, evaluando el papel predictivo de todas estas células, tanto por sí solas, como en asociación con factores de riesgo cardiovascular clásicos. Concluyó que los monocitos constituían un factor predictor de riesgo cardiovascular independiente, que se relacionó significativamente tanto con la estimación del riesgo calculada a través de los métodos clásicos *Framingham* y *SCORE*, como también con el IMC, ICC, PA sistólica, c-HDL y triglicéridos, determinando a través del coeficiente β calculado en el análisis multivariante, que un aumento del recuento de 0,057 y 0,128, se asociaba a un 1% de la estimación de *Framingham* y *SCORE* respectivamente. Sin embargo, otros autores han identificado una mayor fuerza de asociación entre todos estos factores clásicos y la subpoblación de neutrófilos (Madjid *et al.*, 2004).

Los niveles de linfocitos se han relacionado débilmente y a veces inversamente con la incidencia de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio mortal o no) (Horne *et al.*, 2005). Rudiger *et al.* (2006), también relacionaron la baja proporción de linfocitos con el incremento de la incidencia de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.

En lo que respecta a esta investigación, los resultados de las correlaciones entre leucocitos totales, neutrófilos y monocitos por una parte, y estimación del riesgo cardiovascular mediante el método *Framingham-REGICOR* y sus factores de riesgo por otra, han resultado muy débiles y no estadísticamente significativas. Aunque es posible que el tamaño muestral haya podido condicionar estos resultados, lo cierto es que, otros trabajos más amplios tampoco han encontrado asociaciones consistentes (Ganguli *et al.*, 2011).

6.1.2.7. Relaciones entre Parámetros Inflamatorios Sanguíneos

La fuerte correlación positiva observada entre los niveles de PCR e IL-6, ha resultado un hallazgo esperado, teniendo en cuenta que la IL-6 es un factor estimulador primario de los reactantes de fase aguda.

En virtud de la complejidad del proceso inflamatorio, de las interrelaciones con las citoquinas e, igualmente, de la respuesta de proteínas de fase aguda, probablemente ningún biomarcador pueda captar por sí solo, todas las informaciones importantes de riesgo.

En opinión de los miembros de la International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease, la presencia de factores de riesgo emergentes permitiría reclasificar a un paciente en riesgo intermedio o alto a la categoría inmediatamente superior del riesgo. Los pacientes asintomáticos se clasificarían inicialmente en riesgo bajo o moderado (<10% de episodios cardiovasculares en los próximos 10 años), riesgo intermedio (10-20% de episodios a los 10 años) y alto riesgo (>20%), mediante ecuaciones de riesgo (*Framingham*, *Framingham* adaptado a la población española). En caso de utilizar el sistema *SCORE*, el riesgo intermedio se situaría entre el 3 y el 5%. Los pacientes sintomáticos automáticamente se clasificarían como de alto riesgo, al margen de la escala utilizada.

En las Guías Europeas de reciente aparición para la estimación del RCV, se hace referencia a que dicho riesgo puede ser mayor (sin que se indique expresamente un cambio de categoría) en las siguientes situaciones (entre otras): valores elevados de PCRs, fibrinógeno, homocisteína y Lp(a). Se incluye el fibrinógeno, no contemplado por los miembros de la International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease, de modo que, el juicio clínico vuelve a ser determinante en la actitud a tomar en estos pacientes (Rodríguez-Artalejo *et al.*, 2001; Pintó & Meco, 2005; Perk *et al.*, 2012).

6.1.3. Condición Física, Riesgo Cardiovascular y de Enfermedades Crónicas No Transmisibles

Asumiendo que el sedentarismo es un importante y reconocido factor de riesgo de morbi-mortalidad por todas las causas, tanto por sí mismo (Nocon *et al.*, 2008; Löllgen *et al.*, 2009), como por su repercusión sobre otros factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial, y teniendo también en cuenta que hasta el momento, esta falta de actividad física, no ha sido integrada de manera consensuada en los protocolos de cuantificación del riesgo cardiovascular, en este trabajo, se ha querido contribuir a reforzar la evidencia científica de su relevancia, abordando estos condicionantes de riesgo, desde otra perspectiva diferente y, poco usual en relación con la mayoría de planteamientos encontrados en la bibliografía científica.

Puesto que el sedentarismo, favorece una serie de situaciones en el organismo que ponen en riesgo la salud cardiovascular y general del sujeto, circunstancias que, en definitiva configuran el estado de condición física en el más amplio sentido de la expresión (condición anatómica (obesidad), cardiovascular (capacidad aeróbica, balance autonómico), fuerza muscular, etc), se espera que la aplicación de una batería de pruebas que posibilite la valoración de la condición física a través de parámetros reconocidos indicadores válidos de dichas capacidades (que al mismo tiempo guardan relación con los factores de riesgo tradicionales), permita evaluar también el riesgo de morir o enfermar, por este tipo de problemas.

6.1.3.1. Condición Anatómica: Obesidad, Indicadores Antropométricos de Adiposidad en el Riesgo Cardiovascular y de ECNT

A. Análisis de los Indicadores de Adiposidad

Aunque la asociación entre obesidad y enfermedad cardiovascular hace años que viene siendo extensamente aceptada, sus mecanismos causales aún no han sido completamente aclarados, ya que mientras que unas posturas defienden que el exceso de adiposidad es un factor de riesgo cardiovascular independiente (D'Agostino *et al.*, 2008), otras sostienen que se relaciona de manera indirecta con dicho riesgo, al favorecer la aparición y el desarrollo de ciertas patologías frecuentemente asociadas al exceso de grasa corporal (diabetes, hipertensión y dislipemia) (Shulte *et al.*, 1999; Melmer *et al.*, 2013).

Según los rangos de normalidad habitualmente establecidos para el porcentaje graso (delimitados de manera genérica para el varón, entre un 10 y un 20%, variable según las fórmulas utilizadas para su cálculo (Stevens *et al.*, 2010), los valores medios de nuestro grupo de estudio, se tipificarían dentro de la normalidad (17%) en base a los resultados obtenidos aplicando la fórmula de *Carter* (1982). Sin embargo, según la fórmula de *Durnin-Womersley* (1974), se situarían por encima de dicho rango (25%).

Aunque en términos generales, el método de *Carter* ha venido siendo mucho más utilizado en medicina deportiva, que el de *Durnin-Womersley* para el cálculo del porcentaje graso, y consecuentemente, se dispone de mayor número de referencias publicadas que de emplearse matematicamente, facilitaría las comparaciones interestudios, sin embargo, según un documento de consenso publicado recientemente por el Grupo Español de Cineantropometría de la Federación Española de Medicina del Deporte (Alvero *et al.*, 2009), en relación con el protocolo de valoración de la composición corporal para el reconocimiento médico deportivo, en adultos no deportistas, se considera más adecuado el método de *Durnin-Womersley* (1974). Alvero *et al.* (2011), también denotaron diferencias significativas entre los resultados de porcentaje graso proporcionados por ambos métodos. En síntesis, teniendo en cuenta las últimas consideraciones de este grupo de trabajo, sostenemos que en nuestra investigación, la media muestral presenta unos niveles de adiposidad corporal que se sitúan por encima de los valores recomendables.

Según los criterios clasificatorios de sobrepeso y obesidad establecidos por la OMS y por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), sustentados en estudios epidemiológicos que indican la mayor probabilidad de enfermar (principalmente por patologías cardiometabólicas) (Aranceta *et al.*, 2003; Salas-Salvadó *et al.*, 2007), los sujetos de nuestro trabajo, manifestando un IMC medio de $29,3 \pm 4,19$, se sitúan en los estratos de sobrepeso y sobrepeso grado II (preobesidad) respectivamente.

Puesto que parece existir un claro consenso entre los investigadores, sobre el hecho de que la distribución de depósitos grasos juega un papel más importante que el exceso de adiposidad general, en el desarrollo de un gran número de enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes, la cardiopatía isquémica, el cáncer, etc, y que es la localización central de la grasa, la que se encuentra más fuertemente asociada tanto al riesgo de sufrir estas patologías como al de morir por causas cardiovasculares o no, hemos analizado el patrón de localización en los individuos de la muestra, a través del índice cintura cadera, por considerarse un indicador ampliamente aceptado de obesidad central o abdominal. Aunque existen leves diferencias entre autores, respecto a los valores que el índice delimita como de alto riesgo para mujeres, en general se acepta que para varones, las cifras situadas por encima de 1,00, suponen un aumento significativo de las probabilidades de enfermar, especialmente por causas cardiometabólicas (Aranceta *et al.*, 2007).

No obstante, algunos investigadores sostienen que, incluso, sólo la circunferencia de cintura, puede ser un mejor indicador de la distribución abdominal de la grasa, que el ICC (Onat *et al.*, 2004; Alberti *et al.*, 2009), sin embargo, en el caso del índice de cintura, parecen existir mayores discrepancias entre autores, respecto a los puntos de corte para delimitar valores normales/patológicos o de mayor riesgo.

Según las referencias de la SEEDO, los sujetos participantes en esta investigación, habiendo presentado un ICC medio de $0,97 \pm 0,06$ quedarían incluidos en la categoría de alto riesgo cardiometabólico, en contraposición a la tipificación según el porcentaje graso determinado por antropometría, y utilizando la fórmula de Carter (1982) que, los situaba en unos valores normales.

Analizando los sujetos del grupo que han sido identificados como obesos, según uno y otro criterio, esto es IMC vs ICC, encontramos una gran correspondencia entre ambos porcentajes, ya que a través del IMC se ha incluido en el grupo de obesos al 38,8% de la muestra, y mediante el ICC se ha considerado al 39,9%. Sin embargo, los sujetos identificados no han sido los mismos, ya que de los pacientes catalogados como no obesos en base al IMC, el 27,27%, han resultado obesos según criterios de ICC, y de los incluidos entre los obesos por IMC, el 63,63% si lo han sido por ICC y el 35,37% restante, no. Estos resultados concuerdan en gran medida con los reflejados por numerosos estudios que, sostienen que el IMC, a pesar de su uso extendido, en verdad no se corresponde bien con la estimación de la grasa abdominal, al tratarse de un parámetro que no evalúa la obesidad segmentaria y por lo tanto, tampoco es apropiado para la estimación del riesgo cardiovascular y metabólico (Carrasco *et al.*, 2004; Franquelo *et al.*, 2008).

En cuanto a las correlaciones entre los distintos indicadores de adiposidad, hemos encontrado una asociación limítrofe entre moderada y fuerte ($r=0,493$), con significación estadística, entre el porcentaje grasa y el IMC, que no se ha hallado con tal grado de intensidad entre el primero y el ICC. Esto se considera razonable, puesto que los dos primeros, son parámetros de adiposidad no segmentaria (Carrasco *et al.*, 2004). Las variables ICC e IMC han expresado una relación positiva débil y sin embargo, estadísticamente significativa. Estos resultados también se muestran acordes con un gran número de estudios, que aunque manifiestan cierta correspondencia entre los dos índices, sostienen que la asociación no siempre es consistente, por los mismos argumentos referidos en el caso del porcentaje grasa (Aranceta *et al.*, 2007; Salas-Salvadó *et al.*, 2007).

B. Indicadores de Adiposidad y Estimación Clásica de RCV

En lo que respecta a la asociación entre los marcadores adiposos y el riesgo cardiovascular, el ICC ha sido el indicador que ha mostrado mayor fuerza de asociación con la estimación del riesgo por *Framingham-REGICOR*, y tras él, se sitúan el porcentaje grasa y el IMC, por orden decreciente de intensidad asociativa; sin embargo, ninguna de estas relaciones se ha objetivado significativa. Nuevamente atribuimos estos resultados al

carácter no distributivo de los parámetros porcentaje grasa e IMC, y sí del ICC, teniendo en cuenta que es la localización central la relacionada de una manera más fuerte con el riesgo cardiovascular y metabólico. Estos resultados coinciden con los publicados por investigadores como Franquelo *et al.* (2008), que también señalan la mejor asociación del ICC al riesgo cardiovascular estimado por métodos clásicos, respecto al porcentaje grasa e IMC.

En cuanto a la relación con el resto de factores clásicos de riesgo cardiovascular, ninguna de las asociaciones han resultado significativas, salvo la establecida con la presión arterial; observándose que el porcentaje grasa se corresponde fundamentalmente con la presión arterial diastólica, el ICC con la sistólica y el IMC con ambas. De manera general, estos hallazgos coinciden con diversos estudios entre los que se incluyen los publicados por Doll *et al.* (2002), así como Franquelo *et al.* (2008).

C. Indicadores de Adiposidad y Biomarcadores Inflamatorios

Por otra parte, considerando la obesidad desde una perspectiva inflamatoria, esto es, como entidad asociada a un estado inflamatorio crónico de bajo grado, capaz de inducir la expresión de una gran variedad de mediadores inflamatorios e inmunes (De Teresa y Vargas, 2005b), relacionados a su vez, con el estado de salud cardiovascular, hemos analizado algunas de las interrelaciones entre parámetros indicadores de adiposidad y biomarcadores inflamatorios basales. Aunque la señalización entre células adipocitarias y sistema inmune es aún poco clara, dada la gran complejidad de los mecanismos implicados, y la enorme variedad de moléculas participantes, hemos centrado nuestro análisis en cinco variables inflamatorias (PCRhs, IL-6, TNF- α , sTNFR2 y IL-1ra) que han demostrado ampliamente su participación en los procesos inflamatorios crónicos de bajo grado, y sus enfermedades asociadas (obesidad, resistencia a la insulina, patologías cardiovasculares con la aterosclerosis como principal protagonista, etc), así como en la respuesta inmunológica al ejercicio, desarrollada en el apartado correspondiente a la fase experimental de esta investigación de evaluación de respuestas al ejercicio.

En el análisis de contraste de los niveles de biomarcadores inflamatorios por categorías de IMC e ICC, no se han hallado diferencias significativas entre los distintos grupos dentro de cada parámetro, lo que consideramos justificado por el reducido tamaño muestral de algunos de los subgrupos. Sin embargo, aunque no ha sido posible extraer conclusiones consistentes a partir de estos resultados, si hemos denotado un claro paralelismo entre los niveles crecientes de citoquinas-PCRhs y las categorías de cada parámetro de condición física. Es decir, los quintiles más altos de IMC se corresponden con los niveles más elevados de biomarcadores inflamatorios, respecto al primer quintil. Una observación que también hacemos extensible al ICC aunque en este caso, quedando la muestra dividida en dos.

Evaluando las correlaciones entre los indicadores inflamatorios y las variables de condición física no categorizadas, sí se han detectado sin embargo, hallazgos matemáticamente significativos. El biomarcador inflamatorio que ha mostrado mayor fuerza de asociación con los indicadores de adiposidad, ha sido la PCRhs, con índices de correlación fuertes y estadísticamente significativos para el IMC e ICC no categorizados, y muy próximo a la condición de fuerte ($r=0,490$) y también significativo, con el porcentaje de grasa. Estos datos resultan concordantes con los estudios que atribuyen a la grasa corporal, un papel predictor de los niveles de este reactante agudo (Bo *et al.*, 2004), al considerar que la IL-6, probablemente el principal factor de su estimulación hepática, es sintetizado en gran proporción por el tejido adiposo (Visser *et al.*, 2002; De Teresa y Vargas, 2005b). Todo ello, también se ha mostrado conforme, con la correlación significativa y de grado fuerte, observada entre la IL-6 y el ICC.

Otras moléculas que han sido consistentemente relacionadas con la génesis de la obesidad, son el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-I), cuyo efecto procoagulante, favorece la aterogénesis e incrementa considerablemente el riesgo cardiovascular. Las personas obesas, parecen mostrar un incremento en la secreción de PAI-1 procedente de los adipocitos, vinculándose estrechamente con la insulinemia y la hipertrigliceridemia, con el IMC y con el acúmulo de grasa visceral (Alessi *et al.*, 1997). Entre los principales estímulos *in vitro* de PAI-1, se encuentran el TGF- β en primer lugar, el TNF- α en segundo, y la insulina en tercer lugar (Samad *et al.*, 1997).

Se ha demostrado también, que los elevados niveles de citoquinas proinflamatorias, y muy especialmente los de TNF- α , coexisten con una reducción en los niveles de adipopectina, una proteína sintetizada y secretada por el tejido adiposo, a la que se le han atribuido efectos antiaterogénicos, antiinflamatorios y antidiabéticos; propiedades que permiten deducir, las consecuencias negativas de una disminución de la misma, para la salud.

La resistina es una proteína específica del adipocito, sintetizada en cantidades proporcionales a la magnitud de las reservas grasas, que se ha asociado a insulinoresistencia. Se ha descrito como un factor importante en la regulación de la homeostasis energética del organismo, puesto que es capaz de inhibir la ingesta, estimular el gasto energético y regular otros procesos metabólicos periféricos implicados en el control de la expansión de la grasa corporal (secreción de insulina, lipólisis, transporte de glucosa). No obstante, esta hormona es considerada también como una sustancia pleiotrópica, involucrada en procesos de fertilidad, inflamación y angiogénesis, entre otros. Si bien estas acciones han sido bien definidas en algunos modelos animales de obesidad, el papel que desempeña la leptina en el ser humano, es menos claro (Bulló, 2002).

6.1.3.2. Condición Muscular en el Riesgo Cardiovascular y de ECNT

A. Análisis de los Indicadores de Condición Muscular

Dada la participación del tejido muscular esquelético en numerosas funciones biológicas hasta hace poco tiempo desconocidas (amplias acciones endocrinas, metabólicas, inflamatorias e inmunes, entre otras), teniendo en cuenta además, los importantes beneficios que la buena condición muscular reporta al estado de salud, la demostrada implicación de su deterioro en la etiopatogenia de una gran diversidad de enfermedades, e incluso, las consecuencias de su menoscabo en el incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa, consideramos de vital importancia su adecuada evaluación

en cualquier examen de salud que trate de estimar el riesgo de enfermedad y, muy especialmente cuando el objetivo final sea la intervención sobre los estilos de vida. Por lo tanto, subrayamos que la necesidad de valorar y preservar este componente de la condición física, va mucho más allá de sus ventajas sobre el rendimiento deportivo; hoy día podemos afirmar en base a evidencias experimentales, que, la condición muscular constituye una garantía de salubridad (Rantanen *et al.*, 2003; Metter *et al.*, 2004; Gale *et al.*, 2007).

La antigua creencia de que la sarcopenia estaba vinculada exclusivamente a la edad avanzada y a enfermedades severas, parece cada vez más distante, y aunque los mecanismos causales de esta entidad aún no han sido totalmente identificados, actualmente se acepta que puede afectar a personas jóvenes y que además, se asocia a una gran diversidad de circunstancias, entre las que se encuentran las situaciones de ingravidez y el desacondicionamiento físico, con gran frecuencia, secundarios al sedentarismo (Janssen *et al.*, 2004; Goodpaster *et al.*, 2006). Precisamente desde esta última perspectiva, hemos enfocado el análisis de nuestros resultados.

Puesto que desde hace algunos años se venía demandando por parte de los profesionales de la salud la ampliación del antiguo concepto de sarcopenia, hacia un enfoque de funcionalidad, por encontrarse rígidamente circunscrito a aspectos estructurales que limitaban sus aplicaciones clínicas, en el año 2009, el recién creado Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia (EWGSOP), hizo ya manifiesta la necesidad formal de utilizar al menos dos criterios clínicos para el diagnóstico de esta entidad: la presencia de una masa magra disminuida, y una función muscular deficiente, objetivada ya sea como fuerza y/o como rendimiento (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010).

Basándonos en estas nuevas recomendaciones, hemos incluido en el protocolo de estudio de este trabajo, tanto la cuantificación del compartimento muscular del grupo de participantes mediante técnicas de cineantropometría, como la valoración de su funcionalidad a través de diversos test de fuerza. Así pues, habiendo evaluado la fuerza máxima de prensión manual por dinamometría instrumental, y la potencia muscular de miembros inferiores a través de test de salto vertical, analizamos a continuación los resultados obtenidos, no sin antes reseñar que, aunque en investigación, son más habituales las determinaciones puntuales de los distintos indicadores de salud, en clínica, son las valoraciones seriadas intrasujeto, las que poseen mayor interés.

La justificación reside en el hecho de que, para interpretar las primeras, han de utilizarse valores de referencia procedentes de estudios poblacionales, en los que en muchas ocasiones, las variables siguen un patrón de distribución que dista significativamente del que en verdad existe en la población a investigar, sin olvidar por otro lado, la gran variabilidad de algunos de estos parámetros entre el mismo grupo de población. Por el contrario, los cambios detectados en el propio sujeto, son los que realmente, van a proporcionar una información fiable sobre la que pueden plantearse de una manera sólida, estrategias interventivas individualizadas con fines preventivos y/o terapéuticos.

Realizado el inciso anterior y centrándonos en los resultados de nuestra investigación, en lo que respecta a la evaluación antropométrica del componente muscular, hemos aplicado el índice muscular esquelético validado de Baumgartner *et al.* (1998) para la interpretación ajustada del porcentaje magro. Este índice, ha sido calculado como la masa muscular esquelética, dividida entre el peso corporal en kilogramos al cuadrado $[(MME)/(kg)^2]$. Hemos considerado más adecuada la utilización de la masa muscular esquelética absoluta, que la limitada a extremidades, por su mayor precisión, como ya han apuntado algunos investigadores. Basándonos en el análisis estadístico de los datos del estudio NHANES III en varones (Janssen *et al.*, 2004) el índice muscular medio de la muestra de sujetos ($\bar{x}=14,09\pm 1,69$), se situaría dentro del rango de la normalidad.

Según los datos bibliográficos sobre la estadificación de la sarcopenia para varones, se consideran valores normales para este índice, los situados por encima de $10,76 \text{ kg/m}^2$, siendo indicativos de sarcopenia moderada los comprendidos entre $8,51$ y $10,75 \text{ kg/m}^2$ y sarcopenia severa, las cifras por debajo de $8,50$. Si bien las referencias proceden de extensos estudios de cohortes, lo cierto es que estos trabajos fueron realizados con sujetos de edad avanzada, por lo tanto, los límites de normalidad de este parámetro ajustados a la media etaria de nuestro grupo se situarían en realidad, por encima de los indicados (Janssen *et al.*, 2002).

El EWGSOP también ha propuesto una estadificación conceptual en tres estratos: *presarcopenia* (definida como masa muscular baja sin efectos sobre la fuerza muscular ni el rendimiento físico, que realmente sólo podría identificarse mediante técnicas que miden la masa muscular con exactitud y en comparación con poblaciones normalizadas),

sarcopenia (masa muscular baja, con menor fuerza muscular o menor rendimiento físico) y *sarcopenia grave* (cuando coexiste un menoscabo de los tres factores anteriores). Estos criterios clasificatorios, se cree que pueden ayudar a seleccionar estrategias preventivas y/o terapéuticas, e incluso, pueden respaldar el diseño de estudios de investigación centrados en estadios concretos o en cambios entre los mismos, a lo largo del tiempo (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010).

En lo que respecta a la interpretación de los resultados funcionales, y concretamente, a los obtenidos sobre fuerza máxima de prensión manual, tras consultar diversas fuentes bibliográficas, hemos encontrado que autores como Lauretani *et al.* (2003), así como Fried *et al.* (2001), basándose en sus estudios de cohortes en varones, situaron el punto de corte dinamométrico en torno a 29 kg, para el índice muscular esquelético que han presentado los sujetos de nuestra investigación. Según esta referencia, podríamos concluir que la media del grupo de estudio se ubica dentro del rango de la normalidad, al encontrarse por encima de dicho valor ($\bar{x} = 41,53 \pm 6,04$). No obstante, creemos que esta categorización no es precisa, por los mismos motivos que hemos comentado al interpretar el valor del compartimento magro, es decir, porque la mayoría de los estudios publicados, han sido realizados con muestras poblacionales de edad avanzada, en torno a 65 ± 5 años.

Estudios transversales más recientes como el realizado por Ramlagan *et al.* (2014), con casi cuatro mil sujetos de ambos sexos, de 50 o más años (media en torno a 60 años), además de establecer por su parte, una clara asociación positiva entre los niveles de fuerza de prensión manual y la mejor función cognitiva, así como entre los primeros y la más baja discapacidad funcional, indicaron una media calculada para sujetos de sexo masculino de entre 50 y 60 años, de $40,4 \pm 19,6$ SD, siendo la correspondiente a varones de raza blanca de la muestra, de $46,5 \pm 22,3$; ambas, muy próximas a los valores obtenidos a partir de nuestra investigación.

Teniendo en cuenta que el deterioro de la función muscular asociado a la edad, puede llegar a alcanzar más de un 30% (excluyendo condicionantes patológicos), y que esta involución suele comenzar a evidenciarse de manera más acentuada a partir de los 50-55 años, es fácil deducir que, en los sujetos de menor edad, los límites también quedarían desplazados hacia la derecha respecto a los individuos seniles. Así por ejemplo,

en un estudio realizado por Navarro (1998) con población canaria, se determinó una media dinamométrica para varones de jóvenes a seniles, de $46,14 \pm 10,26$ Kg, y Zaragoza *et al.*, (2004), en otro trabajo realizado con un amplio grupo sujetos de sexo masculino y rango etario semejante, calcularon una media dinamométrica de $48,92 \pm 10,32$ Kg. Resultados ambos, que se aproximan más a la media observada en nuestro trabajo. No obstante, estos estudios descriptivos no estimaron riesgos asociados, por lo que no podemos establecer otro tipo de analogías con el nuestro.

Entre las escasas investigaciones disponibles, que han evaluado la asociación fuerza muscular-riesgo de mortalidad en edades medias de la vida, cabe destacar por su consistencia científica y sus, a nuestro juicio, importantes resultados, la de Rantanen *et al.* (2000). Estos autores, realizaron un amplio estudio prospectivo, con más de seis mil sujetos sanos de mediana edad, a los que siguieron durante un periodo de treinta años, determinando el riesgo relativo de mortalidad en seis años, a partir de la fuerza isométrica máxima manual. Para ello, categorizaron la muestra en terciles, en base a los valores dinamométricos del grupo, y los analizaron por substratos de IMC. Los puntos de corte establecidos para la fuerza de prensión manual fueron 37,0 Kg y 42,0 Kg, y los rangos de IMC fueron <20 , 20–24,99, y ≥ 25 . De manera que, los individuos con indicadores más desfavorables, que se situaban en el tercil más bajo de fuerza (<37 kg) y en el más alto de IMC (≥ 25), presentaron un riesgo relativo de mortalidad a los seis años, de 1,39 respecto a los sujetos clasificados en el tercil superior de fuerza (>42 kg) e IMC intermedio (20–24,99).

Aplicando a nuestro grupo de estudio la tabla de referencia que Rantanen *et al.* (2000) diseñaron, dada la semejanza entre las muestras (rango etario, sexo y ausencia de patologías de interés), según los niveles expresados de fuerza de prensión manual y el IMC medios del grupo, estos sujetos se situarían en un estrato probabilístico intermedio-alto, con un riesgo relativo de mortalidad por todas las causas en un periodo de seis años, de 1,27 (RR=1,27, CI 1,08-1,49) respecto a sujetos con rangos paramétricos óptimos, es decir, con resultados dinamométricos >42 Kg e IMC=20-24,9.

Nos ha llamado poderosamente la atención que, unos valores de fuerza isométrica máxima manual, que a priori parecen situarse muy por encima de lo que la mayoría de las referencias establecen como normal, si se ajustan de una manera más precisa a la edad, e

incluso, se analizan junto a otros parámetros constatados de riesgo para la salud, podrían traducir resultados pronósticos muy distantes de las impresiones iniciales. Conociendo el impacto que el incremento de la fuerza muscular posee sobre el estado de salud y el riesgo de mortalidad en adultos aparentemente sanos de mediana edad, y teniendo también en cuenta, el potencial favorable de la actividad física regular en la condición muscular, parece claro que la promoción del ejercicio físico, por esta, y por otras muchas razones que hemos venido analizando, es un arma preventiva para la salud, de primer nivel.

Para reforzar las reflexiones anteriores, hacemos también mención a la experiencia de Gale *et al.* (2007). Estos autores, realizaron un estudio de cohortes de 24 años de seguimiento, con sujetos de 65 o más años, evaluando el poder predictivo de la fuerza de prensión manual sobre la mortalidad por todas las causas. Categorizaron la muestra en terciles, en base a los valores de la fuerza máxima que manifestaron los individuos, estableciendo en este caso, unos puntos de corte situados por encima de los fijados por Rantanen *et al.* (2000), a pesar de la más avanzada edad de los participantes: 62 Kg y 74 kg para los varones, y a partir de esta distribución, elaboraron una curva de supervivencia *Kaplan*. Según este modelo, los sujetos estratificados en el tercil más bajo, es decir, aquellos con un índice dinamométrico inferior a 62 kg, presentaron un 50% de probabilidades de supervivencia a los 5 años, frente al 80% de los individuos clasificados en el tercil más elevado. Aunque en verdad, estas predicciones están referidas a sujetos de edad avanzada y por lo tanto, no serían completamente extrapolables a nuestro grupo de estudio, constituye sin duda, otra fuerte evidencia científica de la trascendencia que posee el mantenimiento de una buena condición muscular sobre las expectativas de vida.

En lo que respecta a la valoración de los resultados de los test de salto vertical obtenidos en este estudio, la práctica totalidad de la bibliografía de referencia a la que hemos podido acceder, data de trabajos realizados con sujetos entrenados y categorizados por modalidades deportivas, por lo que no constituye una reseña aplicable a nuestra investigación. En cuanto a la información disponible sobre población general, los únicos datos consensuados que se han hallado, son los procedentes de la batería *Eurofit* para adultos (Consejo de Europa, 1998). No obstante, las tablas que ha publicado el Consejo de Europa, han sido elaboradas a partir de trabajos realizados con sujetos de nacionalidad sueca, lo que puede marcar considerables diferencias respecto a los puntos de corte tanto para este, como para otros parámetros de la condición física. Extrapolando no obstante,

estas datos a nuestra investigación, encontramos que los sujetos, se situarían por debajo del percentil 20 de la población de referencia, es decir, en el estrato más bajo de la distribución poblacional de esta variable.

En verdad, estos resultados, analizados desde el anterior prisma, no consideramos que aporten información de utilidad desde el punto de vista de la evaluación para la salud y con objetivos de implantación de estrategias preventivas. Creemos que el mayor interés de las pruebas de condición física para la población general, no deportista, reside en su papel predictivo de enfermedad y/o muerte basado en la evidencia, además de constituir un importante referente si su empleo es longitudinal intrasujeto, permitiendo evaluar en estadios prepatogénicos, posibles deterioros de la condición física, con el fin último de aplicar las pertinentes medidas interventivas, y preservar así la salud. Por ello, insistimos en la importancia de la aplicación individual reiterada de estos procedimientos evaluadores, al menos, hasta llegar a una redefinición de puntos de corte que se ajusten adecuadamente a distintos rangos etarios basados en perfiles poblacionales homogéneos.

A falta de referencias específicas adaptadas a nuestra población actual, e intentando extraer cierta información pronóstica de los datos anteriormente comentados, hemos hallado un amplio estudio de cohortes realizado por Fujita *et al.* (1995), con más de siete mil sujetos que siguieron durante un periodo de seis años. Estos autores demostraron consistentemente, el valor de la capacidad de salto vertical, como predictor de mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Determinaron que los sujetos con valores más bajos obtenidos a través de dicho test, llegaron a presentar un riesgo relativo de mortalidad general de 2,37 (RR=2,37), siendo de 5,51 (RR=5,51) el de muerte por enfermedad cardiovascular. Partiendo de estas conclusiones, se han llegado a proponer recientemente, fórmulas pronósticas que han incluido a éste y a otros parámetros de fuerza. Aunque los resultados publicados denotan expectativas prometedoras en lo que respecta a la utilidad predictiva de la condición muscular sobre el complejo salud-enfermedad, para alcanzar una aplicabilidad real, aún es precisa su adecuación a las distintas poblaciones (Kimura *et al.*, 2012).

B. Indicadores de Condición Muscular y Estimación Clásica del RCV

Aunque ya se han analizado los valores obtenidos de los parámetros de condición muscular, desde el prisma de las expectativas de vida y en base a las evidencias científicas, evaluamos ahora las correlaciones que hemos establecido entre las anteriores variables de condición muscular, y el riesgo coronario estimado mediante la escala calibrada *Framingham-REGICOR*, junto a sus herramientas: los factores clásicos de riesgo cardiovascular y metabólico.

Los resultados de condición muscular-riesgo *Framingham* se han mostrado muy próximos a los esperados, objetivándose una asociación inversa entre esta escala y todas las variables musculares estructurales y funcionales analizadas. Sin embargo, sólo se ha evidenciado significación estadística en la correlación con el porcentaje magro, cuando en verdad, se esperaba haber encontrado mayor fuerza asociativa con los parámetros de funcionalidad muscular, ya que la mayoría de estudios señalan una más consistente vinculación inversa riesgo-fuerza muscular, que riesgo-masa magra (Rantanen *et al.*, 2000; Metter *et al.*, 2002). No obstante, estas predicciones publicadas se refieren más frecuentemente al riesgo de mortalidad global que al cardiovascular o coronario, que ha sido el valorado en este caso. De cualquier forma, asumimos una vez más que, el reducido tamaño muestral del grupo ha podido limitar en cierta medida, la consistencia estadística de algunos de estos resultados.

En cuanto a la relación con variables de riesgo cardiometabólicas, se han encontrado asociaciones inversas significativas entre las cifras tensionales y el porcentaje de masa muscular, así como entre las primeras y la potencia muscular de tren inferior, siendo más constante, la relación con las presiones diastólicas, lo que resulta acorde con los hallazgos de diversos estudios que a continuación se relacionan.

Pese a que la asociación entre condición física cardiorrespiratoria y riesgo cardiometabólico, ha sido probablemente más estudiada que la condición muscular-riesgo, en los últimos años, se han desarrollado numerosas investigaciones que también han venido confirmando la consistencia de esta segunda relación.

Jurca *et al.*(2004; 2005) por ejemplo, en un estudio realizado con casi nueve mil participantes, concluyeron la existencia de una asociación inversa, independiente y estadísticamente significativa entre la condición muscular y los factores de riesgo cardiometabólicos, en un amplio rango etario.

Además, esta fuerte asociación no solamente ha sido demostrada en adultos, sino también en grupos poblacionales más jóvenes. En este sentido, Magnussen *et al.* (2011) en un estudio transversal realizado con mil setecientos niños y adolescentes, determinaron que la fuerza y la potencia musculares, cuantificados a través de test de presión manual, test de salto y pruebas de resistencia mediante flexiones, estaban fuerte e inversamente relacionados con factores de riesgo cardiometabólico como el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura, los lípidos sanguíneos y la presión arterial. Estos autores propusieron la utilización de variables de fitness muscular como instrumento para el ámbito preventivo.

Steene-Johannessen *et al.* (2009) también demostraron mediante un estudio de cohortes con unos tres mil participantes de similar rango etario que, la fuerza muscular evaluada en su expresiones de potencia, resistencia e isométrica máxima, estaba relacionada negativamente con los clásicos factores riesgo cardiovascular y metabólicos, independientemente de la condición cardiorrespiratoria. Determinaron además que, el riesgo relativo del quintil con peores indicadores de fuerza respecto al más favorable era superior a 7 (RR=7,2)

Un reciente estudio realizado en nuestro país, el estudio HELENA (Peake *et al.*, 2011) también refuerza todos estos hallazgos, concluyendo el carácter independiente de la asociación condición muscular factores de riesgo metabólicos en poblaciones jóvenes europeas.

En definitiva, existen evidencias experimentales suficientes y sólidas que sustentan la firme asociación entre condición muscular por una parte, y riesgo cardiovascular y metabólico por otra, mostrándose nuestros resultados en un sentido general, acordes con todos estos hallazgos.

C. Indicadores de Condición Muscular entre sí

En cuanto a la correlación entre las variables de condición muscular, los resultados en general, han superado favorablemente las expectativas iniciales, teniendo en cuenta que, muchos de los estudios publicados aún siendo extensos, han comunicado relaciones débiles o incluso ausentes, entre algunos de estos parámetros, cuando se esperaban respuestas positivas. De hecho, ya el Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia, cuando redefinió el término, argumentó entre sus motivos que, la relación fuerza-masa muscular no tenía por qué ser constante, y tampoco lineal la relación entre ambas variables.

En nuestra investigación, la asociación entre porcentaje magro y test de salto vertical sin contramovimiento (SJ) que, determina el componente explosivo de la fuerza de tren inferior, ha resultado fuerte, positiva y estadísticamente significativa, no así su relación con el CMJ, que aunque ha mostrado una correspondencia directa, esta ha sido débil y no significativa. En verdad, encontramos que estos resultados pueden ser atribuidos al hecho de que el SJ evalúa de manera más específica la participación del componente contráctil del músculo, mientras que el CMJ posee un componente mixto, implicando tanto la participación de las fibras musculares, como la del componente conjuntivo.

Asimismo, el coeficiente de correlación entre el componente muscular y la fuerza máxima de prensión manual, ha mostrado resultados muy semejantes a los anteriores, lo que concuerda con diversos autores como Norman *et al.* (2009) quienes realizaron un estudio en el que investigaron la asociación entre el análisis de la masa muscular, en este caso por bioimpedancia, y la función muscular, a través de la fuerza máxima de prensión manual, concluyendo que la masa magra era un buen indicador de función muscular máxima isométrica de miembros superiores.

La correlación entre fuerza de prensión manual y fuerza de miembros inferiores evaluada mediante los test de salto vertical, también ha resultado positiva, estadísticamente significativa y de intensidad fuerte y muy fuerte para los componentes explosivo y elástico explosivo de la fuerza respectivamente. Estos resultados son consistentes con diversos estudios que, han señalado la buena correspondencia entre las manifestaciones de la fuerza de miembros superiores e inferiores, como por ejemplo el de Lauretani *et al.* (2003).

D. Indicadores de Condición Muscular y Biomarcadores Inflamatorios

En cuanto a la relación existente entre los parámetros de condición muscular y marcadores biológicos de inflamación, se han objetivado asociaciones consistentes entre las variables de funcionalidad muscular, y los indicadores biológicos de inflamación PCRhs e IL-6.

Desglosando estos resultados, podemos afirmar que, existe una asociación entre la PCRhs y las variables de condición física: fuerza máxima de prensión manual y potencia muscular de tren inferior en sus manifestaciones elástica y explosiva. Siendo la relación establecida inversa, indica que los mayores niveles de PCRhs se asocian a los más bajos índices de fuerza. Dicha vinculación se ha mostrado fuerte para la fuerza máxima de prensión manual ($r = -0,632$), entre fuerte y muy fuerte para la fuerza elástico explosiva de tren inferior ($r = -0,74$), y muy fuerte para la expresión explosiva de la fuerza ($r = -0,78$) también a nivel de miembros inferiores. A pesar de que la relación de la PCRhs con la masa muscular no ha alcanzado el grado significación estadística, el sentido es negativo, en consonancia con las variables de funcionalidad muscular.

Estos resultados se muestran acordes con las numerosas publicaciones que han venido asociando la sarcopenia con el estado inflamatorio (Ferrucci *et al.*, 2002; Roubenoff, 2003). También existen diversos trabajos que han demostrado especialmente en sujetos de edad avanzada, la asociación entre los niveles elevados de PCR y el grado de discapacidad inducido por un deterioro de la condición muscular, de tal forma que ha llegado a proponerse la utilización de esta proteína como un indicador de discapacidad en la población mayor, al margen de su asociación con enfermedades crónicas (Kuo *et al.*, 2006; Gale *et al.*, 2013).

En lo que respecta a las relaciones de la condición muscular y la IL-6, los resultados han sido semejantes, pero con menor fuerza asociativa. No obstante, aunque nos parecen congruentes con los hallazgos anteriores sobre la PCRhs, hemos de comentar ciertas discrepancias encontradas en la literatura consultada. Se trata de que existen

notables controversias sobre el papel desfavorable o no de la IL-6 sobre el componente muscular tanto desde el punto de vista cuantitativo como funcional. Mientras que un gran número de estudios refieren vinculaciones negativas entre ambos (Barbieri *et al.*, 2003; Cappola *et al.*, 2003), otros por el contrario, no han podido confirmar consistentemente, el sentido inverso de dicha asociación (Roubenoff, 2003; Krabbe *et al.*, 2004). Es más, en los últimos años, se han acentuado estas divergencias, desde que comenzaron a descubrirse nuevos aspectos sobre la actividad endocrina de los miocitos, y su capacidad de producir fisiológicamente IL-6 en situación de actividad, con atribuibles efectos beneficiosos, al inducir la expresión de citoquinas con efectos antiinflamatorios. Actualmente es un debate abierto, sobre el que no ha logrado formularse aún, una explicación plenamente satisfactoria y unánime.

En cuanto al TNF- α , y su asociación con las variables musculares, aunque no podemos emitir una conclusión consistente a este respecto, puesto que el análisis matemático no ha alcanzado significación estadística, si hemos encontrado asociaciones inversas entre ambos grupos de parámetros. Si bien es cierto que diversos estudios han indicado una fuerte vinculación entre esta citoquina y los bajos niveles de masa muscular y de fuerza (Visser *et al.*, 2002; Shaap *et al.*, 2006), también se ha sugerido que la interconexión con la obesidad, la resistencia a la insulina y el sedentarismo, pueden distorsionar la verdadera relación causa efecto (Kern *et al.*, 2001; Senn *et al.*, 2002; Pedersen *et al.*, 2003).

De cualquier forma, parece claro que el TNF- α mantiene una relación inversa con la síntesis proteica muscular (Greiwe *et al.*, 2001) y de hecho, investigadores como Bruunsgaard *et al.* (2004), han podido demostrar que, los menores niveles de TNF- α inducidos por el entrenamiento físico, se asocian a una ganancia ostensible de fuerza muscular que, bajo el mismo razonamiento puede expresarse de esta otra forma: las más altas concentraciones de TNF- α previas a programas de acondicionamiento físico, se vinculan a manifestaciones de fuerza más desfavorables. Además del TNF- α , la IL-1, IL-6 y el IF- γ , también se han relacionado con la patogénesis de situaciones hipercatabólicas musculares (Spate & Schulze, 2004), pudiendo perjudicar severamente la contractilidad muscular, al margen de las disminuciones en el contenido proteico de las células (Zoico & Roubenoff, 2002).

Finalmente, en lo que se refiere a los parámetros IL-1ra y sTNFR2, las correlaciones con las variables musculares se han mostrado inversas, pero sin alcanzar significación estadística. Aunque estas glicoproteínas que poseen efectos antiinflamatorios, en verdad, en el contexto en el que se están analizando, es decir en condiciones basales, no existiendo un mecanismo exógeno o endógeno favorable que esté justificando unos niveles elevados, sino todo lo contrario, situándose en un claro ambiente proinflamatorio que se apoya en el comportamiento de los otros biomarcadores, interpretamos que, son la traducción indirecta de una elevación de sus correspondientes moléculas inflamatorias IL-1 y TNF- α (esta última constatada directamente).

Así pues, considerando que estas variables son probablemente indicadores de un proceso inflamatorio crónico de bajo grado, y conociendo la relación inversa entre mecanismos inflamatorios y condición física, en este caso referida al aspecto muscular, el sentido de la asociación negativa nos parece coherente (Roubenoff, 2003b).

E. Indicadores de Condición Muscular y de Adiposidad

Las correlaciones más consistentes que hemos objetivado entre ambos grupos de parámetros, se han establecido entre el porcentaje graso y el muscular, con un sentido inverso, como se esperaba, y un grado de asociación fuerte y estadísticamente significativo. También se ha mostrado una correlación similar entre el IMC absoluto y el CMJ. Aunque con el SJ la vinculación ha sido también negativa, no se ha objetivado concluyente desde el punto de vista matemático. Al margen de que el limitado tamaño muestral puede haber comprometido el nivel de significación de algunas de las asociaciones evaluadas, en general, los resultados que hemos observado, nos parecen razonables, y justificados en base a las evidencias experimentales.

En lo que respecta a la mencionada asociación entre el componente graso y el muscular, es reconocido que ambos mantienen una relación inversa. Puesto que la contribución de la masa magra, al consumo energético basal es significativamente mayor que la del tejido adiposo, una reducción en el porcentaje muscular, supone por este

argumento, una disminución paralela del metabolismo basal, que se traduce en una menor demanda energética. Si la reducción del gasto energético se une a factores como son el bajo gasto por actividad física insuficiente, y/o a incrementos de la ingesta calórica, el balance neto positivo desde el punto de vista energético, puede ocasionar una hipertrofia y e incluso una hiperplasia adipocitaria, que favorecería su depósito en el organismo. Este se considera pues, uno de los principales argumentos que explicarían la asociación inversa entre los dos parámetros (McArdle *et al.*, 2004).

Por otra parte, enlazando el par tejido muscular-adiposo con los mecanismos inflamatorios, se cree que el estado de inflamación crónica de bajo grado, favorece situaciones hipercatabólicas que conducen a una pérdida de proteínas en el organismo, comprometiendo así el compartimento magro, y generando por los mecanismos explicados anteriormente, una ganancia de tejido adiposo, y su depósito en el organismo. Las repercusiones de estos cambios en la composición corporal no quedan circunscritos a modificaciones estructurales sin más, sino que son responsables de grandes alteraciones metabólicas, como es el deterioro de las vías energéticas aeróbicas de producción de energía para el movimiento, a favor de las anaeróbicas, activándose a partir de ello, toda una serie de respuestas cardiacas, circulatorias y endocrinas generalmente hiperexaltadas que, en definitiva, suponen un incremento del riesgo de sufrir eventos graves para la salud, especialmente, durante la práctica deportiva (Ferrucci *et al.*, 2002; Roubenoff, 2003a).

6.1.3.3. Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria y Actividad Física de la Vida Diaria (AFVD)

A. Análisis de los Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria y AFVD

Aplicando el cuadro normativo de capacidad aeróbica de la American Heart Association que, categoriza a la población en cinco grupos en base al consumo máximo de oxígeno (capacidad aeróbica baja, regular, media, buena, excelente), los valores medios de este parámetro mostrados por el grupo de estudio ($\bar{x} = 31,64 \pm 4,86$), se sitúan entre los estratos regular y medio (según rango etario) (Nelson *et al.*, 2007).

Desde hace ya algunos años, numerosas investigaciones han venido poniendo de manifiesto que, la condición física, y especialmente el consumo máximo de oxígeno como expresión de la capacidad aeróbica, es un factor inversamente relacionado con el riesgo cardiovascular, representando un importante indicador de salud. La capacidad aeróbica, además de relacionarse directamente con la salud cardiovascular, general, y con la calidad de vida, constituye por sí misma, un factor pronóstico de mortalidad por cualquier causa. De hecho, a partir de consistentes estudios como el Aerobic Center Longitudinal Study (Wei *et al.*, 1999), el St James Women Take Heart (WTH) Project (Gulati *et al.*, 2003) y el Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (Laukkanen *et al.*, 2001), se han podido cuantificar muchas de estas relaciones, constatándose descensos de casi un 20%, en el riesgo de mortalidad por todas las causas (por enfermedad) por cada 3,5 ml/kg peso/minuto de aumento en el consumo máximo de oxígeno (el equivalente a una unidad metabólica=1 MET).

Conociendo los potenciales efectos beneficiosos del ejercicio físico regular sobre la capacidad aeróbica, en tanto que ha demostrado inducir mejorías de hasta un 20% sobre la misma y, teniendo en cuenta a su vez, la proyección de una buena capacidad aeróbica sobre la salud global y las expectativas de vida (De Teresa *et al.*, 2004a), es fácil comprender la importancia de un estilo de vida físicamente activo como garantía de salubridad. De este mismo razonamiento, también se desprende la trascendencia de evaluar adecuadamente la capacidad aeróbica como indicador de salud, mediante procedimientos sencillos, rápidos y fiables, así como la de identificar precozmente a sujetos en riesgo por una vida predominantemente sedentaria, con instrumentos de características análogas.

En este sentido, a partir de la asociación de carácter muy fuerte, positiva y estadísticamente significativa, que han manifestado la capacidad aeróbica determinada objetivamente a través del consumo máximo de oxígeno, y la actividad física de la vida diaria evaluada a través del cuestionario *IPAQ*, sostenemos que el *IPAQ* en nuestra experiencia, se ha mostrado como una herramienta fiable, capaz de aportar información indirecta sobre la capacidad de ejercicio del grupo de estudio. Esta conclusión queda reforzada por la asociación de las mismas características que se ha evidenciado entre los datos extraídos de dicho cuestionario y, la frecuencia cardíaca de recuperación en el primer minuto postesfuerzo, una variable relacionada estrechamente con la capacidad aeróbica (Craig *et al.*, 2003).

Aunque son muy numerosos y consistentes, los estudios científicos que han explicado la asociación entre ejercicio físico y salud, esencialmente, a través de las mejorías que éste es capaz de inducir en la capacidad aeróbica y en el perfil de riesgo cardiovascular (Kokkinos *et al.*, 2011), también es cierto que cada vez más investigaciones vienen identificando al sedentarismo como predictor de mortalidad independiente (Blair *et al.*, 2001; Adamu *et al.*, 2006).

Volviendo al análisis de las variables cardiovasculares determinadas, y en lo que respecta a la relación entre frecuencia cardíaca y complejo salud-enfermedad, aunque parece claro que el primer parámetro constituye un importante indicador relacionado con el riesgo de mortalidad tanto cardiovascular como por todas las causas (Jouven *et al.*, 2005; Leeper *et al.*, 2007), lo cierto, es que se han detectado notables diferencias entre los distintos autores, sobre la formas de analizarlo, los rangos de normalidad, y las maneras de expresar estos límites, no existiendo hoy día, unas referencias consensuadas.

Algunos estudios de cohortes, han analizado la frecuencia cardíaca de reposo y su variabilidad longitudinal intrasujeto, sobre las probabilidades de sufrir eventos coronarios, y el riesgo de mortalidad por cualquier causa (excluyendo etiologías no patológicas), (Díaz *et al.*, 2005; Tverdal *et al.*, 2008; Hsia *et al.*, 2009) habiéndose comunicado cambios de hasta un 20% sobre el riesgo de mortalidad general, atribuibles a modificaciones de la frecuencia cardíaca basal, entendiéndose la relación inversa existente entre ambos parámetros. (Jouven *et al.*, 2009) Sin embargo, la heterogeneidad de diseños de las investigaciones que en este sentido se han realizado, así como las divergencias analíticas de los correspondientes resultados, dificulta considerablemente la extrapolación de sus conclusiones a otras poblaciones, y las comparaciones interestudios.

Teniendo en cuenta que la incompetencia cronotrópica que, traduciendo un desequilibrio autonómico por deficiencia del tono vagal, se asocia a una mayor probabilidad de sufrir episodios coronarios agudos (Aral *et al.*, 1989), otros investigadores han propuesto utilizar en un sentido similar al anteriormente referido, diversos índices para evaluarla, sobre todo, en pacientes de mayor riesgo cardiovascular. Uno de estos métodos se basa en el cálculo de un índice denominado *de respuesta cronotrópica* (IRC), y se expresa como la frecuencia cardíaca de reserva real alcanzada durante el esfuerzo, en relación a la teórica máxima, considerándose de mal pronóstico, cuando la primera no

supera el 80% de la frecuencia cardiaca teórica de la segunda. Los estudios realizados en la Cleveland Clinic Foundation y las publicaciones de Dresing *et al.* (2000), muestran que un ICR bajo es un predictor de muerte tan potente, como los defectos de perfusión objetivados en los estudios de imagen con isótopos o como las lesiones obstructivas coronarias en la cardiopatía isquémica angiográficamente grave, mostrándose como un elemento pronóstico de riesgo independiente (Dresing *et al.*, 2000). En nuestro estudio, hemos calculado este índice para cada uno de los sujetos, objetivando valores medios del grupo, superiores al 80% establecido como límite, habiéndose detectado no obstante, a tres sujetos con niveles por debajo de este umbral.

Las últimas investigaciones, parecen haber puesto un especial énfasis con estos fines pronósticos, en el *índice de recuperación de la frecuencia cardiaca (IRFC)*, y aunque hasta hace poco estos trabajos estaban centrados en sujetos con problemas cardiacos, desde hace unos años, se han venido desarrollado numerosas líneas de investigación, ampliándose a poblaciones sanas de mediana edad, en las que también se ha demostrado su papel predictivo e independiente de mortalidad (Cole *et al.*, 1999; Nanas *et al.*, 2006; Jouven *et al.*, 2009).

Los límites de normalidad establecidos para la frecuencia cardiaca de recuperación, a menudo son expresados en términos absolutos, lo que limita sensiblemente la aplicabilidad a la hora de interpretar los resultados, teniendo en cuenta la variabilidad entre los sujetos. No obstante, Muela (2011), recogiendo los datos mostrados por algunos de estos trabajos, calculó una media de unos 17 latidos de descenso en el primer minuto de recuperación activa (en tanto que es determinada mientras el sujeto continúa caminando tras interrumpir el máximo esfuerzo físico), considerando el límite inferior patológico, la disminución por debajo de 12 latidos en el primer minuto, por haberse asociado a un marcado aumento de la incidencia de mortalidad en todos los grupos que reflejaron valores en rangos inferiores a esta cifra (Cole *et al.*, 1999; Jouven *et al.*, 2005; Leeper *et al.*, 2007; Myers *et al.*, 2007).

En nuestro caso, hemos constatado 3 valores por debajo de dichos límites, tratándose de los mismos sujetos identificados de alto riesgo según el IRC; el resto de los sujetos, ha superado el umbral de respuesta de 12 latidos por minuto. No obstante, dada la variabilidad cronotrópica intersujetos, hemos considerado oportuno exponer los resultados

obtenidos en términos relativos, como porcentaje de disminución de la frecuencia cardiaca con respecto a los valores máximos alcanzados durante la prueba de esfuerzo, con el objetivo de ajustar la respuesta de manera individualizada y evaluar mejor las posibles correlaciones entre este parámetro así expresado, el consumo de oxígeno y la actividad física de la vida diaria, unas asociaciones que, como se ha indicado anteriormente, han resultado de grado muy fuerte, con sentido positivo, y estadísticamente significativas en ambos casos.

En definitiva, una incompetencia parasimpática, a favor de una dominancia simpática, muy características de sujetos insuficientemente activos, implica grandes descargas catecolaminérgicas, especialmente durante el ejercicio físico, que denotan en último término, un aumento del riesgo de sufrir eventos cardiacos adversos, entre sus consecuencias más severas. Sin embargo, se ha demostrado que los cambios inducidos por la actividad física aeróbica regular a largo plazo, generan unos beneficios antiarrítmicos, que se traducen en un incremento general del tono parasimpático y un descenso de la actividad simpática, tanto en reposo, como en respuesta al ejercicio (Billman, 2002; Billman, 2009).

B. Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Parámetros Clásicos de RCV-ECNT

Las asociaciones entre parámetros cardiorrespiratorios-hábitos de ejercicio y la estimación riesgo cardiovascular por el método de *Framingham-REGICOR*, han mostrado correlaciones inversas, como se esperaba, con un grado de asociación fuerte para el VO₂max y la AFVD, y muy fuerte con el IRFC.

Aunque algunos autores sostienen que la asociación AFVD-riesgo cardiovascular, es menos sólida que la relación entre capacidad aeróbica y riesgo, en nuestro caso, hemos obtenido unos índices de correlación semejantes, lo que muestra que, la herramienta de medida de la actividad física utilizada, el cuestionario *IPA-Q*, puede ser un método adecuado de estimación indirecta del riesgo coronario (Domínguez-Berjón *et al.*, 1999; Dvorak *et al.*, 2000, Park *et al.*, 2009).

En cuanto a la vinculación con los parámetros clásicos de riesgo cardiovascular, se han objetivado asociaciones fuertes, inversas y significativas entre los niveles de triglicéridos y el VO₂max, siendo la relación muy fuerte entre estos lípidos y la AFVD. Aunque las asociaciones con los valores tensionales no han resultado significativas, el sentido de la relación se ha mostrado inverso, de acuerdo con lo esperado.

Estos resultados resultan acordes con numerosos estudios publicados que, de manera consensuada reconocen la relación inversa de la capacidad aeróbica, con los clásicos factores de riesgo cardiovascular tales como la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, y el perfil lipídico aterogénico, además de haber demostrado ser un factor pronóstico independiente de muerte prematura, tanto por causas cardiovasculares como por todas las causas (Bovens *et al.*, 1993; Vanhees *et al.*, 2012) .

C. Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios

C.1. Análisis de Indicadores de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios

Los promedios comparados para cada biomarcador inflamatorio utilizando como variable de agrupación el consumo máximo de oxígeno distribuido en cuartiles en orden creciente, han mostrado diferencias significativas para el parámetro PCRhs e IL-6. Los contrastes comparadores múltiples *post-hoc* realizados para conocer cuáles son las medias diferenciales, indican que dichas desigualdades, de carácter significativo, se han establecido entre los cuartiles primero y último, tanto para la PCRhs como para la IL-6. Esto se traduce en que, los niveles de proteína C reactiva de aquellos individuos del grupo que poseen peor capacidad aeróbica, son significativamente más elevados que los valores que presentan los sujetos con la mejor capacidad aeróbica del grupo, aplicando el mismo razonamiento para la IL-6.

Los promedios comparados para cada biomarcador inflamatorio utilizando como variable de agrupación la AFVD distribuida en dos grupos en orden creciente, ha evidenciado diferencias significativas para las variables PCRhs e interleuquina 6, y próximas al nivel de significación para la citoquina proinflamatoria TNF- α . Los análisis *post-hoc* indican que los grupos que realizan menos actividad física diaria, presentan un perfil inflamatorio más desfavorable que los sujetos más activos físicamente, dados los más elevados niveles de estos parámetros sanguíneos.

Los datos obtenidos, resultan consistentes con las evidencias experimentales que a lo largo de los últimos años han venido señalando la fuerte relación inversa que existe entre la condición cardiorrespiratoria y el estado inflamatorio crónico de bajo grado (Thompson, 2003; Kullo *et al.*, 2007). Este estado inflamatorio persistente de pequeña magnitud característico del organismo sedentario, puede evidenciarse a través de niveles basales más altos de biomarcadores inflamatorios respecto a sujetos más activos, un hecho que posee graves consecuencias sobre la salud, al implicar un aumento paralelo del riesgo de morbilidad por causas de muy diversa índole: cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, oncológicas, etc, e incluso, de mortalidad por cualquier causa (Verdaet *et al.*, 2004; Elosua *et al.*, 2005a; Fischer *et al.*, 2007; Yoshida *et al.*, 2010)

También se ha demostrado de manera sólida que, el ejercicio físico regular e individualizado, es capaz de mejorar significativamente, todos y cada uno de los sistemas implicados en la actividad, incluyendo el perfil inflamatorio-inmunológico, en el que se centra esta investigación. De hecho, se ha constatado ampliamente que, los sujetos entrenados o más activos físicamente, presentan niveles serológicos más bajos de marcadores inflamatorios, que los sujetos no entrenados, tanto en condiciones basales, como en respuesta al ejercicio (Pischon *et al.*, 2003; Autenrieth *et al.*, 2009; Bergström *et al.*, 2012). De hecho, hace ya algunos años que se ha atribuido al ejercicio físico regular, el papel de agente antiinflamatorio, con especial indicación en una gran variedad de patologías que aunque parecen heterogéneas, en verdad, comparten un denominador común: el proceso inflamatorio crónico de bajo grado. Entre estas entidades se incluyen las enfermedades cardiovasculares (siendo la aterosclerosis su ejemplo más paradigmático), y el resto de las enfermedades anteriormente referidas con el acrónimo ECNT (Fleg, 2005; Jerome & Fleg, 2005).

En verdad, desde que se reconociese la base inflamatoria de todas estas patologías crónicas no transmisibles o de la civilización, uno de los grandes retos en el campo del ejercicio físico y la salud, es la identificación de moléculas indicativas de la presencia de procesos inflamatorios en estadios subclínicos, es decir, en personas aparentemente sanas, que puedan aportar información sobre el riesgo de desarrollar manifiestamente este tipo de enfermedades, y que además, sean parámetros susceptibles de experimentar cambios de acuerdo con los estilos de vida, muy especialmente a través del ejercicio físico y la dieta (Beavers *et al.*, 2010; Rodondi *et al.*, 2010).

C.2. Correlaciones entre Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios

Los resultados de las correlaciones entre los parámetros de condición cardiorrespiratoria-actividad física de la vida diaria y biomarcadores inflamatorios, se han mostrado acordes con las expectativas, objetivándose relaciones negativas entre ambos grupos de parámetros, que no obstante, no han llegado a resultar estadísticamente significativas en todos los casos.

De acuerdo con los resultados de diversos estudios, como el llevado a cabo por Nunes *et al.*, (2013), el parámetro inflamatorio que ha mostrado una correlación más consistente con el grupo de variables de condición cardiorrespiratoria, ha sido la PCRhs, con un grado de asociación fuerte al consumo máximo de oxígeno, índice de recuperación de la frecuencia cardiaca y actividad física de la vida diaria, siendo el sentido de la relación inverso, y significativo en todos los casos. Se interpreta que, una lenta recuperación de la frecuencia cardiaca tras el esfuerzo físico, que en verdad es expresión de una peor condición cardiorrespiratoria y capacidad aeróbica (Jouven *et al.*, 2005; Leeper *et al.*, 2007; Myers *et al.*, 2007), se asocia a un estado inflamatorio más desfavorable. En lo que se refiere a la asociación de la PCRhs con la AFVD, en consonancia con los resultados anteriores, resulta razonable que una menor práctica de ejercicio, se encuentre ligada a una capacidad aeróbica más baja, a una peor condición muscular, a un mayor componente de adiposidad, y por lo tanto, a un mayor estado inflamatorio. Todo ello, refuerza una vez más, el concepto de efecto de ejercicio regular y adecuado, como terapia antiinflamatoria a medio-largo plazo (Thompson, 2003; Kullo *et al.*, 2007; Beavers *et al.*, 2010; Walsh *et al.*, 2011^a; Walsh *et al.*, 2011b).

La IL-6 ha mostrado una correlación significativa, de grado fuerte y sentido inverso, con el consumo máximo de oxígeno, observándose también una asociación de menor intensidad que la anterior, inversa y próxima al nivel de significación con los hábitos de ejercicio, unos resultados que, dadas las controversias sobre el papel de la IL-6 en los procesos inflamatorios, sólo podemos decir que resultan conformes con los posicionamientos que defienden su carácter proinflamatorio y, contrarios a las posturas que propugnan su papel protector antiinflamatorio. Si hemos de decantarnos por un argumento explicativo, consideramos que, con este perfil de muestra poblacional, en base a la relación de esta citoquina con el resto de los biomarcadores inflamatorios y con toda la batería de parámetros de muy diversa índole con los que ha sido comparada, el comportamiento que ha mostrado dicha variable en la presente investigación posee connotaciones negativas, aproximándose sensiblemente al polo de actuación proinflamatorio, lo que de alguna forma, podría resultar coherente teniendo en cuenta que su carácter pleiotropo puede determinar diferencias funcionales incluso antagónicas, según su contexto de actuación.

Respecto al TNF- α , se ha objetivado una vinculación estadísticamente significativa, en sentido negativo y con grado asociativo fuerte, al índice de recuperación de la frecuencia cardíaca en el primer minuto postesfuerzo, en consonancia con las evidencias anteriores. Aunque el resto de las correlaciones han mostrado el sentido esperado, los resultados no han llegado a adquirir significación estadística. Los resultados matemáticos algo menos ostensibles relativos a este parámetro, respecto a los determinados de las otras variables, se consideran atribuibles a los menores niveles circulantes, dadas sus acciones predominantemente paracrinas, siendo por ello más difícil su detección serológica o plasmática en sujetos a priori, no enfermos. Sólo una producción elevada de TNF- α , con unos niveles circulantes altos, ligados ya a efectos endocrinos, llevaría consigo manifestaciones analíticas y clínicas más evidentes, que podrían incluir graves efectos sobre la contractilidad miocárdica.

A pesar de todo, en este estudio se han observado valores más elevados de esta citoquina, que las referencias de sujetos sanos, y quizás por ello, algunas de las asociaciones con parámetros cardiovasculares y de otro tipo, han resultado significativas en nuestro caso, mientras que en otros estudios se han mostrado negativas o sólo han podido concluir con indicios (Deswal *et al.*, 2001; Heberto *et al.*, 2002).

En síntesis, los resultados analíticos de correlación, anteriormente comentados, se han manifestado concordantes con los objetivados al comparar los promedios de estos biomarcadores inflamatorios, utilizando como variables de agrupación el consumo máximo de oxígeno por una parte, y la actividad física de la vida diaria por otra, viniendo a denotar todos estos datos que, la mejor condición cardiorrespiratoria, y mejores hábitos de ejercicio, se relacionan con un menor estado inflamatorio, que resulta especialmente evidente para las variables PCRhs, IL-6 y en menor grado, para TNF- α .

Así pues, las respuestas obtenidas se han observado también consistentes con los numerosos estudios publicados, que han venido relacionando sedentarismo y baja capacidad aeróbica por una parte, con el estado inflamatorio de bajo grado y el riesgo de enfermar por enfermedades de la civilización, por otra; o expresado a la inversa, con las investigaciones que han señalado el potencial efecto antiinflamatorio del ejercicio físico regular e individualizado y las consecuencias favorables de ello derivan, sobre la reducción de la morbi-mortalidad por ECNT (Smith *et al.*, 1999; Bruunsgaard, 2005; Kullo *et al.*, 2007, Beavers *et al.*, 2010, Walsh *et al.*, 2011a, Walsh *et al.*, 2011b).

No obstante, también es preciso destacar que, aunque el diseño transversal de esta primera parte del estudio (no así de la parte experimental que se ajusta a un desarrollo longitudinal) no permite establecer relaciones de tipo causal que puedan demostrar que, el entrenamiento físico induce indefectiblemente mejorías sobre el perfil inflamatorio basal, si hemos evidenciado que dentro de la totalidad del grupo de sujetos sedentarios, quienes han mostrado ser más activos físicamente, también han expresado mayores consumos máximos de oxígeno, indicando una mayor capacidad aeróbica y mejor respuesta cardiovascular al ejercicio, respecto a los sujetos menos activos.

Por otra parte, queremos comentar también que, aunque parece existir un consenso científico sobre las modificaciones favorables del ejercicio regular sobre los biomarcadores de estado inflamatorio, algunos estudios, han llegado a cuestionar los efectos adaptativos de algunos de estos parámetros, atribuibles exclusivamente al entrenamiento, como por ejemplo el reactante agudo PCR, que se considera especialmente influenciado por una gran diversidad de variables intermediarias relacionadas con el patrón de adiposidad y la sensibilidad a la insulina.

Por lo tanto, hoy día, y en base a las evidencias empíricas, no es posible establecer recomendaciones categóricas en lo que se refiere al uso de estos biomarcadores como indicadores selectivos del estado inflamatorio modificable a través del ejercicio, lo que demanda la necesidad de desarrollar estudios longitudinales a largo plazo, que controlen rigurosamente todas las variables de confusión, y por supuesto, que determinen con precisión las características del entrenamiento aplicado, en tanto que siendo un factor condicionante de primer orden de las adaptaciones al ejercicio, es paradójicamente, uno de los elementos menos controlados en las investigaciones, lo que podría estar justificando en gran medida, las discrepancias entre los estudios (Selvin *et al.*, 2007; Plaisance & Grandjean, 2006).

D. Condición Cardiorrespiratoria-AFVD e Indicadores de Adiposidad

Los promedios comparados para cada parámetro de adiposidad utilizando como variable de agrupación el consumo máximo de oxígeno distribuido en cuartiles, no han mostrado diferencias significativas intergrupos, para ninguna de las variables de condición grasa analizadas. No obstante, se ha observado una correspondencia inversa razonable, que se traduce en que los grupos con peor capacidad aeróbica han manifestado un perfil de adiposidad más desfavorable, respecto a los sujetos de los últimos cuartiles, especialmente el más alto, con mayor capacidad funcional cardiorrespiratoria, y mejor perfil anatómico graso, para cada uno de los tres parámetros estudiados (% graso, IMC, ICC).

Los promedios comparados para cada indicador de adiposidad utilizando como variable de agrupación la AFVD distribuida en dos grupos, aunque tampoco han mostrado diferencias significativas entre ambos, de manera semejante a lo descrito en la categorización por consumo máximo de oxígeno, han expresado una tendencia acorde con lo esperado, esto es, unos valores medios más elevados de porcentaje graso, IMC e ICC en el grupo menos activo.

Las correlaciones entre parámetros cardiorrespiratorios y adiposos, analizando las variables en términos absolutos, es decir, no categorizadas, han evidenciado índices de correlación congruentes dado el sentido inverso de la asociación, pero con un valor de $p > 0,05$, conforme, con la falta de significación estadística de los anteriores resultados.

Si tenemos en cuenta que los dos factores básicos con los que se relaciona la capacidad aeróbica (y más específicamente la variable que mejor la cuantifica, el VO₂ max), son, el gasto cardiaco y la diferencia arteriovenosa de oxígeno, podemos deducir que toda circunstancia capaz de modificar cualquiera de sus componentes (ya sea el central refiriéndonos al gasto cardiaco o, el arteriovenoso periférico, dependiente a su vez de factores sanguíneos, musculares y metabólicos), va a repercutir sobre la capacidad de ejercicio (De Teresa *et al.*, 2005a). En verdad, el sujeto sedentario, habitualmente con un exceso de tejido adiposo, puede y de hecho, suele mostrar una baja capacidad cardiorrespiratoria, por la afectación de cualquiera de estos elementos.

Además, en estos individuos, es habitual que concurren una gran diversidad de alteraciones funcionales y estructurales concatenadas, que lejos de ser analizadas bajo la perspectiva de mecanismos causales unidireccionales, habría que considerar en un sentido mucho más amplio, contemplando la bilateralidad entre situaciones plausibles relacionadas, y a su vez, la multiplicidad de interconexiones entre todos los elementos integrantes.

Así pues, intentando ilustrar esta observación y aplicarla al capítulo que nos ocupa, consideramos que, aunque se ha reconocido que en la etiopatogenia de la obesidad participan factores genéticos, metabólicos, y hormonales entre otros, lo cierto es que, el principal trastorno fisiopatológico obedece a un desequilibrio entre la ingesta de energía y el gasto calórico, que conduce a un balance energético positivo, favoreciendo así la hipertrofia, e incluso la hiperplasia de las células adipocitarias, que constituye su forma de depósito, y por lo tanto, base de la perpetuación de la obesidad.

En los sujetos insuficientemente activos, al margen de su condición anatómica, generalmente desfavorable por un componente adipocitario excesivo, no es inusual que coexistan alteraciones cardiocirculatorias como es la disfunción ventricular diastólica, la disminución del retorno venoso y por lo tanto, de la precarga, y el incremento de la

poscarga en los frecuentes casos de hipertensión arterial asociados. Todo ello, contribuye a disminuir el gasto cardiaco, que es en definitiva, uno de los elementos troncales del consumo máximo de oxígeno, y por lo tanto, de la capacidad aeróbica (Miyatake *et al.*, 2001; Duvigneaud *et al.*, 2008).

Pero además, en los sujetos sedentarios, y muy especialmente con exceso de tejido adiposo, el deterioro de la capacidad oxidativa de los tejidos, y de manera primordial, de sus fibras musculares esqueléticas, motivado por la disminución del número de mitocondrias y de la actividad enzimática oxidativa, condiciona una menor diferencia arterio-venosa de oxígeno, comprometiéndose también de esta forma, el otro constituyente básico de la capacidad aeróbica, el conformado por los factores periféricos. Por otra parte, la deficiencia cuantitativa y/o cualitativa de “herramientas” metabólicas aeróbicas, favorece la participación preferente de las vías anaeróbicas de degradación de sustratos, entre cuyas consecuencias negativas se encuentra la hipereractivación de respuestas neuroendocrinas y cardiocirculatorias (incrementando los niveles de catecolaminas, de renina y de cortisol, la presión arterial y la demanda de oxígeno miocárdica etc) manifestando en definitiva, una peor respuesta hemodinámica al ejercicio, que resulta consistente con la más desfavorable frecuencia cardiaca de recuperación (Ferrucci *et al.*, 2002; Roubenoff, 2003a).

A su vez, la limitación de la capacidad funcional de ejercicio, favorece la reducción de la masa muscular ante la falta de estímulos físicos capaces de promover adaptaciones tanto funcionales como estructurales por parte de este tejido, afectando de manera más especial, a las fibras IIA y IIB, y disminuyendo el tamaño de las unidades motoras, lo que conduce en último término, a una pérdida de fuerza y de potencia muscular, sin olvidar por otra parte que, puesto que el tejido muscular es responsable en gran medida, del gasto metabólico basal, un deterioro del componente magro, supone también una reducción de la tasa metabólica, es decir, del gasto energético, induciendo un balance positivo, y por lo tanto, un aumento del tejido graso (De Teresa y Esparza, 2004b).

En síntesis, se trata de toda una serie de circunstancias confluentes, estrechamente relacionadas, que contribuyen en conjunto, a deteriorar progresivamente la capacidad funcional de estos sujetos, conformando curiosamente un perfil anatómico y funcional bastante homogéneo y constante: sedentarismo-sobrepeso-baja capacidad aeróbica-

sarcopenia, y toda la comorbilidad asociada, llegando a configurarse verdaderos circuitos reverberantes, en ocasiones, difícilmente reversibles (Mirat, 2007; Rehn et al., 2012).

Complicando aún más las situaciones etiopatogénicas implicadas, y desde la perspectiva de los mecanismos inflamatorios asociados, numerosos estudios también han podido demostrar la fuerte asociación existente entre elevadas concentraciones plasmáticas de determinadas citoquinas (fundamentalmente IL-6 y de TNF- α) (Visser *et al.*, 2002; Shaap *et al.*, 2006) los porcentajes elevados de tejido graso corporal, y los bajos niveles de masa muscular y de fuerza, siendo dicha asociación más fuerte, cuando la distribución adiposa, es de predominio troncular (Pedersen *et al.*, 2003). Por todos estos argumentos se considera que, estas interconexiones entre sedentarismo, obesidad, capacidad de ejercicio, pérdida de masa muscular, e inflamación, está dificultado ostensiblemente la identificación exacta del par causa subyacente-efecto (Kern *et al.*, 2001; Senn *et al.*, 2002, Beavers *et al.*, 2010).

E. Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Condición Muscular

Los promedios comparados para cada parámetro de condición muscular utilizando como variable de agrupación el consumo máximo de oxígeno distribuido en cuartiles, en un orden creciente, han mostrado diferencias significativas para todas las variables analizadas: porcentaje muscular, fuerza isométrica máxima manual, y potencia muscular determinada a través de los dos test de salto. Las pruebas *post-hoc* han mostrado que las desigualdades se han establecido en general, entre los grupos de los dos primeros cuartiles, es decir los de menor capacidad aeróbica y más desfavorable perfil de condición muscular y los dos últimos, con mayores consumos máximos de oxígeno y mejores indicadores de condición muscular. Estos resultados resultan conformes con las numerosas y sólidas evidencias experimentales, que asocian condición muscular y cardiorrespiratoria, en un sentido positivo.

De manera análoga a lo referido con la agrupación por consumo máximo de oxígeno, en lo que respecta a los promedios de los parámetros de condición muscular, empleando la actividad física de la vida diaria como criterio de agrupación, las diferencias se han objetivado significativas entre los dos grupos diferenciados por hábitos de ejercicio, para todas las variables musculares analizadas. Así pues, estos datos indican que los sujetos menos activos físicamente, poseen menores porcentajes de masa magra, más bajos niveles de fuerza isométrica máxima manual, y de potencia de miembros inferiores, que el grupo más activo. Realmente, no se esperaban diferencias cuantitativas mayores que las observadas, más bien al contrario, teniendo en cuenta que las comparaciones se han efectuado entre sendos grupos sedentarios.

Respondiendo a las expectativas planteadas y de acuerdo con los resultados obtenidos en los contrastes de hipótesis, los coeficientes de correlación entre todas las variables musculares tanto estructurales como funcionales, es decir, porcentaje magro, fuerza isométrica máxima manual y potencia de tren inferior, han resultado de grado fuerte, sentido positivo y estadísticamente significativas. Tan sólo la asociación entre el test de salto CMJ indicador de la manifestación elástico-explosiva de la fuerza y el IRFC, no ha llegado a alcanzar el grado de significación estadística, aunque si se ha objetivado próxima al mismo. Posiblemente el factor elástico-pasivo que evalúa fundamentalmente el test CMJ, más dependiente del componente conectivo que del muscular activo propiamente dicho, pueda explicar en parte, su menor evidencia de asociación.

La justificación de estos hechos, es semejante a la expuesta en el apartado anterior, al referirnos a la relación entre variables cardiorrespiratorias y parámetros de adiposidad. Parte por lo tanto, de que uno de los efectos más evidentes derivados de la falta de estímulo por el ejercicio a nivel del aparato locomotor, es la reducción de masa muscular, siendo las fibras predominantemente afectadas, las de tipo II. Esta disminución de elementos contráctiles (Young *et al.*, 1984), puede ser debida a la reducción del número total de fibras musculares, a la disminución del tamaño de las fibras musculares de contracción rápida, y/o a la pérdida de unidades motoras (Stolberg *et al.*, 1982). Verdaderamente, estos procesos estructurales, suelen asociarse a diversas alteraciones de la funcionalidad a muy diversos niveles: descenso de la fuerza muscular, reducción del índice metabólico, insulinoresistencia que, junto a la pérdida de masa ósea, y al incremento del compartimento graso, terminan abocando en un deterioro de la capacidad aeróbica, de la

tolerancia al ejercicio físico, y en definitiva, del estado de salud. En realidad, los probables mecanismos etiopatogénicos interconectando condición muscular-adiposidad-capacidad aeróbica expuestos en el apartado anterior para explicar lo observado, son extrapolables a este caso, por lo que no va a reiterarse en los mismos, sino que remitimos al lector a la sección correspondiente.

Para concluir, añadir tan sólo que, en el caso de la relación condición muscular-capacidad cardiorrespiratoria, la asociación que establecen los estudios entre parámetros de ambos grupos, probablemente se venga mostrando de manera más consistente, y directa que en el caso de las correlaciones componente adiposo-capacidad aeróbica.

6.2. Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio

Centrándonos en la segunda fase de este trabajo, es decir, en la parte experimental propiamente dicha, que en verdad, se considera el motor central de esta investigación, discutiremos a lo largo de los siguientes subapartados de este punto 6.2. los aspectos que hemos considerado de mayor interés en la respuesta del organismo sedentario al ejercicio físico, entendiendo por respuesta su implícito matiz de cambios biológicos agudos o inmediatos, ya que de referirnos a los efectos más o menos permanentes, a largo plazo, consecuentes a programas de acondicionamiento físico prolongados, esto es, al entrenamiento, hablaríamos de adaptación.

Por argumentaciones etiopatogénicas, y por la cronología de recogida de datos de este trabajo, se ha considerado más adecuada la exposición del mismo con la secuencia efectuada, es decir, en un primer término evaluando desde el punto de vista observacional las características del organismo sedentario en condiciones basales y sus situaciones de riesgo, con la pretensión de contextualizar las bases fisiopatológicas que permitan entender mejor la segunda parte del trabajo, referente a la respuesta de estos organismos insuficientemente activos a estímulos agresores, entre los que se incluye la propia actividad física. Por ello, queremos subrayar que aunque este haya resultado el orden final de abordaje de las dos fases en que ha quedado estructurado el estudio, en verdad, es la

segunda parte, experimental, o de intervención, la que ha promovido esencialmente, la puesta en marcha de la investigación que nos ocupa, y la que dada la uniformidad de la intervención realizada, y en general las características altamente restrictivas de su diseño, nos ha aportado datos más concluyentes y consideramos que, también de mayor utilidad práctica.

6.2.1. Comportamiento del Componente Celular Inmune y otros Parámetros Hematológicos en Respuesta al Ejercicio

6.2.1. 1. Comportamiento del Componente Celular Inmune en Respuesta al Ejercicio

Aunque las respuestas de la serie blanca al ejercicio, han sido ampliamente descritas en la literatura, dada la gran heterogeneidad de protocolos de estudio aplicados, resulta verdaderamente complejo comparar de una manera rigurosa los resultados obtenidos en la presente tesis, con otros hallados a partir de trabajos análogos. Aunque parece claro que la respuesta habitual de estas células sanguíneas ante una carga aguda de ejercicio es el aumento de sus niveles circulantes, la cuantía y la distribución de la fórmula leucocitaria son muy variables.

En lo que respecta a los cambios de células blancas inducidos por la modalidad excéntrica de ejercicio, las evidencias bibliográficas disponibles, muestran resultados más discrepantes si cabe; una diversidad que, puede explicarse por la gran cantidad de factores condicionantes en esta respuesta, como son el tipo, intensidad y duración del protocolo de ejercicio aplicado, la masa muscular reclutada durante el mismo, el daño tisular producido, etc. No obstante, en general se ha observado que, la leucocitosis es más intensa tras ejercicios de predominio excéntrico respecto a los concéntricos e isométricos, y dentro de los primeros, se han objetivado mayores elevaciones en las carreras en pendiente descendente y en el ciclismo excéntrico (Malm *et al.*, 2000; Petersen *et al.*, 2001; Peake *et al.*, 2005c).

En contraste con lo anterior, las elevaciones relacionadas con ejercicios de salto (Hamada *et al.*, 2005) y las contracciones excéntricas de grupos musculares aislados, como cuádriceps y flexores del codo, son más pequeñas (Saxton *et al.*, 2003). Según Peake *et al.*

(2005a), las diferencias podrían reflejar la distinta influencia de las hormonas del estrés en la movilización de leucocitos secundaria al ejercicio dinámico de grandes grupos musculares, frente a las contracciones musculares locales.

En nuestro trabajo, de acuerdo con lo esperado, se han detectado en ambos grupos elevaciones significativas de las cifras de leucocitos en el postejercicio, respecto a los niveles basales. Si bien es cierto que se aprecia una respuesta leucocitaria más acusada en el grupo control, las diferencias no llegan a ser significativas. No obstante, la tendencia hacia una menor elevación de células blancas en el grupo experimental, concuerda con una respuesta al ejercicio también más atenuada en lo que respecta al perfil inflamatorio y de daño muscular.

Sin embargo, tanto la leucocitosis observada en todos los sujetos de este estudio tras la carga de ejercicio, como las diferencias entre ambos grupos, no se consideran fenómenos atribuibles al proceso inflamatorio en un sentido estricto, sino que también se pueden explicar por una respuesta más adecuada de todo el eje neuro-endocrino-inmunológico, cuyos complejos mecanismos fisiopatológicos escapan del alcance de este trabajo. No obstante, se cree que son diversos los factores que podrían justificar estas diferencias intergrupos: por una parte, teniendo en cuenta que las señales de comunicación entre el sistema nervioso, endocrino e inmune son bidireccionales, es lógico pensar que un mayor grado de inflamación por parte del grupo placebo, asociado a una consecuente mayor producción de citoquinas proinflamatorias con reconocida capacidad de estimulación directa de dicho eje, aumente así la liberación de mediadores del estrés, lo que incluye también a las catecolaminas que, por su parte, condicionan en gran medida la leucocitosis en los primeros momentos del ejercicio (Bruunsgaard, 2005; Walsh *et al.*, 2011a).

No olvidemos por otra parte que, la IL-6 también más elevada en el grupo control, es una citoquina que además de participar mediante un feedback positivo sobre el eje del estrés, también puede estimular directamente la médula suprarrenal aumentando la producción catecolaminérgica. En el grupo experimental, el análisis de todos estos hechos sería completamente análogo, pero a la inversa, resultando acorde con los efectos inmunomoduladores que atribuimos al producto experimental empleado, esto es, a *Phlebotium Decumanum* (Córdova *et al.*, 2001c; McArdle *et al.*, 2004).

Al hilo de estos cambios inmediatos de la serie blanca influenciados por las catecolaminas, y de la reconocida relación proporcional y directa entre la intensidad del ejercicio y la leucocitosis inducida por éste (Rowbottom & Green 2000; Villa *et al.*, 2003; Walsh *et al.*, 2011a), es preciso recordar que, en nuestra investigación, la respuesta cardiovascular a la actividad física que se correspondió con la recogida de la muestra sanguínea postesfuerzo (en T1), y que bajo otras condiciones (siendo maximal por ejemplo) podría haber aportado cierta información indirecta sobre la respuesta catecolaminérgica, no puede ser valorada en el sentido referido, por integrarse precisamente entre algunas de las variables independientes/de control incluidas en el protocolo experimental del estudio.

En cuanto a las modificaciones de la fórmula leucocitaria, los resultados de este trabajo no muestran diferencias significativas entre los grupos, ni tendencias claramente definidas dentro de cada uno de ellos, ya que mientras que en unos sujetos la leucocitosis se ha producido fundamentalmente a cargo de las células fagocíticas y más específicamente de los neutrófilos, en otros ha contribuido más la serie linfocítica, lo que ha sucedido indistintamente tanto en el grupo experimental como en el control.

Por otra parte, las comparaciones con estudios semejantes son bastante arbitrarias, ya que algunos de los que se asemejan más en cuanto a los protocolos utilizados, como por ejemplo las investigaciones publicadas por Cannon *et al.* (1990; 1994), Pizza *et al.* (1995). y Petersen *et al.* (2001), utilizando modelos excéntricos mediante carreras en pendiente descendente a intensidades elevadas (70-75% VO₂ max) y determinaciones sanguíneas inmediatamente después del ejercicio, pusieron de manifiesto neutrofilias de rangos muy amplios, con ascensos oscilando entre el 50% y el 120%. En lo referente a los linfocitos utilizando los mismos ejercicios y momentos de toma de muestras sanguíneas, se describieron elevaciones de las células NK en torno a un 330%, y de linfocitos T y B alrededor de un 50% (Pizza *et al.*, 1995; Petersen *et al.*, 2001).

Los resultados publicados por Toft *et al.* (2002) derivados de un estudio en el que evaluaron los efectos de 60 minutos de ciclismo excéntrico, mostraron al finalizar el ejercicio, elevaciones de menor magnitud (en torno a un 2-3%) en las cifras de neutrófilos, sin cambios significativos en los linfocitos respecto a los niveles basales, y una caída significativa de estos últimos tipos celulares en las 2 horas posteriores a la finalización del

ejercicio, coincidiendo con el pico más alto de neutrófilia. Los cambios mínimos y poco concluyentes de las desviaciones de la fórmula leucocitaria en el postejercicio inmediato, resultan pues, análogos a los encontrados en nuestro trabajo.

Además de la mencionada movilización de leucocitos, el daño muscular posee el potencial de modificar la expresión de receptores de células blancas y su actividad funcional, lo que a su vez, puede mediar la infiltración de neutrófilos y monocitos al tejido muscular dañado (Arnaout, 1990), donde se liberan enzimas proteolíticas y especies reactivas de oxígeno que participarían en la desintegración de los fragmentos tisulares (Tidball, 2005). Son numerosos los estudios que han pretendido evaluar los cambios en la expresión del receptor de leucocitos tras diferentes tipos de ejercicio excéntrico, sin que se hayan detectado diferencias ostensibles entre unos y otros, lo que probablemente pueda deberse a factores como son las exposiciones previas o no a similares formas de ejercicio, o también a los métodos concretos de cuantificación celular y de valoración de su actividad funcional (Peake, 2002).

Para finalizar este apartado, se desea remarcar que, tanto la intensidad del ejercicio como su duración, van a ser determinantes claves de la demarginación de glóbulos blancos, y por lo tanto, de la magnitud y el sentido de las alteraciones de la fórmula leucocitaria. Así pues, mientras que los ejercicios máximos y submáximos de corta duración inducen linfocitosis transitorias de intensidad variable durante la actividad y caídas durante la recuperación (Rowbottom & Green, 2000), los ejercicios continuados de resistencia, provocan una movilización preferente de los neutrófilos desde medula ósea al torrente circulatorio y favorecen la extravasación de linfocitos Th y monocitos desde la sangre, a los tejidos en los que se esté iniciando un proceso inflamatorio, como es en el músculo ejercitado, comenzando a producirse entonces, disminuciones sanguíneas de las cifras de linfocitos (Pyne, 1994; Smith & Pyne, 1997; Pedersen, 1997; Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000; Córdova *et al.*, 2001a). El punto a partir del cual, comienza a predominar una respuesta u otra, no ha sido definido aún por los distintos investigadores, al menos, de una forma precisa y consensuada, por lo tanto, tampoco se cuenta con referentes sólidos que ayuden a interpretar objetivamente los resultados obtenidos en esta investigación.

6.2.1.2. Comportamiento de las Series Roja y Plaquetaria en Respuesta al Ejercicio

A. Comportamiento de la Serie Roja en Respuesta al Ejercicio

Las respuestas hematológicas al ejercicio físico, dependen de una gran pluralidad de factores, considerándose el tipo de actividad física, la intensidad y la duración de la misma, los elementos de mayor carga influyente. Esta diversidad de condicionantes es en gran medida responsable de que, a pesar de la enorme cuantía de investigaciones publicadas en esta línea, resulte sumamente complejo encontrar estudios lo suficientemente homogéneos como para poder establecer paralelismos de una manera adecuada (Whittlesey, *et al.*, 1996).

En verdad, el objetivo principal de la determinación de distintos parámetros de la serie roja en nuestro trabajo, no ha sido tanto la detección de diferencias intergrupos en la respuesta de esta línea celular al protocolo de ejercicio, como realmente, la determinación de las modificaciones individuales del volumen plasmático pretest-postest que cabría esperar como respuesta fisiológica a ciertos tipos de ejercicio; unos cambios que, de verificarse, exigirían consecuentemente, la cuantificación y el ajuste correspondiente en los niveles de cada uno de los parámetros analíticos determinados tras la actividad física, con el fin de evitar sesgos de interpretación de resultados, propiciados por la hemoconcentración.

En términos globales, se ha demostrado que, inmediatamente después de ejercicios prolongados, se produce una disminución del volumen plasmático, transitoria, que se invierte hacia una hemodilución a partir de 24-48 horas del postejercicio, pudiendo persistir hasta 1-2 semanas tras el cese de la actividad (López *et al.*; 2006).

La hemoconcentración inicial, puede explicarse por una transferencia de líquidos desde los capilares hacia el líquido intersticial, y la dilución circulatoria sanguínea que, en teoría, sería el inicio de un proceso adaptativo al ejercicio, se ha justificado por la retención de sodio y de agua con la mediación de la vasopresina y el péptido atrial natriurético, relacionándose también, con el aumento de los niveles totales de proteínas ocasionados por la mayor filtración de éstas a la sangre desde el torrente linfático. El aumento de la osmolaridad, y por lo tanto, la atracción de agua consecuente, parecen justificar el ascenso posterior del volumen de plasma (Huang *et al.*, 2002).

Por lo tanto, manteniendo al margen las adaptaciones hematológicas al ejercicio, es decir, los cambios a medio-largo plazo, más mantenidos en el tiempo, que se producen como consecuencia del acondicionamiento físico prolongado, y centrándonos en las modificaciones agudas, inmediatas y transitorias, esto es, en las respuestas hematológicas al ejercicio, por ser las que discurren en la presente investigación, resumimos que, en los primeros momentos postesfuerzo, suele existir una hemoconcentración transitoria, es decir, un aumento del hematocrito y la hemoglobina por esta transferencia de líquido desde el espacio intravascular al intersticial (López *et al.*, 2006).

Así pues, nuestros resultados se han mostrado acordes con estos cambios referidos en la literatura, objetivándose en ambos grupos, elevaciones estadísticamente significativas de las concentraciones de hematíes, hemoglobina y hematocrito respecto a los niveles basales, unas modificaciones que, por otra parte, se han manifestado homogéneas, es decir, sin diferencias estadísticas reseñables en el comportamiento de las variables, entre grupo experimental y control. De estos resultados se desprenden dos hechos fundamentales: por una parte, que el ejercicio físico ha inducido alteraciones cuantitativas de los parámetros de la serie roja en el sentido de un aumento de las concentraciones de los mismos que, consideramos justificado por las modificaciones del volumen plasmático, y por otra que, el factor diferencial de ambos grupos, PD, no ha modificado significativamente estos efectos promovidos por el ejercicio, a los que se ha hecho referencia.

Así, el cálculo de los cambios plasmáticos a partir de los valores de la hemoglobina y el hematocrito, aplicando la fórmula de *Dill & Costill* (1974), ha permitido evidenciar en todos los sujetos, una esperable disminución del volumen de plasma circulante, y ha proporcionado los datos necesarios para efectuar el correspondiente ajuste cuantitativo e individualizado en el postejercicio, de los valores de cada una de las variables sanguíneas dependientes, todo ello, conforme al objetivo planteado (*Tabla IV.1.*)

Índice	Fórmula
Volumen sanguíneo después del ejercicio	$BV_A = (Hb_B/Hb_A)$
Volumen de eritrocitos después del ejercicio	$CA_A = BV_A (Hct_A)$
Volumen plasmático después de ejercicio	$PA_A = BV_A - CA_A$
Cambio del volumen sanguíneo en %	$\Delta BV\% = 100 (BV_A - BV_B)/V_B$
Cambio del volumen de los eritrocitos en %	$\Delta CV\% = 100 (CV_A - CV_B)/CV_B$
Cambio del volumen plasmático en %	$\Delta PV\% = 100 (PV_A - PV_B)/OV_B$

BV = volumen de sangre; CV = volumen de eritrocitos; PV = volumen plasmático; Hb = Hemoglobina; Hct = hematocrito; delta (Δ) = cambio. Los subíndices B y A hacen referencia a antes y después del ejercicio respectivamente.

Tabla IV.1.: Cálculo del porcentaje de cambio de volúmenes sanguíneos, plasmáticos y línea roja celular en la deshidratación, según fórmulas de Dill & Costill (1974)

De otro lado, también son mencionadas en la literatura, otras respuestas al ejercicio relacionadas con la línea eritrocitaria, como es la hemólisis intravascular consecuente a diversos factores: microtraumatismos vasculares exógenos y/o endógenos por compresión debida a las contracciones musculares, aumento de la velocidad circulatoria sanguínea secundaria al incremento del gasto cardiaco, etc. Este fenómeno se ha descrito más acentuado en sujetos sedentarios, y suele coexistir con elevaciones compensatorias de formas eritrocitarias jóvenes desde médula ósea.

Aunque en nuestra investigación no se ha determinado la sideremia por exceder los objetivos iniciales del estudio, en verdad, la cuantificación sanguínea del hierro, y más concretamente su elevación, podría haber proporcionado información adicional útil, e incluso confirmatoria, ante la sospecha de proceso hemolítico. Sin embargo, el perfil de respuesta de la serie eritrocítica que ha sido observado en esta experiencia, no justifica la presencia de una hemólisis intravascular, al menos, significativa.

B. Comportamiento de la serie Plaquetaria en Respuesta al Ejercicio

Analizando el comportamiento de la serie plaquetaria en respuesta al ejercicio, hemos objetivado elevaciones significativas en los niveles de estas células por parte de ambos grupos, respecto a la situación basal, lo que indica que el protocolo de ejercicio físico aplicado, ha sido capaz de inducir modificaciones en el recuento de trombocitos en todos los casos. Aunque las elevaciones han resultado mayores en el grupo placebo que en el experimental (14,5 % y 10,4% respectivamente), estas diferencias no han llegado a

alcanzar el grado de significación estadística. Así pues, si bien es cierto que no disponemos de suficientes datos para atribuir este hecho a la acción de PD, en cierta forma, y basándonos en las evidencias científicas que han demostrado las acciones de esta sustancia, sobre el componente plaquetario, consideramos que el sentido de la divergencia observada es coherente.

En primer lugar, analizando la respuestas intragrupo, aunque existe cierta controversia sobre los cambios de la celularidad, y en general, sobre el comportamiento del sistema de la coagulación-hemostasia relacionados con la actividad física, de manera global, se acepta que la trombocitosis transitoria forma parte de la respuesta habitual y fisiológica al ejercicio, y ha sido atribuida a una liberación de plaquetas del pool esplénico y de otros lugares de atrapamiento temporal como la médula ósea y el lecho vascular pulmonar. Parece ser que, este aumento en el número de plaquetas circulante, suele retornar hasta sus niveles basales, tras 30 minutos aproximadamente, de haber concluido el esfuerzo físico: aunque realmente, este periodo de tiempo está sujeto a factores como el tipo, la intensidad y la duración de la actividad, así como al grado de entrenamiento del sujeto, estableciendo con este último una relación inversa (El-Sayed *et al.*, 2005; Mahmoud *et al.*, 2005; López *et al.*, 2006; Beavers *et al.*, 2010).

Por otra parte, durante el ejercicio, además de la trombocitosis y leucocitosis ya comentadas, y evidenciadas en nuestra investigación, la literatura también describe incrementos paralelos de los conjugados de leucocitos-plaquetas, con potencial efecto protrombótico (Wagner, 2005). Aplicando estos datos a nuestro estudio, observamos que tanto las elevaciones de células blancas como de trombocitos, han sido más acentuadas en el grupo control, lo que de alguna forma, también podría llevar implícito un mayor riesgo trombótico durante la actividad física, respecto al grupo experimental.

Los estudios que tratan de discernir si el ejercicio causa o no una activación plaquetaria, con controvertidos, no habiéndose llegado hasta la fecha, a conclusiones definitivas. Se cree que este incremento de la activación se encuentra especialmente relacionado con la acidosis metabólica desarrollada en actividades físicas intensas, una situación en la que se ha constatado un aumento de la liberación de factor plaquetario 4 (FP-4). Por otra parte, se ha demostrado que el tiempo de retorno a valores basales también es inversamente proporcional al grado de entrenamiento. Asimismo, los niveles

plasmáticos de prostaglandina I₂ se han encontrado aumentados después de ejercicios realizados por encima del umbral anaeróbico (Smith, 2003; Mahmoud *et al.*, 2005; López *et al.*, 2006).

De manera análoga a lo que sucede con la trombocitosis ligada al ejercicio, la agregación plaquetaria, también parece diferir dependiendo de la duración e intensidad del ejercicio, y del grado de entrenamiento físico, siendo igualmente más acentuada en sujetos no entrenados. Es preciso tener en cuenta que el tipo de ejercicio realizado y el método de evaluación de la agregación plaquetaria, constituyen probablemente, las dos principales causas de las discrepancias encontradas en la bibliografía. También los agregados plaquetarios se han descrito reversibles, recuperando los niveles preesfuerzo entre los 30 y los 60 minutos después de la actividad (Wang *et al.*, 1994; El-Sayed *et al.*, 2005; Mahmoud *et al.*, 2005; López *et al.*, 2006).

Entre los escasos estudios publicados que hacen referencia a la respuesta trombocítica tras los ejercicios excéntricos, cabe destacar el de Milias *et al.* (2005). Estos autores relacionaron el factor activador plaquetario (PAF) con la fisiopatología del daño muscular inducido por el ejercicio excéntrico realizado con los miembros superiores, encontrando una correlación positiva entre dicho factor y las concentraciones sanguíneas de enzimas de daño muscular como la CK, y la LDH, así como entre el PAF y los niveles de leucocitos.

El factor activador de las plaquetas (PAF) es un derivado fosfolípido de membrana, cuya liberación por distintas extirpes celulares (plaquetas, y subpoblaciones leucitarias fundamentalmente), puede ser inducida por muy diversos estímulos, entre los que se incluyen los de naturaleza inflamatoria-inmunológica. Entre sus funciones, aún poco claras, destacan la agregación plaquetaria, la adhesión leucocitaria al endotelio, la quimiotaxis, la vasoconstricción y la broncoconstricción entre otras. Aunque la mayoría de los trabajos hacen referencia a la acción proagregante de este factor, y no al plaquetocrito, algunos estudios como el de Castro-Faria-Neto *et al.* (1989), sí han evidenciado en modelos animales, su capacidad de inducir incrementos de dicha celularidad.

En nuestra investigación, basándonos en el hecho de que la inflamación es uno de los estímulos para la expresión del PAF, consideramos la posibilidad de que los sujetos del

grupo placebo, junto a la mayor leucocitosis y trombocitosis inducidas por diversos mecanismos, también presenten un aumento de agregados plaquetas-células blancas y una mayor expresión de este factor, favorecedor a su vez de la trombocitosis. Todos estos hechos parecen indicar que desde el punto de vista del riesgo trombotico agudo asociado a la actividad física, el grupo placebo presenta un perfil más desfavorable.

Enlazando con el punto anterior, en lo que respecta a la acción de PD sobre la actividad plaquetaria, aunque se trata de efectos menos conocidos, Tuominen *et al.* (1992), así como Vasänge *et al.* (1997), demostraron las acciones inhibitorias de esta sustancia sobre el factor activador de las plaquetas (PAF). Por lo tanto, integrando todos estos datos y aplicándolos a nuestra experiencia, consideramos que PD, también puede conferir protección antitrombótica en el contexto del ejercicio físico, y no se descarta que sea responsable en cierta medida, de la menor trombocitosis objetivada en el grupo que lo tomó.

6.2.2.1. Comportamiento de los Marcadores Sanguíneos de Daño Muscular en Respuesta al Ejercicio

Es un hecho científicamente contrastado que, la realización de ejercicio físico intenso en sujetos no entrenados, y muy especialmente si este es de predominio excéntrico, es responsable de daños en las fibras musculares, en ocasiones, de gran severidad. Estos perjuicios referidos, pueden traducirse en deterioros de la capacidad funcional del músculo, alteraciones ultraestructurales de sus fibras y del tejido conjuntivo circundante, dolor, edema y otros signos inflamatorios musculares, así como en alteraciones analíticas sanguíneas mostrando elevaciones tanto de distintas proteínas indicadoras de daño muscular, como de un gran número de parámetros inflamatorios (Proske & Allen, 2005).

Aunque son numerosos los estudios que a lo largo de los últimos años, se han centrado en la identificación de los mecanismos patogénicos implicados en el daño muscular asociado a actividades físicas de estas características, y además, desde muy diversas perspectivas (biomecánica, celular, molecular, etc), hasta el momento, tan sólo se han logrado postular teorías etiológicas que aún no han podido ser confirmadas de una manera irrefutable.

La mayoría de los investigadores señalan que los daños musculares ligados al ejercicio excéntrico, se relacionan esencialmente, con ciertos aspectos mecánicos que diferencian este tipo de acciones musculares, de las isométricas y de las concéntricas: la asociación de un acoplamiento acto-miosínico y de un estiramiento simultáneo del componente elástico muscular por una parte, y el reducido número de unidades motoras reclutadas en estas circunstancias por otra, hacen que la tensión soportada por las fibras musculares durante las acciones excéntricas sea muy elevada (Häkkinen *et al.*, 1987; Aagaard *et al.*, 2000; McHugh *et al.*, 2000; McHugh & Nesse, 2008).

Por lo tanto, a pesar de la diversidad de elementos condicionantes del daño muscular inducido por el ejercicio, y de que el papel de algunos de ellos no ha sido bien definido, no parecen sin embargo, existir dudas de que la tensión generada por las fibras musculares durante el desarrollo de ejercicios excéntricos representa, uno de los elementos de mayor relevancia patogénica (Warren *et al.*, 1993; Carreño & López, 2002).

Como ya se expuso en el marco teórico, tras el daño inicial en la fibra muscular, parece ser que se ponen en marcha una serie de mecanismos moleculares secuenciales, que incluyen la participación de enzimas proteolíticas, activadas por la entrada de calcio en el interior de la célula tras la ruptura de la membrana miofibrilar, produciéndose también una progresiva degradación de estructuras sarcoméricas, y una lesión celular más o menos severa que, terminaría vertiendo los productos intracelulares al medio externo, los que a su vez, pueden ser detectados en el torrente circulatorio, y cuantificados analíticamente (Armstrong, 1984; Proske & Allen, 2005).

En base a las evidencias experimentales que señalan las importantes características lesivas de este tipo de ejercicios y, partiendo de los objetivos principales de este trabajo, es decir, con el fin de valorar de forma ostensible el potencial lesivo microtraumático de una actividad física intensa en sujetos no entrenados, se diseñó para la presente tesis, un protocolo de ejercicio con predominio de acciones musculares excéntricas, que implicase también, la participación de grandes grupos musculares, para que además de facilitar la identificación de los posibles daños tisulares a través de métodos indirectos, como son las determinaciones enzimáticas sanguíneas y diversos test de fuerza, fuese también más probable obtener respuestas inflamatorias con repercusión sistémica.

En efecto, los resultados de nuestro estudio han mostrado en ambos grupos de sujetos, elevaciones de los marcadores serológicos de daño muscular tras el ejercicio, siendo además, significativas para las enzimas MG, CPK, y LDH. Puesto que se trata de indicadores inespecíficos de daño tisular, y por lo tanto, los aumentos referidos podrían derivar de tejidos diferentes al músculo estriado esquelético, dado el contexto en el que se produjeron las modificaciones referidas, se consideró preciso descartar esencialmente, la etiología cardíaca, tanto por la gravedad de esta, como por las más altas posibilidades lesivas de dicho órgano durante el ejercicio.

Así pues, para realizar el despistaje de lesiones miocárdicas subyacentes, se incluyó en el protocolo de trabajo, la determinación de un marcador de específico de daño miocárdico: la Troponina cardíaca I (Tnc I) que, cuenta además, con una gran sensibilidad diagnóstica, pudiendo detectar daños mínimos en el tejido cardíaco de manera precoz. Se trata por ello, de un parámetro de gran interés para la identificación de posibles lesiones miocárdicas incipientes, en ausencia incluso, de manifestaciones clínicas (Zethelius *et al.*, 2006; Eggers *et al.*, 2009).

En base al doble objetivo de la cuantificación sérica de Tnc I en los sujetos participantes en este estudio: por una parte objetivar posibles elevaciones indicadoras de daño miocárdico precoz ya existente y/o inducido por la actividad física intensa realizada en T1 según el protocolo descrito, y por otro, permitir llevar a cabo un diagnóstico diferencial entre lesiones musculoesqueléticas versus miocárdicas, en el supuesto de que otros parámetros de daño muscular determinados, de carácter más inespecífico experimentasen elevaciones, como verdaderamente ha sucedido, podemos concluir a este respecto que:

Puesto que en todos los sujetos estudiados, las concentraciones preesfuerzo de Tnc I, se han hallado por debajo del límite superior de la normalidad, establecido en 0,04 ng/mL por el laboratorio responsable de su determinación, y tampoco se han detectado elevaciones significativas en el periodo postesfuerzo, se descarta la presencia de daño miocárdico, aceptando que las lesiones musculares producidas, evidenciables a través de las elevaciones enzimáticas de MG, CPK, y LDH, son de etiología muscular esquelética.

No obstante, a pesar de la documentada elevada especificidad miocárdica de las troponinas cardiacas (Roth *et al.*, 2007) en los últimos años, algunos estudios han llegado a cuestionar su utilidad diagnóstica durante la actividad física, al objetivar elevaciones tanto de TncI como de TncT en grupos de sujetos tras la realización de ejercicios de resistencia, fundamentalmente después de maratones (Dawson *et al.*, 2005; Shave *et al.*, 2007; Scharhag *et al.*, 2008).

El significado clínico de la elevación de las troponinas tras el ejercicio, es bastante controvertido, pero se ha sugerido que, en el contexto del ejercicio de resistencia, podría relacionarse con un incremento del estrés miocárdico (Koller, 2003; Koller *et al.*, 2008). También se ha llegado a plantear la posibilidad de cierto daño en la membrana de los cardiomiocitos como reflejo parcial de un proceso de remodelado, opinión que no es compartida por otros autores como Koller & Schobersberger W (2009) y Middleton *et al.* (2008), quienes tras objetivar pequeños ascensos en todos los sujetos sanos que se sometieron a una carga de ejercicio de resistencia, lo consideraron un proceso fisiológico de respuesta al ejercicio.

En cualquier caso, no se han llegado a detectar en nuestro estudio, elevaciones de la troponina postejercicio, que hayan generado dudas acerca del diagnóstico diferencial, es decir entre su origen musculoesquelético o miocárdico. Es posible que las alteraciones de este parámetro tras la actividad física requieran un esfuerzo de mayor duración y/o intensidad que el realizado en el protocolo de ejercicio aplicado aquí.

En cuanto a los indicadores enzimáticos de daño muscular que se han encontrado significativamente elevados en esta investigación, la proteína citosólica mioglobina, es el parámetro que ha mostrado mayores ascensos respecto al preejercicio, y en relación a los otros marcadores, conforme con su cinética de liberación más precoz y acusada para los ejercicios de carrera en pendiente descendente y en sujetos no entrenados, documentada en la literatura (Sorichter *et al.*, 1997). Incluso, a pesar de que la toma de la muestra se llevó a cabo a los 5 minutos de finalizado el protocolo de ejercicio, antes que la documentada por la mayoría de las experiencias semejantes publicadas, han podido objetivarse ostensibles elevaciones, cifradas en un 52% en el grupo experimental y un 95% en el grupo control. Las significativas diferencias intergrupos, sugieren el potencial protector de *Phlebodium Decumanum* en la atenuación de las lesiones musculares inducidas por el ejercicio,

congruente con la semejante respuesta de los otros parámetros serológicos de daño muscular.

En lo concerniente a la CPK, una proteína citoplasmática, extensamente utilizada en medicina deportiva como indicador de daño muscular asociado al ejercicio y con objetivos de control del entrenamiento, también ha experimentado elevaciones en ambos grupos, tras la actividad física, aunque éstas han sido más discretas que las observadas para la mioglobina: en torno a un 6% en el grupo experimental y un 23% en el grupo placebo, respecto a los valores basales.

Dichos incrementos, han resultado superiores a los esperados, teniendo en cuenta que se trata de un indicador tardío de daño muscular y también que, en el caso de ejercicios excéntricos, al menos en los de características puras, su pico máximo suele sufrir un retraso temporal respecto a otras modalidades de ejercicio. Sorichter *et al.* (2006), por ejemplo, compararon el comportamiento de la CPK entre protocolos concéntricos y excéntricos de ejercicio, y determinaron que los picos de esta variable mostraban un retraso postejercicio, en sujetos que realizaron actividades excéntricas. Otros muchos estudios, como el desarrollado por Barbosa *et al.* (2003) y Branaccio *et al.* (2006), también detectaron mayor actividad enzimática en los sujetos que se sometieron a cargas de ejercicio excéntrico, a las 48 horas de su finalización, confirmando por su parte, cierto retardo en la cinética de aparición del pico máximo.

Las diferencias de la elevación postejercicio de la CPK, detectadas entre los dos grupos, con ascensos significativamente menores en el grupo que tomó *Phlebodium Decumanum*, junto a un comportamiento similar mostrado por la MG y LDH, corroboran el efecto protector del daño muscular, del producto utilizado.

La respuesta del parámetro enzimático LDH fue muy semejante a la de la CPK, tanto desde el punto de vista de las elevaciones porcentuales tras el ejercicio en cada uno de los grupos, como de las diferencias entre ambos. Los incrementos de LDH tras el protocolo de ejercicio aplicado fueron de un 6% para el grupo que tomó *Phlebodium* y de un 18% para el que tomó placebo, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

De manera análoga a lo que sucede con otros marcadores de daño muscular, su comportamiento tremendamente variable tras el ejercicio, y la gran heterogeneidad de resultados publicados, dificultan enormemente las comparaciones interestudios, y en este caso, el cotejo de nuestra experiencia. La intensidad y duración del ejercicio, así como la magnitud del daño tisular, parecen ser los principales responsables de esta versatilidad. Así pues, mientras que Rose *et al.* (1970), así como Nuviala *et al.* (1992), constataron elevaciones significativas inmediatamente después de maratones, Schwane *et al.* (1983) no objetivaron elevaciones reveladoras en la actividad de la LDH tras carreras en pendiente descendente, unos resultados que distan del nuestro, en el que si hemos podido evidenciar elevaciones postejercicio con significación estadística.

No obstante, la mayoría de las publicaciones hacen referencia a unas demoras del inicio de la detección de la LDH de unas 2 horas, tras la finalización del ejercicio, con picos máximos anteriores a los de la CPK y permanencia en plasma de hasta 6-8 días (Córdova *et al.*, 2001b).

6.2.2.2. Comportamiento Observado en los Test de Fuerza tras el Ejercicio

Excluidos los procedimientos directos, en este caso, la biopsia muscular, como método rutinario de valoración del daño muscular esquelético por el carácter invasivo de la técnica, las pruebas indirectas, son en verdad, las más aceptadas hoy día. Dentro de estas últimas, las determinaciones serológicas o plasmáticas, de proteínas citosólicas o estructurales contenidas en el miocito, que tras su daño celular son vertidas por éste al torrente circulatorio, son probablemente las de uso más extendido en la práctica clínica diaria.

Existen asimismo, otras técnicas poco o nada agresivas, aunque de empleo menos frecuente, a través de las cuales, también podrían valorarse las lesiones musculares. No obstante, es preciso considerar que no resultan recomendables como métodos aislados de valoración del daño tisular, al mostrarse en general menos fiables que los procedimientos analíticos sanguíneos, teniendo en cuenta que algunos de ellos son sumamente subjetivos,

y que por otra parte, su interpretación puede resultar en ocasiones un tanto arbitraria, debido a las discordancias bibliográficas existentes, y a la falta de unos valores de referencia consensuados, lo que una vez más, se presume derivado de la gran disparidad de protocolos interestudios.

Centrándonos pues, en estos métodos de valoración del daño muscular no invasivos, la aplicación de test específicos de fuerza, la realización de goniometrías, la medición de perímetros de las áreas anatómicas preferentemente ejercitadas o con sintomatología sugerente de lesión muscular, y la administración de cuestionarios de cuantificación del dolor, pueden aportar cierta información sobre el deterioro de la función muscular, la limitación de la movilidad articular, la inflamación y el dolor, respectivamente, que suelen asociarse en mayor o menor grado, a lesiones musculoesqueléticas (Kasikcioglu, 2005).

A pesar de las limitaciones de estos procedimientos doblemente indirectos, con fines de valoración de lesiones tisulares, se decidió no obstante, incluir en nuestro protocolo de estudio, la evaluación de la función muscular mediante test de fuerza, por considerar que los datos derivados de su aplicación, podían aportarnos una información complementaria de interés sobre el estado muscular, permitiéndonos asimismo, efectuar análisis comparativos y de correlación con los resultados de las determinaciones enzimáticas serológicas de daño muscular.

En nuestro trabajo, la aplicación del test de Bosco con plataforma de salto antes y después del ejercicio, para determinar los índices *Countermovement Jump* (CMJ) y *Squat Jump* (SJ) según protocolos estandarizados descritos en el apartado metodológico de esta tesis, mostró descensos significativos de ambos índices en los dos grupos. Ello sugiere un deterioro de la función muscular, inducido por el ejercicio excéntrico, afectando a la fuerza explosiva y elástica de extremidades inferiores, con las siguientes especificaciones:

- Teniendo en cuenta que el test SJ realizado mediante salto vertical máximo sin contramovimiento, implica la realización de un trabajo muscular de predominio concéntrico que, evalúa esencialmente la manifestación explosiva de la fuerza, la disminución postejercicio de su índice (en torno al 3.5% en el grupo experimental y 11.5% en el grupo placebo), respecto a los valores obtenidos en el preesfuerzo,

muestra por tanto, una afectación de la función muscular evidenciada a través del deterioro de la expresión explosiva de la fuerza. Puesto que este test también permite valorar de manera indirecta la capacidad contráctil y de sincronización de la contracción de las fibras musculares, los resultados nos indicarían asimismo, un compromiso de la capacidad de reclutamiento de unidades motoras, y del porcentaje de utilización de fibras rápidas producido tras el ejercicio (Bosco, 1979; Bosco, 2000).

- Considerando que el test CMJ realizado mediante salto vertical máximo con contramovimiento, supone la realización de un trabajo muscular concéntrico precedido por una actividad excéntrica que, permite evaluar principalmente la manifestación elástico-explosiva de la fuerza, la disminución postejercicio de su índice (en torno al 6 % en el grupo *Phlebodium Decumanum* y 16% en el grupo control), respecto a los valores obtenidos en el preesfuerzo, muestra consecuentemente, un compromiso de la función muscular objetivado por el deterioro de la fuerza en sus expresiones elástica y explosiva. Puesto que este test también aporta información indirecta sobre el reclutamiento de unidades motoras, el porcentaje de fibras rápidas, la reutilización de energía elástica, y la coordinación intra e intermuscular (Bosco, 1979; Bosco, 2000), los peores resultados obtenidos tras el ejercicio, sugieren una afectación de todas estas funciones, lo que se atribuye, al daño muscular inducido por la actividad física realizada.

Ante la mayor afectación del índice CMJ respecto al SJ en ambos grupos, hemos aplicado los siguientes razonamientos sobre los posibles mecanismos causales: puesto que el principal elemento diferenciador entre el CMJ y SJ es el componente elástico de la fuerza, y este se desarrolla durante la fase estiramiento muscular, en la cual, la energía elástica potencial es almacenada en los elementos elásticos en serie del músculo y puede ser reutilizada en forma de trabajo mecánico en la fase concéntrica inmediata posterior, consideramos que las acciones musculares excéntricas repetidas realizadas por los sujetos de nuestro estudio, han ocasionado también un daño a nivel del compartimento elástico de los músculos ejercitados, es decir, de su tejido conectivo; que podría haber alcanzado una magnitud de moderada a severa (McArdle *et al.*, 2004).

Con estos resultados obtenidos, sostenemos que, el protocolo de ejercicio de predominio excéntrico aplicado en nuestra investigación, ha sido capaz de ocasionar un deterioro de la función muscular en ambos grupos, con afectación de los componentes elástico y explosivo de la fuerza, y que dichos perjuicios, se atribuyen con gran probabilidad, al daño muscular inducido por la actividad física realizada, en base a la elevación concomitante de los indicadores serológicos de daño muscular.

Además, las diferencias intergrupos en lo que respecta a las disminuciones de los índices funcionales SJ y CMJ, resultan concordantes desde el punto de vista cuantitativo con la magnitud de las alteraciones de los marcadores sanguíneos halladas en nuestro estudio, y también con su sentido, al mostrar una correspondencia directa. Es decir, la menor reducción de los índices o menor deterioro funcional muscular manifestado en el grupo experimental, se ha asociado a la también más discreta elevación enzimática de daño muscular, aplicándose el mismo razonamiento pero a la inversa, al grupo placebo. Todo ello, nos lleva a apoyar la hipótesis formulada en este estudio, sobre la acción positiva de *Phlebodium Decumanum* en la protección frente al daño muscular inducido por el ejercicio.

Nuestros hallazgos, resultan acordes con diversos trabajos publicados, que han propugnado que la acción repetitiva de las acciones musculares excéntricas, produce una disminución de la capacidad contráctil del músculo que, puede ser evidenciada mediante descensos de la producción de fuerza tras el ejercicio y que parece guardar una relación directa con los daños generados en las fibras musculares. La mayoría de las investigaciones, señalan una afectación predominante de la fuerza isométrica máxima. (Warren *et al.*, 1993b; Nosaka & Clarkson, 1995). No obstante, otros estudios atribuyen este hecho a la disminución de la concentración de ATP de los músculos activos durante el ejercicio. También se ha sugerido que las contracciones excéntricas máximas se encuentran limitadas por una activación incompleta del grupo muscular utilizado (Westing *et al.*, 1991; Enoka, 1996).

Por el contrario, otros trabajos (Hortobágyi *et al.*, 1993; Bosco, 1985), encuentran menor deterioro de la fuerza en el ejercicio excéntrico, frente al isométrico y al concéntrico, que atribuyen a una mayor eficacia mecánica. Este argumento podría ilustrarse con el hecho de que, para una misma carga de trabajo, el ejercicio excéntrico requiere un menor

coste metabólico y neuronal. Para estos autores, el componente elástico es el principal responsable del mantenimiento del potencial de acción de las fibras musculares con la contracción excéntrica. Clarkson *et al.*(1992), y García-López *et al.* (2007), consideran que en sujetos familiarizados con este tipo de trabajos, las pérdidas de fuerza y el daño muscular son menores, e incluso, han apuntado que, el propio entrenamiento excéntrico promueve a largo plazo, mecanismos de protección frente al daño muscular.

Sobre el coste energético de las contracciones excéntricas al que hemos hecho mención en el apartado anterior, queremos reseñar que, en efecto, la gran mayoría de evidencias científicas apuntan a que estas acciones musculares permiten realizar altas intensidades de ejercicio con requerimientos metabólicos menores y con una respuesta circulatoria y respiratoria sensiblemente atenuada respecto a las actividades de predominio concéntrico e isométricas (Lastayo *et al.*,1999). En este sentido, O'Reilly *et al.* (1987), demostraron en un experimento realizado en humanos que, el coste metabólico del ejercicio físico excéntrico era de un 53% a un 59% más bajo respecto al trabajo concéntrico de la misma carga. Sin embargo, estas particularidades que, algunos investigadores (Bosco, 1985; Hortobágyi *et al.*,1993) interpretan como altamente beneficiosas por asociarlas a un menor riesgo de lesiones musculoesqueléticas al optimizar la eficiencia metabólica y neuronal, nosotros por el contrario, en base a los resultados de la presente investigación, las caracterizamos más bien como peligrosas, o incluso, contraproducentes, especialmente para personas desacostumbradas que las ejecutan a intensidades relativas altas, es decir, no adaptadas a su estado de condición física.

Nuestra opinión se basa en que sujetos con baja condición física, son capaces de soportar grandes cargas de trabajo excéntrico y por lo tanto, de someter a su musculatura a altas tensiones, exponiéndola consecuentemente a un elevado riesgo lesional, mientras que las exigencias cardiacas, respiratorias y metabólicas requeridas durante la actividad son relativamente bajas, y por lo tanto, la tolerancia cardiorrespiratoria al ejercicio es aceptable. Este ha sido precisamente, uno de los argumentos de mayor peso a la hora de incluir en nuestro protocolo de trabajo, la carrera en pendiente descendente como variable independiente.

Volviendo a los efectos del ejercicio excéntrico, sobre el deterioro funcional muscular, en verdad, la mayor parte de las investigaciones en esta línea, se han centrado en la valoración de las contracciones musculares estáticas de extremidades superiores (Clarkson *et al.*, 1992) siendo pocas las investigaciones que han analizado su repercusión sobre la capacidad contráctil dinámica (Clarkson & Hubal, 2002; Byrne *et al.*, 2004; Skurvydas *et al.*, 2011), y más escasos aún, los estudios sobre la capacidad de salto y el funcionamiento del denominado ciclo estiramiento-acortamiento, al menos con características homogéneas (Higbie *et al.*, 1996; McHugh *et al.*, 2001; McHugh & Nesse, 2008).

En cuanto a estos últimos trabajos a los que se acaba de hacer mención, queremos destacar por su similitud con el nuestro, el realizado por García-López *et al.* (2006), que evidenció deterioros de la fuerza explosiva tras un entrenamiento excéntrico, y también, el publicado por Esteban *et al.* (2005). Esta investigadora demostró mediante plataforma de Bosco, disminuciones significativas de fuerza en tren inferior en profesionales de esquí alpino, tras inducirles a un estado agudo de fatiga a través de acciones similares a los gestos básicos de este deporte, es decir, flexoextensiones continuas de la rodilla que implicaban un componente importante de contracción excéntrica.

Además, Esteban destacó el papel *Phlebodium Decumanum* como agente inmunoprotector y ayuda ergogénica capaz de mejorar el rendimiento deportivo, al retardar la instauración de la fatiga y acelerar los procesos de recuperación tras el ejercicio físico intenso. Aunque las diferencias de diseño entre este estudio y el nuestro, no permiten establecer analogías rigurosas entre los resultados obtenidos, si podemos afirmar que existe una gran correspondencia entre ambos trabajos en lo que respecta al deterioro funcional muscular de miembros inferiores en su manifestación elástica y explosiva de la fuerza, inducido por el ejercicio excéntrico, coincidiendo también en las conclusiones acerca de la acción beneficiosa de *Phlebodium Decumanum* sobre la atenuación de los efectos negativos que dicho ejercicio es capaz de ocasionar en los sujetos del estudio.

En cuanto a los resultados del test dinamométrico aplicado mediante instrumentación electrónica para la valoración de la fuerza isométrica máxima de prensión manual, tanto antes como después del protocolo de ejercicio, manifestamos que, en el grupo experimental sólo se han hallado mínimas disminuciones del índice de fuerza

respecto a los valores preesfuerzo, que en verdad, no han alcanzado el grado de significación estadística. En lo que se refiere al grupo placebo, aunque los descensos fueron de mayor magnitud (un 8% respecto a las cifras basales como valor medio de ambos brazos) sólo resultaron significativos para $p < 0,1$. Asimismo, las diferencias intergrupos de las disminuciones porcentuales de la fuerza máxima de presión manual, sólo resultaron significativas para el mismo error $\alpha < 0,1$, no para el mínimo prefijado de 0,05.

Aunque en lo concerniente a los datos sobre fuerza máxima de presión manual, matemáticamente, sólo ha sido posible mostrar tendencias, esto es, respuestas próximas al nivel de significación, lo cierto es que, las diferencias intra e intergrupos manifestadas, han resultado mayores a las esperadas, tratándose de la musculatura de miembros inferiores y no la de tren superior, la predominantemente ejercitada durante el protocolo de esfuerzo, y por lo tanto, la que se podía presuponer más afectada desde el punto de vista lesivo.

No obstante, si tenemos en cuenta que la fuerza máxima de presión manual, es un indicador altamente representativo de la fuerza muscular total, siendo esta, una evidencia sólidamente contrastada por la comunidad científica (Innes, 1999; Bohannon, 2001), en verdad, resulta coherente el hecho de que, por una parte, el deterioro de alguna de las manifestaciones de la fuerza que pueda afectar a cualquier grupo muscular, altere de igual forma la función isométrica máxima manual, y por otra, también resulta lógico que se mantenga cierta proporcionalidad directa entre ambas variables, es decir, que cuanto más amplia sea la afectación muscular y su consecuente limitación funcional, mayor sea el deterioro de la fuerza isométrica máxima manual.

Asimismo, los razonamientos y conclusiones aplicados anteriormente, al interpretar el papel protector de PD sobre el daño muscular, pueden ser extrapolados en este caso, a la fuerza isométrica máxima manual, dado el semejante comportamiento experimentado por las otras variables dependientes análogas.

6.2.3. Comportamiento del Componente Humoral Inmune en Respuesta al Ejercicio: Citoquinas y Proteína C Reactiva

6.2.3.1. Comportamiento de las Citoquinas en Respuesta al Ejercicio

Partiendo de los razonamientos y conclusiones anteriormente expuestos, y por lo tanto, asumiendo en nuestro grupo de estudio, la existencia de lesiones musculares inducidas por el ejercicio, cabría esperar desde el punto de vista fisiopatogénico, el inicio de una respuesta inflamatoria activa por parte del tejido musculoesquelético dañado, con el objetivo de restaurar los menoscabos que pudiesen haberse generado. No obstante, puesto que la magnitud de la reacción inflamatoria es directamente proporcional a la del daño tisular, en nuestra experiencia, podrían plantearse *a priori* y de manera muy general, dos posibles patrones de respuesta:

- a) Que tratándose de un daño leve, la respuesta quedara confinada localmente sin una traducción orgánica general, al menos significativa, o que
- b) Siendo de magnitud moderada-severa, se manifestase como respuesta de fase aguda con una amplificación sistémica del proceso inflamatorio.

Sin embargo, somos conscientes de que las respuestas del organismo al ejercicio son mucho más complejas y amplias que este planteamiento dicotómico, que aunque cierto en términos globales, resulta excesivamente simplista.

En primer lugar, las alteraciones celulares y moleculares, en este caso, del sistema inflamatorio-inmunitario, producidas tras el ejercicio, no responden de manera exclusiva a daños estructurales meramente patológicos, como ya se ha expuesto a lo largo de este trabajo, sino que pueden, e incluso, suelen ser respuestas normales del organismo a la sobresolicitación física. Los microtraumas musculoesqueléticos asociados al ejercicio y los procesos de reparación y angiogénesis secundarios, constituyen claros ejemplos de este tipo de cambios adaptativos. Ahora bien, delimitar con precisión la frontera entre el comportamiento fisiológico, propio de la adaptación general al entrenamiento físico y, el patológico, derivado de actividades inadecuadas, causantes de lesiones celulares de mayor

o menor severidad, constituye aún hoy día uno de los grandes retos en la medicina del deporte.

En este sentido, y centrándonos en el campo de la inmunidad, cada día se están descubriendo más moléculas y mayor diversidad de funciones respecto a las ya conocidas, que al tiempo que están permitiendo dar respuesta a algunos de los interrogantes que habían venido planteándose a lo largo de los últimos años, también están generando otras muchas cuestiones desde nuevas perspectivas etiológicas que, en definitiva, están logrando acrecentar considerablemente, la complejidad de las argumentaciones fisiopatogénicas más contemporáneas. Así pues, la relativamente reciente demostración del funcionalismo pleiotrópico de numerosas citoquinas, no sólo está resultando trascendental por el papel de estas en la señalización del sistema inmune, sino también por las consecuencias de su amplia participación en la regulación del sistema endocrino, el metabolismo, el sistema hemostático y las funciones cerebrales, entre otras (Febbraio & Pedersen, 2002; Walsh *et al.*, 2011a).

Uno de los ejemplos paradigmáticos de estos novedosos descubrimientos en el campo de la inflamación e inmunidad, y objeto de debate de candente actualidad, lo representa la IL-6, una citoquina cuya elevación sérica tras el ejercicio, hasta hace tan sólo unos años había sido asociada a su implicación en una respuesta inflamatoria secundada por el daño tisular, con connotaciones exclusivamente perjudiciales o patológicas, y que sin embargo, hoy día, ha pasado a caracterizarse como una molécula multifuncional, con aceptadas propiedades tanto pro como antiinflamatorias, con predominio de una u otra, dependiente de las circunstancias del entorno en el que desarrolla sus acciones, y a la que se han adicionado en última instancia, importantes acciones moduladoras del metabolismo durante la actividad física.

Así pues, aunque en nuestra investigación, defendemos la generación de un daño tisular inducido por el ejercicio, y nuestros razonamientos acerca de las expectativas de respuesta del sistema inmunitario han sido orientados desde esta etiopatogenia, sustentados sobre los datos documentales de que disponemos, y los hallazgos empíricos que hemos observado, debemos no obstante, asumir la posibilidad de que existan otros mecanismos distintos, alternativos y/o paralelos a los propuestos, que quizás ni siquiera hayan sido perfectamente identificados por la ciencia hasta el momento, y que sin

embargo, puedan explicar de forma más precisa, en un futuro próximo, el comportamiento mostrado por todas estas moléculas a las que nos referimos.

Por otra parte, hace unos años también se descubrió que, las células inmunes no son las únicas responsables de los niveles de citoquinas circulantes in vivo, sino que tejidos como el adiposo, muscular esquelético y endotelial de los vasos, podían contribuir por su parte a incrementar de manera considerable, las concentraciones sanguíneas de las mismas, hasta porcentajes que autores como Mohamed-Ali *et al.* (1997) cifraron en un 30% para la IL-6.

El concepto de adipoquinas, ha surgido junto al descubrimiento de las funciones endocrinas del tejido graso, e incluye citoquinas como el TNF- α , la IL-6, y la IL-18 entre otras. Más novedoso aún, es el término de mioquinas, que hace referencia a las citoquinas producidas por parte del músculo, y que traduce por lo tanto, el carácter endocrino de este tejido, fundamentalmente cuando se encuentra en actividad (Febbraio & Pedersen, 2002; Guerre-Millo, 2004; Kershaw & Flier, 2004).

En definitiva, en el contexto del ejercicio, el significado de algunas citoquinas etiquetadas hasta ahora y de manera casi exclusiva como proinflamatorias, está generando cada vez más controversia, ya que han pasado de desempeñar un papel eminentemente deletéreo para la salud por su asociación a numerosos procesos patológicos como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el cáncer colorrectal, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la demencia degenerativa tipo Alzheimer, que tienen como denominador común el estado inflamatorio de bajo grado, a adquirir ahora, importantes funciones interconectoras entre la actividad física, el metabolismo, el sistema endocrino y el sistema inmune, con acciones moduladoras positivas, que pueden llevar a cabo a través de la práctica adecuada de ejercicio. Respecto a este segundo perfil funcional descrito, se han planteado hipótesis en apariencia contrarias a las iniciales, que postulan que, la actividad física regular, a través de la generación intermitente de un estado inflamatorio de bajo grado, ejerce efectos beneficiosos a largo plazo, al disminuir el nivel inflamatorio sistémico persistente que comparten estas y otras enfermedades crónicas de gran morbi-mortalidad características de las sociedades modernas (Bruunsgaard, 2005; Mathur & Pedersen, 2008).

Continuando con las alteraciones agudas del sistema inmunitario como respuesta al ejercicio, y no desde la perspectiva de las adaptaciones al mismo a largo plazo, hay que decir que, puesto que parece claro que el perfil de respuesta de las distintas citoquinas a la actividad física, difiere considerablemente en tiempo, modo y magnitud, en función de las propiedades de dicho ejercicio (concéntrico o excéntrico, con implicación de pequeños o amplios grupos musculares, con metabolismo de predominio aeróbico o anaeróbico, etc) y también en base a las características del sujeto que lo realiza, hemos intentado en la medida de lo posible, llevar a cabo un análisis comparativo de nuestros resultados, con los obtenidos de las escasas experiencias publicadas que han utilizado protocolos de ejercicio similares, y preferentemente, también con individuos no entrenados.

Antes de centrarnos en la evaluación del comportamiento de las citoquinas y otras moléculas inflamatorias que han sido incluidas como variables dependientes de este estudio estudio, hemos de reseñar que la pretensión fundamental de todo este preámbulo ha sido procurar una más idónea contextualización de nuestros resultados, dentro del marco de los posicionamientos antagónicos o cuanto menos controvertidos que, la comunidad científica ha venido mostrando a lo largo de los últimos años, respecto al papel de estas glicoproteínas en el ámbito del ejercicio. El análisis que se expone a continuación, se ha llevado a cabo de acuerdo con el orden probable y aproximado de sucesión de eventos fisiopatológicos en los que se consideran partícipes estas moléculas.

A. Comportamiento del Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) en Respuesta al Ejercicio

Los resultados de este trabajo han mostrado en el grupo experimental, una disminución del 3,8% en los niveles de TNF- α tras el ejercicio, que ha resultado significativa respecto a los valores pretest, y un ascenso también significativo de un 30,4% en el grupo control, bajo las mismas condiciones de medición. Resultando las diferencias entre ambos grupos, también significativas en el postest, interpretamos la instauración en el grupo placebo, de un proceso inflamatorio con repercusión sistémica atribuible al ejercicio, y por contra, la probable ausencia del mismo en el grupo que tomó PD o más bien, una respuesta compensatoria antiinflamatoria más eficaz en estos últimos sujetos, propiciada por la ingesta de dicha sustancia.

Estos datos, resultan acordes con los de otras experiencias similares, con los matices que a continuación se comentan:

Centrándonos en las situaciones en las que el ejercicio produce un daño muscular localizado de bajo grado o, lo que algunos autores denominan microtrauma adaptativo, cabe esperar una respuesta inflamatoria también local, que suele comenzar con la infiltración de leucocitos en el tejido muscular lesionado: movilización de neutrófilos al lugar de la lesión, de monocitos, con posterior transformación de estos en macrófagos, etc. (Fielding *et al.*, 1993; Nguyen & Tidball, 2003). Estas células dañadas, son capaces de producir radicales libres potencialmente lesivos, y citoquinas como el TNF- α y la IL-1 β , con demostrados efectos proinflamatorios, considerándose todos ellos, factores clave en la génesis del daño tisular, tanto por su capacidad promotora como por sus efectos agravantes o perpetuadores de la lesión (Peake *et al.*, 2005a; Walsh *et al.*, 2011a).

También son expresados en el músculo esquelético inmediatamente después, y durante los días siguientes a la realización del ejercicio físico, otras citoquinas como la IL-6, el factor de crecimiento (TGF β 1), y diversas moléculas inflamatorias como el factor inhibidor de la leucemia (LIF) y el factor inducido por la hipoxia (HIF-1 β) (Hamada *et al.*, 2005). En definitiva, esta respuesta inflamatoria local a la que hacemos mención, y que representa en términos muy generales la base del proceso inflamatorio secundario al daño tisular inducido por el ejercicio, se ha descrito de una manera más acentuada tras las acciones musculares excéntricas (Peterson *et al.*, 2003).

Puesto que la intensidad de toda respuesta inflamatoria es proporcional al daño tisular producido (referida a mecanismos no infecciosos) y por otra parte, los efectos del TNF- α han demostrado ser concentración-dependientes, se puede deducir que de un daño celular pequeño, derive una producción también baja de esta citoquina, y como consecuencia, un comportamiento paracrino de la misma. Por lo tanto, ante niveles bajos de TNF- α , se espera que se desarrolle una acción local consistente en una mediación de alarma circunscrita, con aumento de la adhesividad de las células del endotelio vascular, activación de leucocitos, y estimulación de la producción de IL-1, IL-6 y IL-18 por parte de células endoteliales y fagocitos mononucleares principalmente (Rowbottom & Green, 2000; Córdova *et al.*, 2001a).

A concentraciones medias actuaría de forma endocrina, ejerciendo de esta forma, funciones sistémicas, entre las que destacan la estimulación de la producción de reactantes de fase aguda por parte del hígado, sobre todo, de proteína C reactiva, y también la de IL-1 e IL-6 por el endotelio vascular y otras células, pudiendo activar por otra parte, el sistema de la coagulación, elevar la temperatura corporal e inhibir la hematopoyesis, entre sus muchas acciones. Unos niveles elevados de TNF- α han demostrado tener efectos inotrópicos negativos, esto es, depresores de la contractilidad miocárdica, así como vasopresores, pudiendo comprometer consecuentemente la perfusión tisular, e incluso, las concentraciones altas de TNF- α , también se han relacionado con alteraciones hemostáticas severas como la coagulación intravascular diseminada (Rowbottom & Green, 2000; Córdova *et al.*, 2001a).

Aplicando estas evidencias experimentales a los resultados obtenidos en nuestra investigación, se interpreta que, en el grupo que tomó placebo, la detección de una elevación significativa de TNF- α circulante en el periodo postejercicio, podría ser debida a una incrementada producción de esta citoquina desde un foco inflamatorio local de gran magnitud que, posteriormente, ha tenido una amplificación sistémica, lo que se considera atribuible a un daño tisular subyacente moderado-severo de presumible localización musculoesquelética. Dicho razonamiento etiológico se apoya en los resultados de los parámetros de daño muscular que ya han sido extensamente comentados.

Esta proyección endocrina del TNF- α , resulta concordante con las elevaciones de IL-6 y de PCR de mayor magnitud en el grupo placebo, que serán descritas con posterioridad, e incluso, también es congruente con otro hallazgo al margen de las alteraciones serológicas, que es el mayor ascenso de la temperatura corporal local postejercicio en los mismos sujetos, teniendo en cuenta los efectos que ejerce esta citoquina a concentraciones medias-altas sobre la termorregulación. Expresando este mismo razonamiento desde otra perspectiva, pero manteniendo la misma línea interpretativa, también se puede considerar que el proceso inflamatorio inducido por el ejercicio, tan ostensible en el grupo placebo, ha podido ser propiciado por un abordaje ineficaz del mismo por parte de los mecanismos endógenos de estos sujetos, esto es, por un déficit cuantitativo o y/o cualitativo de las herramientas biológicas destinadas a neutralizarlo; una deficiencia que, no compartiría o lo haría en menor grado con el grupo experimental.

Estos hechos, lejos de oponerse a la consideración apoyada por la mayoría de los investigadores, de que las cargas agudas de ejercicio físico, de características “no lesivas”, no incrementan los niveles circulantes de TNF- α ni de IL-1 β de forma significativa, en verdad, resultan congruentes. Se entiende que, la anterior caracterización entrecomillada, define al ejercicio inductor de respuestas inflamatorias locales, leves y transitorias, o de una manera más genérica, aquel capaz de provocar respuestas encuadradas en el marco de lo fisiológico, y por lo tanto, tendentes a restaurar los sistemas orgánicos alterados tras el estímulo desequilibrante normal que representa la propia actividad física, y que se dirige en definitiva, hacia una supercompensación de las funciones biológicas (Petersen & Pedersen, 2005).

Así pues, podría interpretarse que el perfil de respuesta de TNF- α en el grupo experimental se asemeja más a un comportamiento fisiológico o “no lesivo”, o al menos sugerente de proceso inflamatorio subyacente con mecanismos compensadores eficaces y efecto neto antiinflamatorio-anabólico-positivo, en contraposición al manifestado por el grupo control, que se muestra más próximo al polo lesivo. No obstante, respecto a la primera observación, es preciso considerar que, existen también otros condicionantes en dicha respuesta, inherentes al tipo de actividad física, un aspecto que se analizará en párrafos posteriores.

Por la relación de TNF- α y concretamente, de sus altas concentraciones, con el aumento del riesgo miocárdico, hemos de destacar que, a pesar de ser conscientes del alto riesgo lesivo derivado de la aplicación de nuestro protocolo de ejercicio, sobre la microestructura del sistema muscular esquelético, en ningún caso llegaron a detectarse situaciones de riesgo vital para los participantes, ya sea derivadas del comportamiento de este parámetro a altas concentraciones, o de otros factores. Basamos esta observación en la información aportada por las variables de control, tanto durante la prueba de esfuerzo como durante la fase de recuperación: ausencia de signos hemodinámicos patológicos tales como bradicardias o hipotensión arterial, etc.

Centrando la atención en las particularidades del ejercicio físico excéntrico, aún tratándose de una actividad *a priori*, más agresiva para el tejido muscular, que otras modalidades de ejercicio como el concéntrico o de resistencia, paradójicamente, la ciencia tampoco ha podido demostrar que éste, sea capaz de inducir elevaciones sistémicas de

TNF- α como parte de la respuesta habitual y normal del organismo a dicha actividad, por el contrario, algunos estudios han mostrado incluso, disminuciones en el postejercicio inmediato (Hirose *et al.*, 2004). Y lo que es más, buscando mayores analogías con nuestro estudio, dentro de las distintas formas de ejecución de las actividades predominantemente excéntricas, en las carreras en pendiente descendente, tampoco se han descrito evidencias experimentales que indiquen tales elevaciones (Peake *et al.*, 2005a; Peake *et al.*, 2005c). Todo ello, refuerza la consideración anteriormente expuesta de que el incremento de TNF- α observado en el grupo control, dista de formar parte de una respuesta fisiológica al ejercicio, quedando mejor encuadrado, en un proceso inflamatorio exacerbado, con connotaciones patológicas.

Al margen de que la disminución de los niveles de TNF- α observados en el postejercicio inmediato del grupo experimental, se encuentre en consonancia con los hallados en otras experiencias similares (aunque sin la suplementación oral de PD), hasta el momento, no se han encontrado estudios publicados, que hayan podido argumentar sólidamente las razones por las que los ejercicios excéntricos, a pesar de su potencial lesivo, se asocian en términos generales, a niveles más bajos de citoquinas circulantes respecto a los considerados de resistencia. No obstante, se han postulado las siguientes teorías explicativas:

- La mayor velocidad de aclaramiento de citoquinas en los ejercicios excéntricos comparados con los resistencia, debido a que en los primeros, al requerir una menor demanda cardiovascular y metabólica, se produce una reducción menos importante del flujo sanguíneo renal, pudiendo excretarse más rápidamente por orina (Suzuki *et al.*, 2002; Suzuki *et al.*, 2003).
- La menor reducción del flujo sanguíneo esplácnico durante el ejercicio excéntrico y el consecuente menor riesgo de endotoxemia, considerando que el lipopolisacárido endotoxémico (LPS) es un importante inductor de citoquinas proinflamatorias (Chan *et al.*, 2004).

- La implicación de una menor masa muscular cuando se trata de acciones excéntricas de grupos musculares limitados, una teoría que, en verdad, no se ajustaría bien a la modalidad de ejercicio utilizada en nuestra investigación. (Hirose *et al.*, 2004).
- La posible unión a complejos moleculares que pudiesen dificultar su detección (Córdova *et al.*, 2006).

Para interpretar el comportamiento mostrado por la variable TNF- α tras el ejercicio, además de considerar las particularidades inherentes al tipo de actividad física que influyen en su cinética, y el momento preciso de la toma de muestra sanguínea, indudablemente, es preciso evaluar las evidencias científicas publicadas, sobre las acciones inmunomoduladoras del suplemento administrado, y concretamente, sobre sus efectos sobre esta citoquina. En este sentido, Punzón *et al.* (2003), demostraron en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa del CSIC en Madrid que, en modelos experimentales *in vitro*, PD es capaz de disminuir la producción de TNF- α , por parte de macrófagos activados por LPS o LPS con gamma interferón (IFN- γ), y de incrementar los niveles séricos de sTNF-R2, uno de los dos bloqueantes naturales por excelencia del TNF- α , que al unirse a su glicoproteína, es capaz de neutralizar sus niveles hasta en un 80%. PD ha mostrado por otra parte, una actividad positiva sobre el IL-1ra, que se analizará en apartados posteriores de este bloque de discusión.

Así pues, aunque a priori, una reducción postesfuerzo de TNF- α podría ser parcialmente atribuible a los condicionantes que marca el tipo de ejercicio físico, sin embargo, considerando que la elevación de los niveles de esta molécula se ha producido solamente en el grupo placebo, y teniendo en cuenta las evidencias científicas que demuestran las acciones de PD sobre dicha citoquina, se cree que el comportamiento del TNF- α en el grupo experimental puede ser explicado tanto por los efectos inhibidores de PD sobre la producción de esta molécula, como por su acción neutralizante de la misma, a través de la elevación de las concentraciones de sus receptores solubles.

Por otra parte, y aunque este razonamiento que exponemos a continuación suponga adelantar parte de las argumentaciones sobre el comportamiento del IL-1ra, que será abordado con posterioridad, en su capítulo correspondiente, por alusiones al tema,

apuntamos ahora al hecho de que a esta reducción postesfuerzo del TNF- α , también ha podido contribuir un mecanismo de retroalimentación negativa activado por la elevación de la molécula antiinflamatoria IL-1ra, favorecida a su vez, por PD.

Además, esto parece producirse sustancialmente en el contexto del ejercicio, ya que el análisis estadístico de homogeneidad de muestras para TNF- α , no ha mostrado diferencias significativas entre los niveles basales de TNF- α de ambos grupos y tampoco entre las concentraciones de su receptor soluble. No obstante, aplicamos esta conclusión a las circunstancias concretas de nuestra investigación, es decir, a la administración de dosis reducidas de PD (3,6 g de dosis total) los 2 días previos a la actividad física protocolizada. No así, González-Jurado *et al.* (2011), objetivaron en el grupo de estudio al que administraron esta sustancia durante un mes, menores niveles de TNF- α basales.

Cotejando los datos de TNF- α de nuestra experiencia, con las diferencias postest intergrupos de las enzimas de daño muscular, consideramos que la menor lesión tisular observada en el grupo experimental de la que nos informan estos parámetros enzimáticos, también puede justificar unos niveles de TNF- α postejercicio más bajos respecto al grupo control. En verdad, el daño musculoesquelético en el contexto del ejercicio, puede ser tanto causa como consecuencia de la menor acción de citoquinas proinflamatorias, así como de otros muchos factores que participan en el proceso inflamatorio. Como fue argumentado en el apartado introductorio de este trabajo, en la etiopatogenia de la lesión tisular inducida por el ejercicio se sabe que intervienen factores de muy diversa índole: mecánicos, metabólicos, de estrés oxidativo, etc, siendo capaces de actuar todos ellos, tanto como iniciadores como perpetuadores de este daño celular.

Los menores niveles de TNF- α en el grupo PD tras el ejercicio, que atribuimos al efecto protector de la sustancia, son consistentes con las conclusiones de investigadores como Díaz-Castro *et al.* (2012), a partir de una experiencia con maratonianos a los que administraron PD inmediatamente antes de una carrera, González-Jurado *et al.* (2011), que realizaron su trabajo con una población de jóvenes universitarios a quienes entrenaron durante un mes, administrando simultáneamente PD a uno de los subgrupos, y De Teresa *et al.* (2003) que evaluaron por su parte, los efectos de PD en ciclistas profesionales. Aunque los resultados del comportamiento de TNF- α son semejantes en todas estas experiencias, y se explican por los dos mecanismos de acción básicos de PD sobre esta

citoquina (disminución de su producción y aumento de la neutralización por el incremento de sus receptores solubles de tipo 2), siendo conclusiones respaldadas por los resultados de los estudios moleculares *in vitro*, en verdad, por el momento se desconoce si PD también puede conferir acciones moduladores de la inflamación y efectos protectores del daño muscular por otros mecanismos diferentes a los ya identificados relacionados con TNF- α , IL-1ra e IL-6.

B. Comportamiento de la Interleuquina 6 (IL- 6) en Respuesta al Ejercicio

En cuanto al comportamiento mostrado por la variable IL-6 en nuestra experiencia, partiendo de unos niveles basales homogéneos en el conjunto muestral, es decir, no existiendo diferencias entre las concentraciones circulantes de ambos grupos de estudio previos al ejercicio, se ha observado tras la actividad física, un descenso de un 15,7% de las concentraciones de esta citoquina en el grupo experimental respecto al pretest, y por el contrario, una elevación de un 52,4% en el grupo placebo, ambos cambios estadísticamente significativos, como también lo han sido las diferencias intergrupos tras el ejercicio.

La interpretación de estos resultados es más compleja si cabe, que la relativa a la variable TNF- α , ya que a la amplia diversidad de factores que condicionan las acciones de la IL-6, tanto relacionados con el ejercicio, como endógenos del propio sujeto, se unen las grandes discordancias entre los estudios publicados al respecto (más acentuadas en los trabajos que han evaluado las modalidades excéntricas de ejercicio), las controvertidas acciones pro y antiinflamatorias de la molécula, y también, su reciente caracterización como mioquina, relacionada con el descubrimiento hace pocos años, de las funciones del tejido muscular como importante órgano endocrino, capaz de producir grandes cantidades de este péptido durante las contracciones musculares *in vivo* (Bruunsgaard, 2005; Pedersen & Febbraio, 2008; Pedersen, 2012).

El tipo de ejercicio, la duración, la intensidad, y el volumen muscular movilizado, son factores que han demostrado ejercer una gran influencia sobre las modificaciones de la IL-6 postesfuerzo, manteniendo los 3 últimos, una relación directamente proporcional con

las elevaciones sistémicas. En consecuencia, la multiplicidad de combinaciones que admiten todos estos condicionantes, nos ha dificultado sensiblemente, encontrar experiencias análogas en la literatura, e incluso, entre la escasez de diseños aparentemente homogéneos, los resultados entre los mismos, también se han mostrado dispares (Suzuki *et al.*, 2002; Hirose *et al.*, 2004).

En nuestro estudio, la elevación que se ha observado en el grupo placebo, ha resultado algo inferior a la manifestada por algunos de los trabajos publicados sobre ejercicios excéntricos, incidiendo no obstante, en las limitaciones comparativas a las que acabamos de hacer mención. Aunque Tomiya *et al.* (2004) evidenciaron ascensos menores que los nuestros, de tan sólo un 3% en el minuto 0 tras la actividad, con picos de un 20% respecto a los basales a las 12 horas, lo cierto, es que utilizaron un modelo de estimulación mecánica en animales de experimentación, para inducir este tipo de contracciones, por lo que no podemos extraer conclusiones precisas sobre tales diferencias.

Toft *et al.* (2002), en una experiencia llevada a cabo con un cicloergómetro excéntrico, demostraron en sujetos mayores de 60 años, elevaciones de IL-6 del 20%, con picos de 50-100% alcanzados poco antes de las 4 horas tras la finalización del ejercicio, y valores aún elevados, a las 24 horas; mientras que en sujetos jóvenes las elevaciones con el mismo modelo de esfuerzo fueron de 2 a 4x, los picos de 3 a 9x, y los niveles a las 24 horas, mayores que el otro grupo. Peake *et al.* (2005a) hallaron inmediatamente después de carreras en pendiente descendente, elevaciones de IL-6 de 4,6 x, remitiendo a los niveles basales, a las 24 horas.

Por otra parte, además de los condicionantes ligados a las características particulares de nuestra experiencia (duración, momento de la obtención de muestras, etc), en general, las menores elevaciones postejercicio de IL-6 en modelos de predominio excéntrico como este, respecto a otros como las carreras de resistencia, podría argumentarse por motivos análogos a los sugeridos para TNF- α , es decir, por un menor compromiso vascular renal durante este tipo de actividades, que aumentaría la eliminación urinaria de IL-6, por una más baja reducción del flujo esplácnico que disminuiría el riesgo de endotoxemia, por un menor daño oxidativo debido a una inferior demanda de oxígeno y, por una limitada influencia de catecolaminas, justificada por su parte, en base a las exigencias cardiovasculares relativamente bajas de estos ejercicios (Hirose *et al.* 2004).

En lo que respecta a las posibles vías fisiopatológicas implicadas en todos estos cambios biológicos postesfuerzo que se vienen describiendo en los sujetos de esta investigación, recordemos que de manera general, en la respuesta aguda a la actividad física, la IL-6, es activada por diversas vías, entre las que se incluye la descarga adrenérgica; y en el contexto del daño muscular inducido por el ejercicio, es estimulada de manera preferente por la producción local de TNF- α e IL-1, en el foco lesional. Es ampliamente conocido que la IL-6 actúa como amplificador de la señal iniciada por estas citoquinas, y que se considera el principal mediador sistémico de la inflamación, al promover la síntesis hepática de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (Scott *et al.* 2004; Calle y Fernandez, 2010).

También se conoce su papel activador del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, favoreciendo así la liberación ACTH y cortisol. Lejos ya de la antigua caracterización de la IL-6 como citoquina exclusivamente proinflamatoria, hoy día, no caben dudas de que ejerce también importantes acciones inhibitoras de la inflamación y supresoras inmunes, no solamente por la estimulación del cortisol, sobre el que además puede actuar vía adrenal directa, sino porque es capaz de promover la producción de citoquinas con propiedades antiinflamatorias, como la IL-10 y el IL-1ra, de inhibir la síntesis de TNF- α , y de inducir la liberación de sTNFR por parte de las células mononucleares del sistema inmune. (Steenbersberg *et al.*, 2003; Fink, 2006; Haynes & Fauci, 2006). Sin embargo, lo que no parece estar claro aún, es el efecto neto de las acciones de todas estas moléculas liberadas, en cada una de las circunstancias posibles, ya que ello va a depender de numerosos de factores, como son, la persistencia o no del estímulo desencadenante, la magnitud del proceso inflamatorio producido, y/o la eficacia de los mecanismos contrarreguladores puestos en marcha.

Inicialmente, se pensó que la respuesta de la IL-6 al ejercicio, era signo inequívoco de daño muscular inducido por éste. Diversos estudios, como el llevado a cabo por Bruunsgaard *et al.* (1997) que utilizaron modelos de ejercicio excéntrico, Nieman *et al.*, (2005) y Ostrowski *et al.* (1998) estos últimos empleando modelos de actividades físicas de resistencia, establecieron correlaciones entre las elevaciones de IL-6, y las de CPK. No obstante, otros trabajos como el realizado por Espersen *et al.* (1990) mostraron una falta de asociación entre las dos variables al determinar durante los días siguientes al ejercicio, grandes incrementos en los niveles de CPK, con elevaciones mínimas de IL-6. Así pues, el

inconstante paralelismo entre las variables IL-6 y enzimas de daño muscular tras el ejercicio, ha ido generando una diversificación de posturas respecto a esta hipotética relación causal. Hace ya algún tiempo que, muchos investigadores vienen sugiriendo que, la producción de esta citoquina podía estar influenciada por otros mecanismos diferentes a los implicados en el daño muscular durante la actividad física (Pedersen, 2009).

Tras revisar las bibliografías de los últimos años, que datan sobre el comportamiento de la IL-6 en relación con el ejercicio, y más concretamente, sobre sus vías de producción tras una carga física aguda, se ha intentado realizar una síntesis de las opiniones que hemos considerado más destacadas por la consistencia científica de los estudios en que se sustentan. Así pues, hemos determinado diferenciarlas *a grosso modo*, en los dos posicionamientos que a continuación se describen, y que *a priori*, parecen mostrarse antagónicos:

- Por una parte, el enfoque que defiende una vía de producción de IL-6 con connotaciones fisiopatológicas, situada en un área mal definida de intersección salud-enfermedad dentro de las respuestas al ejercicio, y que hasta hace poco tiempo había sido considerada como teoría dominante, casi unitaria. Es la vía relacionada con el daño musculoesquelético inducido por la actividad física, de severidad variable, que inicialmente, podría integrarse en el proceso conocido como microtrauma adaptativo al ejercicio. Esta alteración iniciaría un proceso inflamatorio proporcional a la lesión producida, con el objetivo de restaurar el estado de equilibrio, y en verdad, su evolución podría diverger en una doble trayectoria: hacia una restauración y optimización del funcionalismo del sistema si la aplicación de estímulos físicos se lleva a cabo de forma adecuada, o por el contrario, podría abocar en una situación hipercatabólica, generadora de daños a muy diversos niveles del organismo, y capaz de comprometer en definitiva, el estado de salud del sujeto. Estímulos físicos intensos, repetidos, sin un adecuado periodo de recuperación entre las cargas de trabajo, y sobre todo, si se unen a un bajo estado de condición física del individuo, pueden derivar hacia esta segunda línea evolutiva, altamente perjudicial (Fallon *et al.*, 2001; Toumi & Best, 2003; Córdova, 2010).

- De otro lado, encontramos la postura que aboga por la existencia de una vía de producción de IL-6 alternativa que, parte del nuevo concepto de tejido muscular activo, como órgano endocrino (Pedersen & Febbraio, 2008; Pedersen, 2012). Dicho posicionamiento, de connotaciones claramente positivas para la salud, señala al miocito activo, esto es, a la célula musculoesquelética durante la contracción de sus fibras, como fuente principal de producción de IL-6 en los ejercicios que, los defensores de esta teoría caracterizan como “no traumáticos”. Esta supuesta alternativa ventajosa, se basa esencialmente, en los efectos antiinflamatorios de la IL-6 derivados de su capacidad estimuladora de la liberación de IL-10, IL-1ra, y sTNFR-2, y su acción inhibitoria de la producción de TNF- α e IL-1 a través de mecanismos de retroalimentación negativos; unos efectos que en realidad, son compartidos con la anterior teoría. La diferencia parece residir en que, en este segundo caso, se considera que la producción de IL-6 procede de una vía independiente a la de su estimulación por las moléculas TNF- α e IL-1 desde el tejido dañado, soslayando consecuentemente, los efectos negativos de la acción de estas citoquinas (Febbraio & Pedersen, 2002; Bruunsgaard, 2005).

Esta teoría también subraya el papel de la IL-6 en el metabolismo energético en el transcurso del ejercicio, postulando que durante la actividad, dicha molécula se comportaría como un sensor energético del músculo, capaz de propiciar la movilización de sustratos extracelulares y/o aumentar su liberación para hacer frente a las necesidades energéticas del momento. Parece ser que, cuando los depósitos de glucógeno se encuentran bajos, se produce un aumento en la expresión de IL-6 mRNA intramuscular y de la tasa de transcripción para la IL-6, y ésta, actuando de manera autocrina o paracrina, incrementaría la oxidación de ácidos grasos y la captación de glucosa por parte del músculo, implicando también al hígado en la liberación de glucosa durante el ejercicio y al tejido adiposo en la lipólisis (Pedersen & Fischer, 2007). En verdad, se trata de un perfil funcional que dista sensiblemente de las difundidas atribuciones deletéreas de la IL-6, que hasta hace poco tiempo, se venía asociando casi exclusivamente a los procesos proinflamatorios, tanto agudos, como a los definidos *crónicos de bajo grado*, fuertemente vinculados a un gran número de patologías como la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, la obesidad, la insulinoresistencia, etc.

En definitiva, a pesar de que todos estos argumentos, traducen grandes avances en el conocimiento del comportamiento biológico de la IL-6, también denotan, la existencia de profundas lagunas sobre la versatilidad funcional de dicha molécula y las particularidades fisiopatológicas inherentes a la misma. Por lo tanto, teniendo en cuenta todas estas deficiencias argumentativas científicas, y considerando también, las limitaciones de nuestro estudio, no creemos adecuado, adoptar posicionamientos dicotómicos, al menos de una forma contundente. No obstante, habiendo descrito el actual y controvertido contexto de conocimientos científicos que circunda a nuestra investigación, e intentando situar en el mismo, nuestros razonamientos acerca de los resultados obtenidos, consideramos que:

En primer lugar, las vías anteriormente descritas de producción de IL-6 no han de que ser necesariamente excluyentes. Puesto que esta citoquina se comporta de forma pleiotrópica, cabe esperar que sus efectos en la inmunidad varíen según las circunstancias biológicas del momento, según su concentración local, la presencia/ausencia de otras proteínas reguladoras que actuarían en la vía de transducción de señales y/o también, según la concentración de su receptor soluble (Choy, 2004; O'Malley & Moldawer, 2006). Por lo tanto, se cree altamente probable que intervengan muchos más condicionantes en la diversificación de sus funciones, de los hasta ahora identificados, y sólo tras el reconocimiento de estos, podrían llegar a justificarse plenamente todas estas aparentes contradicciones. Hasta entonces, cualquier argumento explicativo, no superará el grado de presunción.

En segundo término, al margen de las múltiples vías de producción de IL-6 en el ejercicio, y aún aceptando que un aumento de los niveles circulantes de esta citoquina tras la actividad física no ha de ser en todas las circunstancias sinónimo inequívoco de daño muscular, sí existen evidencias científicas que demuestran de una manera sólida que, las lesiones tisulares, en este caso musculoesqueléticas, observadas tras el ejercicio, sí se acompañan de aumentos de IL-6 de manera prácticamente constante (exceptuando circunstancias muy puntuales como la que nos ocupa, es decir, la ingesta de inmunomoduladores). Así pues, en lo que afecta a nuestra investigación, disponemos de indicios analíticos suficientes para afirmar que se ha producido un daño muscular, y que éste, ha sido sensiblemente superior en el grupo control, grupo en el que coinciden unos niveles más elevados de TNF- α , que se consideran justificados también por la lesión tisular. Conociendo la potente acción estimuladora del TNF- α sobre la IL-6, nos parece

lógico que entre los sujetos que conforman el grupo placebo, se hayan observado las mayores elevaciones de IL-6 en el postejercicio, lo que resulta también consistente con los más acentuados incrementos de proteína C reactiva, y ascensos de la temperatura corporal tras el esfuerzo, dadas las reconocidas funciones de esta citoquina, amplificadoras de la señal en los procesos inflamatorios y su importante papel termorregulador, respectivamente (Liao *et al.*, 2010).

Ahora bien, si consideramos al mismo tiempo el comportamiento de las citoquinas antiinflamatorias IL-1ra y sTNFR-2, en base a la acción estimulante de la IL-6 sobre su liberación, cabría esperar unos ascensos más acusados de estas moléculas con efectos antiinflamatorios en el grupo placebo, al haber mostrado éste, unos niveles más elevados de dicha citoquina, cuando en verdad, se ha observado el efecto opuesto, incluso, el IL-1ra ha experimentado una reducción tras el ejercicio.

Intentando integrar las dos teorías anteriormente descritas, planteamos la posibilidad de que en los organismos sedentarios, como es el caso de los sujetos participantes en nuestra investigación, esa hipotética vía defensiva, antiinflamatoria e independiente del daño tisular, que parece implicar la liberación de la IL-6 en respuesta a las contracciones musculares, y considerada en definitiva, la vía “más fisiológica” de producción de esta glicoproteína, no haya sido activada o sea funcionalmente deficitaria, como resultado de una falta de adaptación al ejercicio físico regular (*Figura IV.1.*).

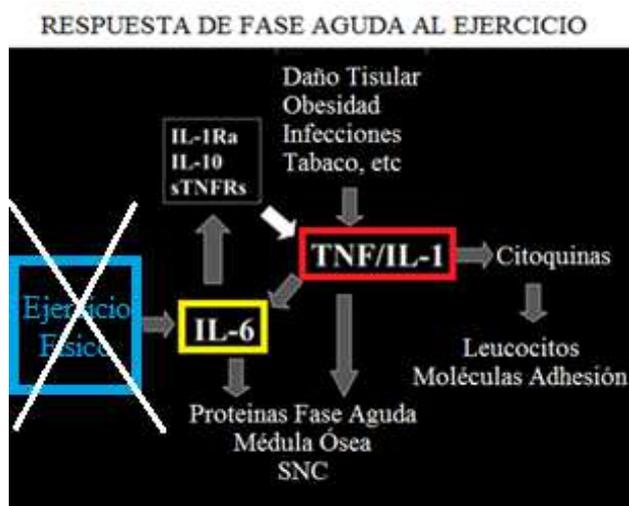


Figura IV.1.: Modelo teórico de respuesta de fase aguda al ejercicio planteado para el grupo control

Incurrimos de nuevo, en la famosa paradoja del ejercicio, es decir, la situación de falta de estímulos físicos regulares y adecuados a las necesidades del sujeto, asociada a respuestas inmediatas al propio ejercicio, incontroladas, lesivas, y en definitiva, altamente perjudiciales para la salud, frente al ejercicio habitual e individualizado, que se manifiesta a medio-largo plazo como una mejor respuesta a estos estímulos agudos, por una optimización de los mecanismos defensivos o restauradores, junto a un perfil basal de salud también más óptimo, en el más amplio sentido del concepto. Esta forma regular y adaptada de actividad física, aplicada al sistema inmunológico, podría traducirse en lo que se conoce como “efecto antiinflamatorio del ejercicio”.

En lo que respecta a la interpretación del comportamiento de la IL-6 en el grupo experimental, consideramos que PD ha activado la liberación de IL-1ra y de sTNFR2, capaces de inducir una respuesta antiinflamatoria o defensiva eficaz, al menos en mayor medida que en el grupo placebo, en tanto que también se ha objetivado un daño muscular más reducido, y puesto que por otra parte, los niveles de TNF- α han resultado inferiores, ya sea por el mayor bloqueo de la molécula a través de su receptor soluble más elevado, o también como causa y/o consecuencia de la más leve afectación tisular musculoesquelética, teniendo en cuenta los circuitos de retroalimentación que integran el complejo inmune y la relación encadenada respuesta inmunitaria-daño tisular-estrés oxidativo. Dado que los niveles de TNF- α en este grupo de sujetos se encuentran disminuidos, cabe esperar que también lo esté la IL-6 al no ser estimulada a través de este, y que por lo tanto, las elevaciones de PCR también hayan resultado menores, como realmente se ha observado.

Por otra parte, aunque estos sujetos hayan adquirido de manera exógena, esto es, a través de PD, un nivel más óptimo de protección tisular, no podemos olvidar que se trata de organismos sedentarios, en los que análogamente a lo comentado para el otro grupo, es altamente probable que sus mecanismos defensivos, no funcionen de manera óptima, lo que podría afectar, a esa posible vía “fisiológica” de producción de IL-6 por parte del músculo en actividad, para asegurar un adecuado sistema preventivo de lesiones y/o restaurador.

También opinamos que, a este descenso de IL-6 postejercicio en el grupo experimental, podría haber contribuido por otra parte, un mecanismo de contrarregulación puesto en marcha por la elevación de IL-1ra y de sTNFR2 que atribuimos a PD. En definitiva, se trataría de un mecanismo de modulación para ajustar los niveles de IL-6 y sus efectos antiinflamatorios, a las necesidades del momento, es decir, a una situación en la que el daño tisular es menor y los niveles de moléculas antiinflamatorias IL-1ra y sTNFR2 se han elevado (*Figura IV.2.*).

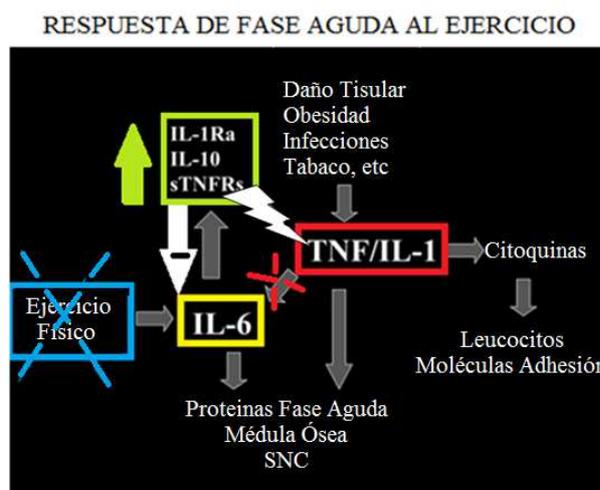


Figura IV.2.: Modelo teórico de respuesta de fase aguda al ejercicio planteado para el grupo experimental

Aunque la mayoría de los estudios reportan grandes incrementos en los niveles circulantes de esta citoquina inmediatamente tras el ejercicio, incluso de hasta 100 veces los basales en actividades concéntricas de resistencia (Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000), estos resultados no constituyen una referencia equiparable a nuestra investigación. Pero lo cierto es que, aún tratándose de actividades de predominio excéntrico en las que los aumentos observados han sido mucho menores que en el otro tipo de ejercicios (Ostrowski *et al.*, 2000; Febbraio & Pedersen, 2002; Suzuki *et al.*, 2002; Hirose *et al.*, 2004; Fischer, 2006), los diseños, en general, tampoco se corresponden exactamente con el de este trabajo, por ello, en este sentido, no podemos extraer conclusiones fidedignas desde el punto de vista de la comparación interestudios. No obstante, intentando contrastar con

experiencias más o menos semejantes, como es la carrera en pendiente descendente, autores como Peake *et al.* (2005a), describieron elevaciones de IL-6 en el postejercicio inmediato, de entre 4 y 5 veces los valores de reposo, por lo tanto, sensiblemente superiores a los obtenidos en el grupo placebo de nuestro estudio. Consideramos en este caso que, las desigualdades de intensidad, duración y grupos musculares movilizados en una y otra situación (Pedersen & Febbraio, 2008) pueden justificar dichas diferencias.

Si contrastamos nuestros resultados con los de investigaciones realizadas con PD, encontramos coincidencias con González-Jurado *et al.* (2011), quienes también objetivaron un descenso de IL-6 tras el ejercicio en los sujetos que tomaron PD, frente a un incremento en el grupo control. Si embargo, tampoco es posible superponer ambas experiencias puesto que ellos valoraron una respuesta estable al estímulo físico bajo las acciones de PD administrado durante varias semanas, y por lo tanto evaluaron, si no adaptaciones crónicas, al menos subagudas, mientras que nosotros hemos analizado una respuesta hiperaguda al ejercicio intenso, en sujetos no sometidos previamente a ningún programa de entrenamiento, y habiendo administrado solamente, dosis puntuales de PD.

Díaz-Castro *et al.* (2012), en su investigación con un grupo de deportistas que realizaron un ejercicio de ultraresistencia en continuo ascenso y a quienes se les administró PD inmediatamente antes de la carrera, no comunicaron cambios significativos de esta citoquina respecto al preejercicio, concluyendo que la suplementación con PD además de inducir modificaciones favorables en el metabolismo oxidativo de estos sujetos, ocasionó beneficios en el perfil inflamatorio tras la actividad, pero no relacionados con el sistema TNF, sino manteniendo estables los niveles y efectos de la IL-6 y del IL-1ra.

En verdad, desde el punto de vista molecular, aunque Punzón *et al.* (2001; 2003) constataron *in vitro* los efectos de PD sobre el TNF- α y sus receptores sTNFR2, y señalaron también la inhibición parcial de la IL-6, las acciones sobre esta última molécula no parecen haber sido aclaradas completamente, ya que las evidencias experimentales *in vivo* posteriores, no han venido reflejando resultados uniformes (Díaz-Castro *et al.*, 2012; González-Jurado *et al.*, 2011) probablemente debido a que las acciones de PD sobre la IL-6 tampoco lo son, y dependen de condicionantes diversos ya sea relacionados con el entorno molecular y/o exógenos como por ejemplo los inherentes al ejercicio, teniendo en cuenta el carácter pleiotrópico de esta citoquina.

C. Comportamiento del Antagonista del Receptor de la Interleuquina 1 (IL-1ra) en Respuesta al Ejercicio

La elevación significativa del IL-1ra en el grupo experimental (12.7%) y el descenso (5,8%) no significativo en el grupo control tras el ejercicio, y respecto a las condiciones basales, son datos indicativos de la puesta en marcha de un proceso inhibitor de la inflamación en el primer grupo, que no parece haberse activado en los sujetos que tomaron placebo, o al menos, éste no ha sido ostensible en el momento de su determinación. Las diferencias intergrupos postejercicio que, han resultado significativas, sugieren el carácter protector de PD, sobre los procesos inflamatorios que forman parte de la respuesta a la actividad física intensa.

Numerosas evidencias experimentales indican que tras el ejercicio físico, al margen de que evidencien o no cambios en los niveles circulantes de citoquinas con efectos proinflamatorios, se produce de manera casi constante, un ascenso de las concentraciones sanguíneas de sustancias con acciones antiinflamatorias, como el IL-1ra, el sTNFR-2 y la IL-10, que a priori, se consideran integrantes de una respuesta protectora y reparadora del daño tisular que se presupone generado por el ejercicio (Febbraio & Pedersen, 2002; Petersen & Pedersen, 2005).

Como se comentó en el apartado introductorio, dada la similitud estructural del IL-1ra con la IL-1 β , la primera molécula, puede unirse a los receptores de la IL-1 β y puesto que se trata de un vínculo no transductor de señalización, ocasionaría un bloqueo de las acciones de la IL-1 β , limitando así la extensión de sus efectos deletéreos (Suzuki *et al.*, 2000; Phillips *et al.*, 2003). Puesto que la fisiopatología de este proceso inflamatorio secundario al daño musculoesquelético, ya ha sido descrita en capítulos anteriores de este trabajo, no se reiterará de nuevo en su exposición, tan sólo haremos mención a la opinión ampliamente extendida entre las publicaciones de los últimos años, que señala el papel protagonista de la IL-6 en la inducción de estos cambios antiinflamatorios tras el ejercicio (Petersen & Pedersen, 2005). Dicha puntualización es reseñada en este caso, por las discrepancias que mantenemos al respecto, a tenor de los resultados hallados en nuestra experiencia.

Centrándonos en la interpretación de los datos de esta investigación, aunque el descenso tras el ejercicio de los niveles del IL-1ra en el grupo placebo ha resultado de pequeña magnitud, lo cierto es que, en base a las bibliografías consultadas sobre ejercicios de carrera en pendiente descendente, que han descrito elevaciones hasta del 100% (Peake *et al.*, 2005a), se esperaba haber encontrado un leve ascenso de este parámetro después del esfuerzo; elevación que, por otra parte, sí ha resultado ostensible en el grupo que tomó PD. Estos datos se muestran parcialmente discordantes con los obtenidos por García (2007) quien objetivó elevaciones del IL-1ra inmediatamente tras la actividad física en sujetos que participaron en una maratón. No obstante, esta investigadora también evaluó los efectos de PD en uno de los subgrupos de la muestra, hallando en este caso, resultados semejantes a los nuestros, es decir, mayores elevaciones de IL-1ra tras el ejercicio, en el grupo que tomó PD respecto al grupo control.

El comportamiento de esta variable en el grupo experimental resulta pues consistente con el trabajo de García y con otros estudios publicados, que han podido demostrar la capacidad de PD para elevar los niveles de IL-1ra tanto *in vivo* como *in vitro* (Punzón *et al.*, 2001; Punzón *et al.*, 2003). En nuestro caso, añadimos una, creemos que importante, observación, y es que estos efectos protectores de PD sólo se han puesto en evidencia en condiciones de actividad física, y no en circunstancias basales, ya que las pruebas estadísticas aplicadas para evaluar la homogeneidad de muestras pretest, han indicado la no existencia de diferencias entre los grupos para esta variable. Por lo tanto, el carácter inmunomodulador de PD a través de la elevación de la molécula antiinflamatoria IL-1ra, parece manifestarse solamente tras la exposición al ejercicio físico, al menos a las reducidas dosis administradas en esta investigación y bajo las condiciones descritas en el protocolo de estudio.

Por otra parte, y refiriéndonos al grupo experimental, la atribución de esta elevación del IL-1ra, a los efectos de PD y no o, en menor medida a su estímulo por la IL-6, se basa en que en el grupo que tomó la sustancia, la IL-6 se ha encontrado descendida en el periodo postejercicio, y en el grupo placebo, aplicando la misma lógica, de ser esta su fuente de producción, debería haberse asociado teóricamente a unos niveles de IL-1ra más altos, todo lo contrario a lo sucedido. En definitiva, por todos estos argumentos, consideramos que en esta experiencia, el comportamiento de la variable IL-1ra no se encuentra justificado plenamente por las acciones de la IL-6. Dejamos abierta, no obstante,

la posibilidad de que existan vías alternativas, hasta el momento no identificadas, que pudieran justificar dichas modificaciones postesfuerzo.

El trabajo realizado por González-Jurado *et al.*, (2011), empleando PD y determinando sus efectos tras el ejercicio, mostró resultados concordantes con los nuestros, en lo que respecta al descenso de IL-1ra tras el ejercicio en el grupo placebo. No obstante, la heterogeneidad de los diseños, no permite comparar estos resultados con los nuestros en un sentido estricto, ya que como se ha comentado en apartados anteriores González-Jurado realizó su investigación con sujetos activos, a quienes sometió a un programa de entrenamiento durante 4 semanas, que además, tomaron PD durante el mismo periodo, y por otra parte, determinó los niveles de este parámetro sanguíneo 48 horas después de la finalización de la última sesión de entrenamiento. Por el contrario, nuestro estudio se ha llevado a cabo con una muestra sedentaria de sujetos, de media etaria más alta, que no han sido sometidos a ningún programa previo de entrenamiento, que sólo han tomado PD durante los 2 días y medio previos al test de esfuerzo, y en el que las tomas de muestras biológicas se han llevado a cabo en el postejercicio inmediato, evaluando por lo tanto, respuestas, y no adaptaciones.

Consideramos como posibles explicaciones de esta leve disminución de IL-1ra en el grupo control, las que se exponen a continuación:

- Un retardo en la elevación de los niveles circulantes de esta molécula tras el ejercicio, puesto que la obtención de muestras para su determinación se realizó inmediatamente después del test de esfuerzo y existen evidencias experimentales de que los ascensos de IL-1ra tras el ejercicio de predominio excéntrico son en general más tardíos que los de la modalidad concéntrica (en torno a 1-1,5 horas más tarde) (Córdova, 2010); creyendo por lo tanto altamente probable, que se produjese un ascenso de IL-1ra posterior a la extracción sanguínea realizada.
- Una respuesta reparadora inmune del daño deficiente, que resultaría lógica, por otra parte, teniendo en cuenta el perfil sedentario de la muestra poblacional.
- También se considera que el reducido tamaño muestral, ha podido condicionar en cierta medida los resultados obtenidos.

Asimismo, nuestros resultados presentan cierta analogía con los publicados de un trabajo de similares características, llevado a cabo por Toft *et al.* (2002). En su estudio, se evaluó el comportamiento del IL-1ra tras aplicar un protocolo de ejercicio excéntrico en cicloergómetro a dos grupos de sujetos diferenciados en base a criterios etarios, mostrando inmediatamente después de la actividad, elevaciones muy pequeñas de este parámetro (1.4% en los sujetos más mayores y 2% en el grupo más joven). Por otra parte, los máximos de IL-1ra de estos sujetos, presentaron una distribución bimodal, con un pico hacia las 4 horas y otro hacia el 5º día de la finalización del ejercicio. En esta experiencia de Toft, las respuestas inmunitarias al ejercicio del grupo de mayor edad, resultaron en general más atenuadas para los parámetros indicadores de procesos reparadores inmunes, y por el contrario más exacerbadas para los catabólicos-proinflamatorios, lo que este autor considera atribuible a un deterioro de los mecanismos reparadores del daño muscular inducido por el ejercicio, asociado a la edad avanzada.

Enlazando con esta última observación, y ya, para concluir el análisis del comportamiento de IL-1ra en nuestro trabajo, añadimos una reflexión acerca de la respuesta inmunológica general de los sujetos que han participado en el estudio, y que recordemos, se consideran altamente representativos del prototipo del sedentarismo (nos referimos específicamente al grupo control, en tanto que no ha sido beneficiario de ningún tipo de sustancia o sometido a los efectos de otros factores capaces de alterar los cambios inmunológicos inducidos por el ejercicio). Se trata de la analogía que encontramos entre el perfil de respuesta de estos individuos, y el característico de la senescencia (Toft *et al.*, 2002), lo que, más que una apreciación individual y subjetiva, es en verdad, un hecho aceptado y científicamente contrastado.

D. Comportamiento del Receptor Soluble del Factor de Necrosis Tumoral α tipo 2 (sTNFR2) en Respuesta al Ejercicio

Los resultados relativos a la respuesta al ejercicio del sTNFR2, han sido conformes a lo esperado, objetivándose elevaciones significativas postejercicio en el grupo experimental de un 7,1%, y mínimos ascensos, de tan sólo un 1,5% en el grupo control. Además, las diferencias postest detectadas entre ambos grupos también han adquirido el grado de significación estadística, indicando los efectos estimuladores del único factor introducido *de novo*: PD, en la mayor expresión de sTNFR2 tras el esfuerzo físico.

La interpretación de estos datos, es semejante a la del parámetro IL-1ra, con el que mantiene una gran analogía funcional dados los efectos antiinflamatorios de ambas moléculas. En síntesis, se acepta que se ha producido una respuesta más favorable en el grupo experimental, respecto a los mecanismos inmunológicos y antiinflamatorios, como sinónimo de mejor reparación del daño o restauración del equilibrio interno.

Recordemos que los receptores solubles del TNF- α , son la porción extracelular de los receptores de membrana de esta molécula, que se desprenden convirtiéndose en elementos circulantes, los cuales, pueden unirse al TNF- α , limitando sus efectos nocivos. El aumento de citoquinas antiinflamatorias tras el ejercicio, como respuesta dirigida a la recuperación de la homeostasis de un sistema que ha sido alterado o dañado por el mismo ejercicio, es un hecho globalmente aceptado y contrastado científicamente (Pedersen & Febbraio, 2008), por lo que se considera razonable este ascenso detectado en ambos grupos. No obstante, aunque los trabajos publicados, señalan de nuevo a la IL-6, como principal elemento responsable de esta respuesta antiinflamatoria postesfuerzo (Febbraio & Pedersen, 2002; Petersen & Pedersen, 2005), en nuestra experiencia no hemos hallado una correspondencia entre los niveles de sTNFR2 y los de IL-6 en el grupo experimental, en el que por el contrario, se han constatado elevaciones postejercicio de sTNFR2 asociados a disminuciones de IL-6. En el grupo placebo, aunque se han objetivado incrementos postesfuerzo de ambos parámetros, los de IL-6 han sido mayores que en el grupo PD y los de sTNFR2 significativamente más bajos respecto al mismo grupo.

En base al análisis del comportamiento integrado de todos los parámetros inmunológicos y de daño muscular determinados en este estudio, y dadas las evidencias científicas que existen sobre la capacidad de PD de elevar los niveles de sTNFR2, tanto *in vitro* (Punzón *et al.*, 2003), como *in vivo* (Punzón *et al.*, 2001) atribuimos la elevación de esta molécula en el grupo experimental, a los efectos de PD. No obstante, teniendo en cuenta la propiedades pleiotrópicas de la IL-6, no se descarta que factores desconocidos, que podrían estar mediados incluso por PD, hayan podido modificar el comportamiento de dicha citoquina en cuanto a la producción de sTNFR2 en el “contexto biológico” en el que se ha desarrollado su acción, o lo que es más, contemplamos la posibilidad de que PD participe incrementando los niveles de receptores solubles de la IL-6, o bloquear de alguna otra forma semejante, sus efectos, unas suposiciones que aún no ha sido investigadas.

Sobre la cinética del sTNFR2 y la magnitud de los cambios en respuesta a la modalidad de ejercicio que aquí ha sido aplicada, en verdad, existen escasos datos bibliográficos, lo que unido a la gran diversidad de diseños experimentales publicados, ha dificultado ostensiblemente el análisis comparativo de los resultados, análogamente a lo sucedido con la mayoría de las variables dependientes incluidas en esta investigación. Sin embargo, en líneas generales, los hallazgos han sido aceptablemente consistentes con las experiencias semejantes que hemos podido encontrar en la literatura, al menos, en lo que se refiere al sentido de los cambios. Toft *et al.* (2002), por ejemplo, encontró tras una sesión de ciclismo excéntrico e inmediatamente después de finalizar el ejercicio, leves elevaciones del sTNFR, pero en este caso de tipo 1 (2%), mientras que García (2007), observó inmediatamente después de una maratón, un ascenso en torno al 12% de sTNFR2 respecto al preejercicio, en sujetos que no tomaron ningún tipo suplemento oral con acciones ergogénicas conocidas, y un incremento cercano a un 24% en el grupo de sujetos que tomaron PD. Así pues, aunque estos resultados de García son también consistentes con los nuestros, existen ciertas diferencias cuantitativas que se podrían atribuir a una cinética distinta del sTNFR, vinculada a la modalidad de ejercicio.

González-Jurado *et al.* (2011), mostraron 2 días después de la última sesión de ejercicio integrada en un programa de entrenamiento de 4 semanas de duración que, en sujetos que habían tomado PD desde el inicio del programa, se producían elevaciones de sTNFR2 de casi un 7% respecto a los niveles basales y, en individuos que tomaron placebo, descensos de un 20% aproximadamente. No obstante, a efectos comparativos con nuestro trabajo, es preciso tener en cuenta que las determinaciones de este parámetro no se realizaron inmediatamente tras concluir el ejercicio como en este caso, sino 48 horas después.

Análogamente a lo observado con el IL-1ra, las acciones de PD sólo se han puesto de manifiesto bajo los efectos del ejercicio, y no en condiciones basales, en tanto que no se han objetivado diferencias significativas entre ambos grupos para este parámetro antes realizar el test. Incidimos no obstante, en que la evidencia de las acciones selectivas postejercicio, son aplicables a las condiciones de esta investigación, haciendo especial mención a las reducidas dosis de PD que fueron administradas.

6.2.3.2. Comportamiento de la Proteína C Reactiva (PCR) en Respuesta al Ejercicio

La elevación de los niveles de PCR en ambos grupos, en el postesfuerzo, indica que el protocolo de ejercicio aplicado ha sido capaz de inducir una reacción sistémica de fase aguda en todos los casos. Además, los incrementos han resultado significativamente superiores en el grupo placebo (18,8%) respecto al experimental (7,7%), lo que sugiere que PD confiere un efecto protector, siendo capaz de atenuar la respuesta inflamatoria inducida por el ejercicio.

Estos datos, han resultado conformes a lo esperado, al corresponderse con el comportamiento del resto de los parámetros inflamatorios y de daño muscular que hemos objetivado en cada uno de los grupos de estudio. Teniendo en cuenta la secuencia de eventos fisiopatológicos que integran la respuesta aguda al ejercicio físico, la PCR, podría considerarse una de las últimas moléculas participantes en esta cadena, que como hemos comentado en otros apartados, comenzaría con la producción local de las citoquinas TNF- α e IL-1 en el foco muscular dañado, la estimulación de la IL-6 por parte de éstas, (sin descartar la adicional liberación endocrina por parte del músculo activo, al margen de la activación por la vía del daño tisular, tal y como vienen sugiriendo las últimas teorías (Pedersen & Febbraio, 2008; Pedersen, 2012), y la amplificación de la respuesta inflamatoria a nivel sistémico, que implica la producción de PCR y otros reactantes de fase aguda, por parte del hígado. También el TNF- α y la IL-1, pueden estimular directamente, aunque en menor medida que la IL-6, la expresión hepática de PCR (Rowbottom & Green, 2000; Wilund, 2007).

Aunque no existen dudas de que la actividad física de cierta intensidad es capaz de inducir elevaciones sistémicas de esta proteína, la magnitud de dichos ascensos se ha mostrado muy variable entre los estudios publicados, lo que una vez más, se atribuye fundamentalmente, a la gran heterogeneidad de los diseños experimentales. Por otra parte, la mayoría de estos trabajos aportan datos referentes a concentraciones de PCR, entre 24 y 48 horas después de concluir la actividad física, puesto que parece ser que es entonces, cuando se producen sus picos máximos. Existe pues, muy poca información sobre los cambios de este reactante, en el postejercicio inmediato, al menos que resulten concluyentes, y más escasos aún, los datos relativos a modalidades excéntricas de ejercicio con la implicación de amplios grupos musculares (Paulsen *et al.*, 2005).

Trabajos como el llevado a cabo por Weight *et al.* (1991) han llegado a constatar elevaciones máximas de PCR de hasta 2000%, 24 horas después una carrera de maratón, otros autores como Siegel *et al.* (2001), sin embargo, han objetivado elevaciones mucho más modestas (122%), a pesar de tratarse de una actividad similar, como fue la maratón de Boston. La mayoría de los trabajos sugieren que la respuesta aguda de la PCR al ejercicio, mantiene una proporcionalidad con la intensidad del mismo, su duración y el daño muscular evidenciable indirectamente, a través de parámetros enzimáticos sanguíneos como la CPK (Peake *et al.*, 2005a).

Aunque no se trata de la misma modalidad de ejercicio, nuestros resultados, resultan en cierta medida, consistentes con estos datos, ya que la mayor elevación de la PCR, ha sido identificada en el grupo con incrementos más altos de los parámetros de daño muscular CPK, MG y LDH, es decir, en el grupo control, y ello, es coincidente en definitiva, con una más acentuada respuesta inflamatoria en estos sujetos.

Los escasos datos publicados relacionados con la respuesta de la PCR tras carreras en pendiente descendente, y por lo tanto, con protocolos semejantes al que hemos utilizado, se han mostrado en su mayoría, poco claros, como sucede con el estudio llevado a cabo por Malm *et al.* (2004), en el que evaluaron la respuesta inflamatoria e inmune al ejercicio empleando protocolos de carrera con distintos grados de inclinación. Estos autores no demostraron modificaciones significativas entre los niveles pre y postesfuerzo inmediato de la PCR.

Comparativamente, la respuesta de la PCR en nuestra experiencia, ha resultado más evidente, lo que indica que el protocolo de ejercicio que hemos aplicado, ha sido capaz de inducir una respuesta inflamatoria más acentuada que la observada en otras experiencias con modalidades de ejercicio similares. Puesto que la falta de correspondencia absoluta entre diseños, impide establecer analogías rigurosas, sólo podemos concluir con suposiciones, y en este sentido, creemos que, el perfil sedentario de los sujetos de nuestro estudio, y la consecuente deficiencia de unos mecanismos adaptativos inducidos por la actividad física regular, pueden justificar unas respuestas más exacerbadas por parte de esta proteína, que las experimentadas en sujetos entrenados o al menos, físicamente más activos. Una teoría que, además de ser aplicada a la PCR podría extrapolarse de manera más general, a la respuesta inflamatoria de fase aguda al ejercicio físico.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

A continuación se exponen a modo de reflexiones finales y ordenadas por capítulos, las principales conclusiones extraídas de cada una de las dos partes en las que ha sido estructurado este estudio:

- **Primera parte:** Sedentarismo y sus Consecuencias: Riesgo de Enfermar por Procesos Cardiovasculares y Crónicos no Transmisibles, Estado Inflamatorio Basal y Condición Física
- **Segunda parte:** Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio

7.1. Conclusiones sobre el Sedentarismo y sus Consecuencias: Riesgo de Enfermar por Procesos Cardiovasculares y Crónicos no Transmisibles, Estado Inflamatorio Basal y Condición Física

7.1.1. Conclusiones sobre la Estimación del Riesgo Cardiovascular (RCV) por Métodos Clásicos

El análisis comparativo de la estimación del RCV-coronario entre los sujetos de esta investigación mediante el método de *Framingham* calibrado para la población española (*Framingham-REGICOR*) y el obtenido a través de las tablas *SCORE* diseñadas por la Task Force de las Sociedades Europeas y también adaptadas a nuestro medio, ha mostrado un grado de concordancia entre ambos, moderado para los estratos de riesgo bajo y ligero y, muy bajo para la categoría de riesgo moderado, siendo prácticamente nulo, al analizar la correspondencia en términos no categorizados, unas discrepancias que resultan a acordes con las ya denotadas por numerosos investigadores. Es un hecho reconocido que, a pesar de la exactitud que persiguen los múltiples instrumentos de cálculo de riesgo cardiovascular disponibles hoy día, lo cierto es que son considerablemente imprecisos, y el cotejo entre los resultados que proporcionan, muy dificultoso, puesto que no miden eventos idénticos y, consecuentemente, tampoco identifican a los mismos individuos en sus diferentes grupos de riesgo.

Resulta destacable que, en torno a un 90% de los sujetos de la muestra (varones sedentarios, con baja capacidad aeróbica, con índices de adiposidad elevados, dislipémicos, con indicadores inflamatorios que han demostrado incrementar las posibilidades de padecer enfermedades cardiovasculares y patologías crónicas de diversa índole) hayan sido catalogados por las clásicas tablas de *Framingham-REGICOR* en las categorías de riesgo bajo y ligero, y ningún sujeto en el estrato alto. Aún de una manera intuitiva, sin evaluar datos estadísticos precisos, parece claro que, existe algún tipo de fallo por parte de estos ampliamente extendidos métodos de estimación de riesgos, en lo que respecta a la identificación de sujetos beneficiarios de medidas preventivas y/o terapéuticas más estrictas.

Considerándose el que nos ocupa, un estudio con matices esencialmente restrictivos, con criterios de inclusión rigurosos, muestra poblacional homogénea y reducida, y predominio de la validez interna sobre la validez externa, es preciso asumir las limitaciones implícitas a las características de su diseño, en lo concerniente a la extrapolación de las conclusiones extraídas del mismo, a la población general. A pesar de ello, podemos reivindicar a partir del análisis de sus resultados, la necesidad de diseñar unos métodos más adecuados, que estimen la probabilidad de enfermar por las patologías más prevalentes en nuestra sociedad (enfermedades crónicas no transmisibles, con inclusión de las cardiovasculares), teniendo en cuenta para ello, el estado de condición física y el inflamatorio que, en definitiva, conforman interactivamente, el sustrato etiopatogénico de todas estas entidades. Paradójicamente, estas características y situaciones consideradas por las sociedades científicas altamente desfavorables para la salud, no se encuentran integradas en la actualidad, en las estrategias que estas mismas instituciones, han aprobado para la evaluación de riesgos.

7.1.2. Conclusiones sobre el Estado Inflamatorio Basal, RCV y de Enfermedades Crónicas no transmisibles (ECNT)

7.1.2.1. Proteína C Reactiva (PCR), RCV y de ECNT

Se ha observado que, aunque el sentido de la correlación PCR- Riesgo coronario *Framingham-REGICOR* ha resultado positivo, su grado de asociación fuerte, y ha alcanzado significación estadística, en verdad, se han hallado grandes discrepancias entre

los resultados obtenidos según los distintos instrumentos de cálculo: la estimación a través de las tablas *Framingham-REGICOR*, sitúa a los sujetos del presente estudio, en la categoría más baja de riesgo coronario, mientras que fundamentándose en los niveles basales de PCR, son ubicados en el estrato de RCV intermedio, siendo muy elevado el RCV (más centrado en riesgo coronario) estimado a partir del método *de Rifai & Ridker* que, considera los niveles de PCR y ratio colesterol total/colesterol HDL para dicho cálculo. Estas discrepancias, se atribuyen según numerosas publicaciones a que, los valores elevados de PCR adicionan riesgo y valor pronóstico a los factores clásicos, para eventos como muerte, ictus o infarto en base a la información que aporta sobre el perfil inflamatorio de la población. No obstante, para interpretar de una manera adecuada los resultados de estas estimaciones, sería preciso ajustar las escalas publicadas tanto a la distribución de PCR en nuestro medio, como a la incidencia esperada de eventos cardiovasculares según los niveles de esta proteína en la población.

Las asociaciones de la PCR con los factores de riesgo clásicos predisponentes de RCV y de ECNT, no han resultado significativas.

Aunque se considera que los niveles séricos de PCR pueden ser susceptibles de modificación según los estilos de vida, entre los que se incluye el ejercicio físico, y por lo tanto, podría constituir un buen indicador de salud para la detección del RCV y para la evaluación de la eficacia de medidas preventivas y/o terapéuticas instauradas, se sabe que factores como la edad, el grado de adiposidad, el tipo de ejercicio y la duración del entrenamiento entre otros, son factores condicionantes que, han sido obviados por muchos de los estudios que se han publicado sobre ella, por lo que hoy día, no es posible establecer una relación consistente causa-efecto en lo que respecta a los cambios de esta proteína atribuibles exclusivamente al entrenamiento. En consecuencia, su uso como indicador de salud modificable con el ejercicio, demanda el desarrollo de estudios longitudinales a largo plazo que controlen rigurosamente todas estas variables.

7.1.2.2. Interleuquina 6 (IL-6), RCV y de ECNT

Los niveles medios de IL-6 basal de los sujetos de este estudio, han mostrado valores análogos a los que algunas investigaciones han considerado de alto riesgo, en lo que respecta a la probabilidad de enfermar por patologías cardiovasculares.

La correlación entre IL-6 y estimación de riesgo coronario por el método de *Framingham-REGICOR* calibrado, así como entre IL-6 y los predisponentes para el cálculo de dicho riesgo, ha mostrado en general asociaciones débiles, en el sentido esperado, esto es, positivas, pero no significativas, exceptuando la correlación con la presión arterial diastólica, que sí ha evidenciado una asociación estadísticamente consistente.

7.1.2.3. Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), RCV y de ECNT

Tomando como referencia los datos de investigaciones que han relacionado a la molécula TNF- α con el riesgo cardiovascular, los niveles medios sanguíneos de este biomarcador en la muestra de estudio, sugieren una alta probabilidad de padecer un evento de esta naturaleza, aproximándose a las concentraciones circulantes características de pacientes cardiopatas y también a las de sujetos con síndrome metabólico.

La correlación de este parámetro con el riesgo coronario calculado mediante las tablas *Framingham-REGICOR*, así como con los factores de riesgo lipídicos, y con las cifras tensionales, se ha mostrado positiva, débil y no significativa desde el punto de vista estadístico; y la correlación con los niveles de glucosa se ha evidenciado positiva, fuerte y significativa.

7.1.2.4. Receptores Solubles de TNF- α de tipo 2 (sTNFR2), RCV y de ECNT

Las concentraciones sanguíneas de sTNFR2 halladas en nuestro grupo de estudio, se han mostrado semejantes a los niveles que diversos trabajos científicos han constatado en sujetos sanos. Sin embargo, partiendo de que las acciones biológicas netas del complejo del TNF- α dependen sustancialmente de la ratio sTNFR2/TNF- α , analizando los resultados desde esta perspectiva, interpretamos que, puesto que los niveles medios de TNF- α de los participantes en esta investigación han resultado ostensiblemente elevados respecto a los de controles sanos publicados, y la respuesta contrarreguladora por parte del sTNFR2 no parece corresponderse en magnitud con el estado inflamatorio inducido por su molécula, los mecanismos compensadores o defensivos por parte de este receptor soluble podrían ser insuficientes y/o ineficaces para neutralizar las acciones proinflamatorias de su citoquina, propiciando así un estado global neto, predominantemente inflamatorio.

En el análisis correlacional de sTNFR2 con los parámetros clásicos de riesgo cardiovascular, se reseña como hallazgo más relevante, una asociación positiva, fuerte y significativa, tanto con los niveles de colesterol LDL, como de triglicéridos, consistente por su parte, con la mayor acción del TNF- α , de la que el sTNFR2 se considera indicador indirecto.

7.1.2.5. Antagonista de los Receptores de IL-1 (IL-1ra), RCV y de ECNT

La media basal muestral de IL-1ra discretamente elevada, sugiere un probable aumento de la actividad de su molécula, la IL-1, y por lo tanto, podría traducir indirectamente, la presencia en este grupo de sujetos, de un estado predominantemente proinflamatorio, con todas las connotaciones negativas que se desprenden de ello, incluidas las relacionadas con el riesgo cardiovascular.

Este razonamiento queda reforzado por la correlación positiva que el IL-1ra ha mostrado, tanto con el riesgo coronario estimado a través de métodos clásicos, como con los factores predisponentes de dicho riesgo, en este caso de naturaleza lipídica, concordando asimismo, con el comportamiento del resto de los biomarcadores inflamatorios que integran la batería analítica de este estudio.

7.1.2.6. Componente Celular Inmune y RCV

El leucograma de los sujetos del estudio, ha manifestado valores medios basales que, aunque se encuentran dentro del rango normal establecido por los laboratorios, su evaluación desde la perspectiva de riesgo cardiovascular, fundamentada en evidencias experimentales, los sitúa en la categoría de mayor probabilidad de sufrir un evento de estas características.

No obstante, los niveles de leucocitos totales y las subpoblaciones de neutrófilos y monocitos, no han mostrado en esta experiencia, correlaciones estadísticamente significativas ni con la estimación del riesgo cardiovascular según *Framingham-REGICOR*, ni con los factores de riesgo clásicos.

7.1.2.7. Relaciones entre Parámetros Inflamatorios Sanguíneos

El análisis de correlación entre los diversos parámetros inflamatorio-inmunológicos basales que han sido incluidos en este protocolo de estudio, ha evidenciado asociaciones positivas con significación estadística entre tres de estos biomarcadores: PCR e IL-6, PCR y TNF- α e IL-6 y TNF- α , siendo la intensidad asociativa de fuerte a muy fuerte en términos globales. Estos hallazgos, resultan coherentes teniendo en cuenta la implicación concatenada de dichas moléculas en la fisiopatología de los procesos inflamatorios, bajo una secuencia que desde una perspectiva un tanto simplista, podría ordenarse como TNF- α - IL-6- PCR.

En síntesis, aunque no disponemos de criterios de referencia consensuados que nos permitan definir con absoluta precisión el perfil inflamatorio y de riesgo de enfermedad cardiometabólica de los sujetos de nuestro estudio, y que por lo tanto, nos posibiliten la cuantificación de las probabilidades que tienen de enfermar por este grupo de patologías, sí hemos podido constatar a partir de nuestros resultados, sólidas evidencias de una vinculación entre el estado inflamatorio de bajo grado objetivado mediante la determinación de biomarcadores inflamatorios circulantes, y el riesgo de sufrir patologías cardiovasculares estimado a través de las clásicas escalas de evaluación del riesgo. Ello es consistente con el reconocimiento empírico de que el estado inflamatorio crónico de bajo grado constituye el sustrato etiopatogénico de este grupo de enfermedades, que por otra parte, es compartido con las más recientemente denominadas enfermedades crónicas no transmisibles o de la civilización.

7.1.3. Conclusiones sobre Condición Física, Riesgo Cardiovascular y de Enfermedades Crónicas no Transmisibles

7.1.3.1. Condición Anatómica: Obesidad, Indicadores Antropométricos de Adiposidad en el RCV y de ECNT

A. Análisis de los Indicadores de Adiposidad

La aplicación de la fórmula de *Durnin-Womersley* para el cálculo del porcentaje graso corporal a través de métodos estimativos antropométricos, sitúa a los sujetos participantes en este estudio en rangos patológicos por exceso de tejido adiposo, y se considera más adecuada para el protocolo de valoración de la composición corporal en el reconocimiento médico de adultos no deportistas, que la clásica y extendida fórmula de *Carter*, que en verdad, infravalora los niveles de adiposidad de este grupo poblacional. Estas conclusiones son coincidentes con las expresadas por el Grupo Español de Cineantropometría de la Federación Española de Medicina del Deporte.

Según los criterios clasificatorios de sobrepeso y obesidad establecidos por la OMS y por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), los sujetos de nuestro trabajo, han manifestado un índice de masa corporal (IMC) que los cataloga entre los estratos de sobrepeso y sobrepeso grado II (preobesidad), y según el índice de cintura cadera (ICC) quedarían incluidos en la categoría de alto riesgo cardiometabólico, en contraposición a la tipificación según el porcentaje graso determinado por antropometría empleando la fórmula de *Carter*, que los emplaza en normorrango.

Aunque en el presente estudio, se ha demostrado una fuerte correspondencia entre el porcentaje de sujetos obesos utilizando como criterios el índice de masa corporal (IMC) y el calculado en base al índice de cintura cadera (ICC), sin embargo, los individuos identificados no han sido los mismos. Concluimos que, el IMC, a pesar de su uso extendido, en verdad no se corresponde bien con la estimación de la grasa abdominal, al tratarse de un parámetro que no valora la obesidad segmentaria y por lo tanto, tampoco es apropiado para la estimación del riesgo cardiovascular y metabólico.

B. Indicadores de Adiposidad y Estimación Clásica del RCV-ECNT

El ICC ha sido el indicador que ha mostrado mayor fuerza de asociación con la estimación del riesgo por *Framingham-REGICOR*, y tras él, se sitúan el porcentaje graso y el IMC, por orden decreciente de intensidad asociativa; sin embargo, ninguna de estas relaciones se ha objetivado significativa. Nuevamente atribuimos estos resultados al carácter no distributivo de los parámetros porcentaje graso e IMC, y sí del ICC, dado que es la localización central de la grasa, la relacionada de una manera más estrecha con el riesgo cardiovascular y metabólico.

C. Indicadores de Adiposidad y Biomarcadores Inflamatorios

Se ha demostrado la existencia un claro paralelismo con sentido positivo entre los niveles crecientes de citoquinas-PCR y los indicadores de adiposidad IMC e ICC categorizados, siendo la proteína C reactiva (PCR) el biomarcador inflamatorio que ha mostrado mayor fuerza de asociación con estos indicadores de condición grasa, incluyendo el porcentaje graso determinado antropométricamente, lo que resulta concordante con los estudios publicados que atribuyen a la grasa corporal, un papel predictor de los niveles de este reactante agudo, al considerar que la IL-6, probablemente el principal factor de su estimulación hepática, es sintetizado en gran proporción por el tejido adiposo. Todo ello, también se ha mostrado conforme con la correlación significativa y de grado fuerte, observada entre la IL-6 y el ICC.

7.1.3.2. Condición Muscular en el RCV y de ECNT

A. Análisis de los Indicadores de Condición Muscular

Tanto los valores estructurales del componente muscular, como los funcionales obtenidos en este estudio, han mostrado discrepancias al ser evaluados según las distintas tablas publicadas para tales efectos; unas discordancias que, pueden ser atribuidas a las características diferenciales de sus poblacionales de procedencia, siendo uno de los condicionantes más importantes, el factor etario muestral.

Consideramos reseñable que, si los valores medios de fuerza máxima de presión manual, que en nuestro grupo de estudio se catalogan como normales, son analizados junto a otros parámetros constatados de riesgo para la salud, como por ejemplo el IMC, aplicando tablas de referencia como la de *Rantanen*, traducen paradójicamente, unos resultados pronósticos muy distantes de las impresiones sugeridas sólo en base al primer parámetro, situando en nuestro caso, el riesgo de mortalidad por todas las causas, en un estrato probabilístico intermedio-alto. A pesar de que la metodología de contraste utilizada no ha sido adaptada a nuestra población y por lo tanto, las conclusiones extraídas de su aplicación no pueden ser interpretadas en un sentido riguroso, si refuerzan la empíricamente reconocida utilidad predictiva de la condición muscular sobre el complejo salud-enfermedad.

Puesto que para que estas prometedoras expectativas predictivas puedan alcanzar una aplicabilidad real, se precisa una redefinición de puntos de corte que se ajuste adecuadamente a distintos rangos etarios basados en perfiles poblacionales homogéneos, hasta entonces, se considera más adecuada la aplicación individual reiterada de estos procedimientos evaluadores, esto es, la aplicación longitudinal intrasujeto, que el empleo de referentes bibliográficos no adaptados a nuestro medio.

Encontramos que, el principal interés de la evaluación de la condición muscular en poblaciones de perfil eminentemente sedentario, como esta, reside en detectar precozmente a individuos con deterioros de la condición muscular, que podrían encontrarse en estadios prepatogénicos de ciertas enfermedades, como son las cardiometabólicas, y/o que poseen un elevado riesgo de mortalidad a pesar de su aparente salubridad, y por lo tanto, que se beneficiarían significativamente de la implatación de fuertes medidas preventivas, entre las que el ejercicio físico ha demostrado desempeñar un preponderante papel beneficioso.

B. Indicadores de Condición Muscular y Estimación Clásica del RCV-ECNT

Se ha objetivado una asociación inversa entre el riesgo coronario estimado mediante la escala calibrada *Framingham-REGICOR* y todas las variables musculares analizadas, tanto estructurales (porcentaje magro) como funcionales (fuerza máxima de prensión manual, SJ y CMJ), sin embargo sólo ha mostrado significación estadística la correlación riesgo-porcentaje magro, cuando se esperaba haber encontrado mayor fuerza asociativa con los parámetros de funcionalidad muscular, dada la más consistente vinculación inversa riesgo-fuerza muscular, que riesgo-masa magra, constatada empíricamente. No obstante, estas predicciones publicadas se refieren más frecuentemente al riesgo de mortalidad global que al cardiovascular o coronario, que ha sido el valorado en este caso.

En cuanto a la relación con variables de riesgo cardiometabólicas, se han encontrado asociaciones inversas y significativas entre las cifras tensionales y el porcentaje de masa muscular, así como entre las primeras y la potencia muscular de tren inferior, siendo más constante, la relación con las presiones diastólicas, lo que resulta conforme con estudios semejantes publicados.

En definitiva, existen evidencias experimentales suficientes y sólidas que avalan la firme asociación entre condición muscular por una parte, y riesgo cardiovascular y metabólico por otra, mostrándose nuestros resultados en un sentido general, acordes con todos estos hallazgos.

C. Indicadores de Condición Muscular entre sí

La asociación entre porcentaje magro y test de salto vertical sin contramovimiento (SJ) que, determina el componente explosivo de la fuerza de tren inferior, ha resultado fuerte, positiva y estadísticamente significativa, no así su relación con el CMJ, que aunque ha mostrado una correspondencia positiva, esta ha sido débil y no significativa. Atribuimos estos hallazgos al hecho de que el SJ evalúa de manera más específica la participación del componente contráctil del músculo, mientras que el CMJ posee un componente mixto, implicando tanto la participación de las fibras musculares, como la del componente conjuntivo.

Asimismo, el coeficiente de correlación entre el componente magro y la fuerza máxima de presión manual, ha mostrado resultados muy semejantes a los anteriores, de acuerdo con trabajos semejantes publicados.

La correlación entre fuerza de presión manual y fuerza de miembros inferiores evaluada mediante los test de salto vertical, también ha resultado positiva, estadísticamente significativa y de intensidad fuerte y muy fuerte para los componentes explosivo y elástico explosivo de la fuerza respectivamente, unos resultados consistentes con diversos estudios, que han señalado la buena correspondencia entre las manifestaciones de la fuerza de miembros superiores e inferiores.

D. Indicadores de Condición Muscular y Biomarcadores Inflamatorios

Se ha demostrado una asociación inversa de intensidad fuerte a muy fuerte entre la PCR y las variables de condición física: fuerza máxima de presión manual y potencia muscular de tren inferior en sus manifestaciones elástica y explosiva. A pesar de que la relación de la PCR con la masa muscular no ha alcanzado el grado significación estadística, el sentido ha resultado negativo, en consonancia con la relación también inversa, que ha manifestado con las variables de funcionalidad muscular.

Los resultados de las relaciones condición muscular e IL-6, han sido semejantes a las anteriores, pero con menor fuerza asociativa. A pesar de la coherencia con los hallazgos referidos a la PCR, la confrontación bibliográfica resulta bastante controvertida, dadas las discrepancias publicadas sobre el papel favorable o desfavorable de la IL-6 sobre el componente muscular tanto desde el punto de vista cuantitativo como funcional. Dichas divergencias se han acentuado desde que comenzaron a descubrirse nuevos aspectos sobre la actividad endocrina de los miocitos, y su capacidad de producir fisiológicamente IL-6 en situación de actividad muscular, con atribuibles efectos beneficiosos, por su capacidad de inducir la expresión de citoquinas con efectos antiinflamatorios. Aún no ha llegado a consensuarse una argumentación plenamente satisfactoria sobre el tema, que actualmente, está abierto a debate.

En cuanto a la asociación del TNF- α con las variables musculares, aunque no podemos emitir conclusiones contundentes, puesto que el análisis matemático no ha alcanzado significación estadística, si hemos observado tendencias esperadas, es decir, asociaciones inversas entre ambos grupos de parámetros.

Finalmente, en lo que se refiere a la IL-1ra y sTNFR2, las correlaciones con las variables musculares se han mostrado inversas, pero sin alcanzar significación estadística. Aunque estas glicoproteínas poseen reconocidos efectos antiinflamatorios, en el contexto en el que se están analizando, esto es, en situación basal, interpretamos que, son la traducción indirecta de una elevación de sus correspondientes moléculas inflamatorias IL-1 y TNF- α .

E. Indicadores de Condición Muscular y de Adiposidad

Las correlaciones más consistentes que hemos objetivado entre ambos grupos de parámetros, se han establecido entre el porcentaje graso y el muscular, con un sentido inverso, como se esperaba, y un grado de asociación fuerte y estadísticamente significativo. También se ha evidenciado una correlación similar entre el IMC absoluto y el CMJ. Aunque con el SJ la vinculación ha sido también negativa, no se ha demostrado concluyente desde el punto de vista matemático.

7.1.3.3. Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria y Actividad Física de la Vida Diaria (AFVD)

A. Análisis de los Parámetros de Condición Cardiorrespiratoria y AFVD

Los sujetos del presente estudio, han mostrado una pobre capacidad aeróbica evaluada a través de la variable consumo máximo de oxígeno; un hallazgo esperado en base al perfil eminentemente sedentario de la muestra.

Aunque no se han objetivado como respuesta global del grupo, signos indicativos de insuficiencia cronotrópica, sin embargo, analizando los casos individualmente, se han identificado a través del índice de respuesta cronotropa (IRC) e índice de recuperación de la frecuencia cardíaca (IRFC) tras el protocolo de ejercicio en T0, a tres sujetos con respuesta patológica, y por lo tanto, con mayor riesgo de mortalidad, que no habían sido detectados a través de otros parámetros, y que, se beneficiarían de actitudes diagnósticas y terapéuticas más agresivas, dado el elevado riesgo cardiovascular implícito.

Dada la facilidad de determinación de estos índices, su elevada sensibilidad, su bajo coste, la excelente correlación que han demostrado tanto con la capacidad aeróbica, como con la actividad física de tiempo libre, y las evidencias científicas que apoyan su papel predictivo de mortalidad, se consideran variables de sumo interés en las evaluaciones del estado de salud.

Las correlaciones entre consumo máximo de oxígeno, actividad física de la vida diaria, e índice de recuperación de la frecuencia cardíaca, se han mostrado estadísticamente significativas, con sentido positivo e intensidad asociativa muy fuerte, lo que también informa de la fiabilidad del cuestionario *IPAQ* empleado en nuestra experiencia, como herramienta informativa indirecta de la capacidad aeróbica estimada a través del consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), considerado este, referente gold standard.

Puesto que, tanto la capacidad aeróbica como el sedentarismo, son reconocidos elementos pronósticos independientes del riesgo de mortalidad; y teniendo en cuenta los potenciales beneficios derivados de la práctica del ejercicio sobre el riesgo de enfermedad y muerte, se considera de gran interés para la salud pública, la identificación precoz de los

individuos de mayor riesgo, a través de procedimientos fácilmente aplicables y de elevada sensibilidad, que optimicen los resultados de los métodos clásicos de estimación de riesgos. En este sentido, los instrumentos de condición cardiovascular empleados en la presente investigación, se han considerado adecuados por alcanzar las expectativas planteadas.

B. Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Parámetros Clásicos de RCV-ECNT

Se ha demostrado una excelente correlación entre el riesgo coronario estimado mediante el método *Framingham-REGICOR* y los parámetros: VO₂max como fiel indicador de la capacidad aeróbica, IRFC como indicador de incompetencia cronotrópica, y actividad física de tiempo libre como factor doblemente indirecto relacionado con la capacidad de ejercicio. Aunque las relaciones entre parámetros de condición cardiorrespiratoria y AFVD por una parte y, factores de riesgo clásicos por otra se han mostrado inversas, y por lo tanto concordantes con el sentido esperado, sólo ha resultado estadísticamente significativa la asociación con los triglicéridos sanguíneos.

C. Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Biomarcadores Inflamatorios

Se ha objetivado que la menor capacidad aeróbica se encuentra relacionada con un peor perfil inflamatorio (de bajo grado), que ha resultado estadísticamente significativo para los parámetros PCR e IL-6.

Para la AFVD, evaluada a través del cuestionario *IPAQ*, los resultados han sido análogos, es decir, que la menor práctica de ejercicio, como indicador indirecto de la peor capacidad aeróbica, se ha asociado a mayores niveles de moléculas consideradas marcadores de la presencia de un estado inflamatorio de bajo grado, que se ha mostrado especialmente evidente para la PCR e IL-6, y en menor medida para el TNF- α .

En base a estos resultados, consideramos que, la PCR y la IL-6 en primer término, y el TNF- α , en segundo lugar, resultan parámetros de interés para la evaluación del estado inflamatorio de bajo grado en condiciones basales, y consecuentemente, para la

identificación precoz de sujetos con mayor riesgo de enfermar por patologías que poseen un sustrato etiopatogénico inflamatorio, adicionando valor pronóstico a los factores clásicamente utilizados. Además, dicha consideración queda reforzada por las sólidas evidencias científicas que, indican en su mayoría, la susceptibilidad de estas moléculas de ser modificadas favorablemente con los cambios en los estilos de vida, y muy especialmente con el ejercicio físico, lo que permitiría una evaluación objetiva de la efectividad de programas interventivos sobre la salud. No obstante, se necesitan estudios longitudinales homogéneos que permitan identificar con mayor precisión, las modificaciones de estos parámetros inducidas por el entrenamiento.

D. Condición Cardiorrespiratoria-AFVD e Indicadores de Adiposidad

En términos globales, se ha hallado una correlación inversa entre parámetros cardiorrespiratorios-AFVD e indicadores anatómicos adipocitarios, que, aunque no ha llegado a adquirir el grado de significación estadística, se ha mostrado biológicamente plausible dado el carácter inverso de la asociación. Pese a que muchos estudios relacionan frecuentemente parámetros de condición cardiorrespiratoria y anatómica, en lo que respecta al perfil adipocitario, no se ha podido demostrar científicamente, una asociación constante y directa entre ambos grupos de parámetros, y en el caso de evidenciarse correlaciones, tampoco se ha logrado identificar en la mayoría de los casos, el sentido de la causalidad. Los resultados de nuestro estudio, no concluyentes, coinciden pues, con la problemática reflejada en la bibliografía.

E. Condición Cardiorrespiratoria-AFVD y Condición Muscular

Se han identificado correlaciones muy fuertes, positivas y estadísticamente significativas entre parámetros de condición cardiorrespiratoria (consumo máximo de oxígeno, índice de recuperación de la frecuencia cardiaca), AFVD y variables de condición muscular tanto estructurales (porcentaje magro) como funcionales (fuerza isométrica máxima y potencia de tren inferior), lo que además de sugerir que la mejor condición muscular se asocia a un mejor perfil cardiorrespiratorio, indica que, el método de evaluación de la AFVD, coherente con la asociación que establece con ambos grupos de variables, puede ser un buen instrumento de estimación, no sólo de hábitos de ejercicio, sino de una manera indirecta, de la capacidad aeróbica y del estado de la musculatura.

7.1.4. Conclusiones Finales de la Primera parte del Estudio: Sedentarismo y sus Consecuencias: Riesgo de Enfermar por Procesos cardiovasculares y Crónicos no Transmisibles, Estado Inflamatorio Basal y Condición Física. Valoración del Cumplimiento de Objetivos y Respuesta al Grupo A de Hipótesis

A continuación se exponen las conclusiones acerca de los objetivos específicos planteados, correspondientes a la primera parte del estudio:

- Se ha podido demostrar que el peor estado de condición física, evaluado a través de tres de sus componentes esenciales:
 - 1º- La capacidad aeróbica, mediante el parámetro consumo máximo de oxígeno
 - 2º- La condición muscular, analizada desde sus perspectivas funcional y anatómica
 - 3º- El perfil anatómico adiposo, determinado antropométricamentese asocia a:
 - Un mayor riesgo cardiovascular-metabólico estimado mediante las escalas de riesgo validadas, así como a:
 - Un grado de inflamación subclínica más elevado, cuantificado a través de niveles sanguíneos de diversos biomarcadores inflamatorios

- Se corrobora la existencia de una asociación directamente proporcional entre la actividad física de la vida diaria estimada a través del cuestionario validado *IPA-Q* (Cuestionario Internacional de la Actividad Física), y el estado de condición física, evaluado a través de los mismos componentes que han sido expuestos en el punto anterior (entendiéndose el sentido proporcional y positivo de la condición física al que nos referimos, como una mayor capacidad aeróbica, una mejor condición muscular tanto funcional como estructural, y un componente adipocitario más favorable o reducido).

- Se confirma la existencia de una asociación inversa entre los hábitos de ejercicio cuantificados a través del cuestionario *IPA-Q* por una parte, y el riesgo de enfermar por otra, centrado este último, en los aspectos cardiovascular-metabólico, así como en la expresión analítica de un estado inflamatorio crónico de bajo grado. Por todo ello, proponemos dicho cuestionario como herramienta de uso rutinario, tanto en la evaluación del estado de salud de sujetos sedentarios, como en el seguimiento y control de la efectividad de las medidas interventivas (hábitos de ejercicio) adoptadas para disminuir dicho riesgo.

A tenor de los resultados obtenidos y, en base a todas las argumentaciones expuestas referentes a esta primera parte de la investigación, se rechaza la hipótesis nula (H_{0A}) y se acepta la Hipótesis alternativa (H_{1A}) que sostiene que: El peor estado de condición física determina un mayor riesgo cardiometabólico y un grado de inflamación subclínica más elevado.

7.2. Conclusiones sobre Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio

7.2.1. Conclusiones sobre el Comportamiento del Componente Celular Inmune y otros Parámetros Hematológicos en Respuesta al Ejercicio

7.2.1.1. Comportamiento del Componente Celular Inmune en Respuesta al Ejercicio

De acuerdo con lo esperado, se han detectado en ambos grupos de estudio, elevaciones significativas de las cifras de leucocitos inducidas por el ejercicio, respecto a los niveles basales. Si bien es cierto que se aprecia una respuesta leucocítica más acusada en el grupo control, las diferencias no han llegado a ser significativas. No obstante, la tendencia hacia una menor elevación de células blancas en el grupo experimental, concuerda con una respuesta al ejercicio también más atenuada en lo que respecta al perfil inflamatorio y de daño muscular.

7.2.1.2. Comportamiento de las Series Roja y Plaquetaria en Respuesta al Ejercicio

A. Comportamiento de la Serie Roja en Respuesta al Ejercicio

El hallazgo en ambos grupos, de un aumento de las concentraciones de hematíes, hemoglobina y hematocrito tras el protocolo de ejercicio aplicado, se considera atribuible a una hemoconcentración como respuesta normal a la actividad física. La ausencia de diferencias significativas en el comportamiento de las variables de la serie roja entre ambos grupos, sugiere que bajo las circunstancias de este estudio, *Phlebodium Decumanum* no ha condicionado cambios ostensibles en estos parámetros.

El cálculo de las modificaciones de volumen plasmático ha mostrado disminuciones del mismo tras el ejercicio en todos los sujetos, y ha proporcionado un coeficiente individualizado de corrección que se ha aplicado posteriormente a los valores numéricos de las variables analíticas obtenidas tras el esfuerzo físico protocolizado, con el objetivo de evitar sobrestimaciones de las mismas.

B. Comportamiento de la serie Plaquetaria en Respuesta al Ejercicio

En base a los siguientes hechos:

- La mayor trombocitosis, y leucocitosis inducidas por el ejercicio en el grupo placebo respecto al control
- La mayor probabilidad de formación de agregados entre ambas extirpes celulares en este grupo de sujetos, favoreciendo así el estado trombótico
- El peor perfil inflamatorio basal y de respuesta al ejercicio, del grupo control que, por su parte, ha demostrado ser uno de los principales estimulantes de la activación plaquetaria, a través de factores como el PAF, entre otros
- Las evidencias experimentales que demuestran que *Phlebodium Decumanum* tiene efectos inhibitorios sobre dicho factor que, incrementa a su vez la funcionalidad y posiblemente también la celularidad trombocítica

Concluimos que:

- El grupo placebo ha manifestado en conjunto, un perfil trombótico postejercicio más desfavorable que el experimental
- Las diferencias intergrupos del plaquetocrito tras el ejercicio podrían ser parcialmente explicadas por la acción de *Phlebodium Decumanum*, y que
- *Phlebodium Decumanum* podría conferir un efecto antitrombótico, y por lo tanto protector, en el contexto de la actividad física.

7.2.2.1. Comportamiento de los Marcadores Sanguíneos de Daño Muscular en Respuesta al Ejercicio

Las elevaciones significativas de los parámetros de daño muscular: MG, CPK y LDH, experimentadas por los dos grupos tras aplicar el protocolo de ejercicio excéntrico, evidencian el potencial efecto lesivo de dicho ejercicio sobre la musculatura esquelética, habiéndose descartado una etiología miocárdica del daño en base a la normalidad del parámetro TnI.

Por otra parte, las más discretas elevaciones de los parámetros de daño muscular en el grupo de sujetos que tomó *Phlebodium Decumanum*, respecto al grupo placebo, sugieren el efecto protector del producto, sobre el daño musculoesquelético inducido por el ejercicio físico realizado.

7.2.2.2. Comportamiento Observado en los Test de Fuerza tras el Ejercicio

Las reducciones significativas de las manifestaciones explosiva y elástica de la fuerza en ambos grupos tras el protocolo de ejercicio aplicado, sugiere la afectación, tanto del compartimento contráctil como conjuntivo que integran la musculatura de tren inferior, adquiriendo mayor severidad en el grupo placebo. Ello resulta compatible con la elevación de marcadores de daño muscular objetivados en el postejercicio, en los dos grupos de estudio, y con la mayor magnitud del incremento en el grupo control.

La fuerza máxima de prensión manual ha mostrado el mismo comportamiento que la elástica explosiva de miembros inferiores, aunque con resultados próximos al nivel de significación estadística; atribuyendo esta tendencia, a la representatividad de dicho parámetro como indicador de la fuerza muscular global.

El perfil funcional muscular más favorable, que ha manifestado el grupo experimental respecto al control, en respuesta al ejercicio, sugiere un efecto protector de *Phlebodium Decumanum* sobre las estructuras musculoesqueléticas, esto es, a la capacidad del producto para atenuar este daño tisular inducido por la actividad física intensa.

7.2.3. Conclusiones sobre el Comportamiento del Componente Humoral Inmune en Respuesta al Ejercicio: Citoquinas y Proteína C Reactiva

7.2.3.1. Comportamiento de las Citoquinas en Respuesta al Ejercicio

A. Comportamiento del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α) en Respuesta al Ejercicio

Concluimos que, se ha objetivado una disminución de los niveles circulantes de TNF- α tras la actividad física en el grupo experimental y, por el contrario, un aumento en el grupo control que, explicamos tanto por los efectos inhibidores de *Phlebodium Decumanum* tanto sobre la producción de TNF- α como por su acción neutralizante de la molécula, a través de la elevación de las concentraciones de sus receptores solubles. Aunque los menores niveles de esta citoquina en el grupo experimental son atribuibles a la mencionada acción de PD, también podrían explicarse por el más reducido daño muscular postejercicio objetivado en este grupo de sujetos, dos argumentos que en verdad, podrían ser causa y/o consecuencia uno del otro. Tampoco se descarta que PD ejerza efectos protectores tisulares, por mecanismos distintos a los identificados molecularmente hasta el momento.

B. Comportamiento de la Interleuquina 6 (IL- 6) en Respuesta al Ejercicio

El hallazgo de un aumento de los niveles de IL-6 postejercicio en el grupo placebo, y por el contrario una disminución en el grupo experimental, ambos significativos, muestran la capacidad de este protocolo de ejercicio para inducir cambios en las concentraciones de dicha citoquina. Puesto que el único factor diferencial entre ambos grupos es la ingesta o no de *Phlebodium Decumanum*, atribuimos las diferencias intergrupos postest a la acción de esta sustancia. Consideramos que la disminución de IL-6 objetivada en el grupo *Phlebodium Decumanum* puede ser explicada por:

- Un menor daño muscular, por acciones directas o indirectas de PD
- Una inhibición del sistema del TNF, como causa y/o consecuencia de la lesión tisular de menor magnitud, teniendo en cuenta que el TNF- α es uno de los principales activadores de la IL-6, por la que calificamos “vía fisiopatológica”
- Un efecto directo de las conocidas acciones inhibitorias de PD sobre el complejo TNF (inhibición de su producción y aumento de sus receptores solubles)
- Probablemente también por una acción de feedback negativo sobre el TNF- α que, parte del mayor aumento citoquinas antiinflamatorias IL-1ra y sTNFR2, inducidas en gran medida por PD (hecho avalado por las evidencias experimentales *in vitro*), integrando así un complejo circuito de inmunomodulación, que ha resultado en último término, en un menor daño tisular, causa y/o consecuencia de un mejor balance pro-antiinflamatorio, respecto al grupo control.

C. Comportamiento del Antagonista del Receptor de la Interleuquina 1 (IL-1ra) en Respuesta al Ejercicio

La elevación del IL-1ra en el grupo experimental y el descenso en el grupo control en el postejercicio inmediato, respecto a las condiciones basales, son datos indicativos de la puesta en marcha de un proceso inhibitor de la inflamación en el primer grupo, que no

ha resultado evidente en el grupo placebo, en el momento de la determinación sanguínea. Las diferencias intergrupos postejercicio, sugieren el carácter protector de PD, sobre los procesos inflamatorios que forman parte de la respuesta a la actividad física intensa.

D. Comportamiento del Receptor Soluble del Factor de Necrosis Tumoral α tipo 2 (sTNFR2) en Respuesta al Ejercicio

La evidencia en ambos grupos, de un incremento de los niveles de sTNFR2 postejercicio, es indicativo del aumento paralelo de la actividad antiinflamatoria desencadenada tras el protocolo de esfuerzo aplicado.

La respuesta más favorable en el grupo experimental, respecto a los mecanismos inmunológicos y antiinflamatorios en los que se encuentra implicada esta molécula, sugieren una tendencia a la mejor reparación del daño o restauración del equilibrio interno, atribuible a PD.

7.2.3.2. Comportamiento de la Proteína C Reactiva (PCR) en Respuesta al Ejercicio

Nuestro modelo de ejercicio ha demostrado inducir un incremento de PCR serológico en ambos grupos, que se traduce en una respuesta inflamatoria de fase aguda sistémica. Siendo sensiblemente más acentuada en el grupo placebo que en el experimental, se deduce el efecto protector de PD en los procesos inflamatorios inducidos por el ejercicio físico intenso en sujetos sedentarios. Todo ello, resulta consistente con el comportamiento de las otras variables inflamatorias e inmunes y de daño muscular, tanto en lo que respecta al grupo experimental como al grupo placebo.

7.2.3. Conclusiones Finales de la Segunda parte del estudio: Respuestas Inflamatorias e Inmunes, Daño Muscular y Ejercicio. Cumplimiento de Objetivos y Respuesta al Grupo B de Hipótesis

A continuación se exponen las conclusiones más relevantes acerca de los objetivos específicos planteados, en la segunda parte del estudio:

- Se ha podido demostrar que, la realización de ejercicio físico en varones adultos sedentarios, aplicando un protocolo de predominio excéntrico de corta duración, en estado estable, y a una intensidad comprendida entre el 70 y el 80% del consumo máximo de oxígeno, induce fenómenos de daño musculoesquelético, inflamación y alteraciones inmunes de importante magnitud, que han podido objetivarse tanto mediante parámetros analíticos sanguíneos indicativos de estos procesos, como a través de pruebas de funcionales musculares.
- Corroboramos los atribuidos efectos protectores de la administración oral de *Phlebodium Decumanum*, en este caso, bajo circunstancias hasta ahora no evaluadas, esto es, en sujetos sedentarios, y siendo administrado dos días y medio antes de un ejercicio físico intenso con predominio de acciones musculares excéntricas. Dichos efectos protectores se refieren a los procesos que forman parte de la respuesta aguda al ejercicio físico de las características que se han definido, centrando el interés en las lesiones tisulares músculo-esqueléticas y en los desequilibrios inflamatorios e inmunes implicados en la misma.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente trabajo y en base a todas las argumentaciones expuestas a lo largo de esta segunda parte del estudio, se rechaza la hipótesis nula (H_{0B}) de igualdad entre los dos grupos y se acepta la hipótesis alternativa (H_{1B}) que postula la diferencia entre ambos, con una respuesta aguda al ejercicio más atenuada en el grupo que tomó *Phlebodium Decumanum* respecto al que tomó placebo, en lo que respecta a los procesos de disfunción inmune, inflamación y daño tisular. Confirmamos por lo tanto el efecto protector de *Phlebodium Decumanum* en los procesos inflamatorios e inmunes que forman parte de la respuesta inmediata al ejercicio físico intenso de características excéntricas, en sujetos sedentarios.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Gran parte de las perspectivas futuras de investigación que planteamos, parten del hecho de que uno de los principales propósitos de este trabajo, ha sido aproximarnos en la medida de nuestras posibilidades, a la evaluación del riesgo que supone la falta de solitación física para el estado de salud, en el más amplio sentido del término, haciendo manifiesta la necesidad de redefinir las estrategias de detección de riesgos, y planteando metodologías no sistemáticamente utilizadas hasta ahora que, permitan o al menos, incrementen las probabilidades de identificar aquellas situaciones de enfermedad en fase subclínica, que los procedimientos clásicamente utilizados no suelen detectar. Nos referimos pues, a las enfermedades crónicas no transmisibles o de la civilización, y a su entidad más representativa: la patología cardiovascular.

Es una realidad que, los factores de riesgo cardiovascular clásicos utilizados de manera habitual como elementos para el cálculo de estas probabilidades, pueden encontrarse ausentes hasta en un 10 - 50% de los casos de patología cardiovascular establecida, un hecho que, traduce indefectiblemente, las grandes limitaciones de estos indicadores para explicar de forma integral la aparición de las entidades a las que hacemos mención. Sin embargo, pese a estas evidentes restricciones de los métodos clásicos de estimación de riesgos, aún no han sido promovidas por parte de la comunidad científica, actitudes determinantes, capaces de remediar rápida y eficazmente esta problemática predictiva/diagnóstica de origen antiguo, y persistencia contemporánea; por lo tanto, la investigación en este ámbito, debería plantearse en un futuro inmediato, como una cuestión de suma prioridad.

Por otra parte, aunque el sedentarismo, fue identificado hace años como uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, e incluso, como un predictor más potente de enfermedad crónica no transmisible (incluida la enfermedad cardiovascular), que los ya conocidos factores de riesgo como la hipertensión, diabetes, hiperlipemias, etc; y a pesar de que también se ha demostrado que la condición física, cuando es cuantificada a través de variables como el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), se convierte en una potente herramienta predictora de mortalidad, tanto por causas cardiovasculares como no

cardiovasculares, paradójicamente, ni la condición física, ni los hábitos de ejercicio están siendo computados en la actualidad, en las escalas habitualmente utilizadas para la estimación del riesgo de enfermar por estas enfermedades de la civilización y más específicamente, por su entidad más paradigmática: la patología cardiovascular.

Las sólidas evidencias halladas en esta investigación sobre:

- La fuerte correlación inversa establecida entre la condición física (fundamentalmente la capacidad aeróbica objetivada mediante el consumo máximo de oxígeno y la condición muscular) y el riesgo de padecer estas enfermedades características de las sociedades modernas (focalizado en el riesgo coronario y sus factores predisponentes) estimado a través de métodos clásicos
- La asociación también consistente, en sentido negativo, entre la actividad física de la vida diaria (evaluada mediante el cuestionario *IPA-Q*) y dicho riesgo, y
- La correlación directa entre la condición física en sus distintos componentes (capacidad aeróbica, condición muscular y perfil de adiposidad) y los hábitos de ejercicio,

ilustran en conjunto, la problemática expuesta en párrafos anteriores, y refuerzan la imperiosa necesidad de continuar profundizando en el conocimiento de todos estos aspectos, desarrollando líneas de investigación en un sentido más pragmático, esto es, con selecciones muestrales más amplias, con diseños menos restrictivos, que permitan proyectar los resultados a la población general, y en definitiva, validar y consensuar protocolos de evaluación del estado de salud considerando estos u otros parámetros de condición física, así como los relacionados con los hábitos de ejercicio.

Por otra parte, teniendo en cuenta que el estado inflamatorio crónico de bajo grado, y la regulación inadecuada de la respuesta inflamatoria constituyen el denominador común de las genéricamente conocidas como enfermedades crónicas no transmisibles o de la civilización, y que además, se trata de procesos que pueden ser modificados favorablemente, mediante cambios adecuados en los estilos de vida, y más específicamente a través del ejercicio físico regular, se considera de gran relevancia, la puesta en marcha de estudios basados en la identificación y empleo protocolizado de marcadores biológicos (nuestra propuesta investigadora se dirige en este caso, hacia

parámetros de naturaleza inflamatoria-inmunológica) de estas entidades crónicas no transmisibles-cardiovasculares, en sus estadios más precoces, que sean eficaces, de fácil aplicación e interpretación, de bajo costo, y que además, permitan valorar de una manera objetiva, y lo más específica posible, los cambios adaptativos vinculados al acondicionamiento físico, de cara a la instauración y control de medidas preventivas en sujetos en riesgo.

Aunque hace años que determinados indicadores denominados “emergentes”, fueron propuestos y posteriormente aceptados como herramientas de utilidad pronóstica, algunos de los cuales han sido incluidos entre las variables del presente estudio, (refiriéndonos a los biomarcadores PCRhs y diversas citoquinas), con resultados verdaderamente alentadores, aún se está lejos de que su empleo sea rutinario en la clínica diaria, y de que la información que pueda extraerse de ellos, sea correctamente interpretada por los profesionales de la salud, y utilizada eficazmente con fines interventivos/preventivos a nivel poblacional; una realidad que, refuerza una vez más, la necesidades investigadoras en este ámbito científico.

En relación con lo expuesto, también son cuestiones subsidiarias de estudio, en tanto que determinan cambios sustanciales en la práctica médica, la evaluación precisa del papel de cada uno de los marcadores analíticos en la patogenia de dichas enfermedades, y de forma más concreta, la distinción del valor de estos parámetros *de novo* como “marcadores de riesgo”, es decir, como elementos indicadores de la necesidad de reforzar el control de los factores de riesgo tradicionales, frente a su papel como verdaderos factores de riesgo “per se”, beneficiarios de una acción interventiva directa e independiente del manejo de los factores clásicos.

En cuanto a los hábitos de ejercicio, pese a la aparente abundancia de herramientas documentales destinadas a su tipificación, hoy día, sigue siendo preciso un reajuste adecuado de los criterios de detección de sujetos insuficientemente activos, que pasa de manera inexorable por la identificación de instrumentos/metodologías fiables, de sencilla aplicación, validados y universalmente aceptados, que posibiliten la cuantificación de la actividad física diaria, dada la proporcionalidad que ha demostrado mantener ésta, con el riesgo de enfermar y/o morir por causas cardiovasculares o no. En nuestra experiencia, el cuestionario *IPAQ* administrado, y la expresión numérica de la actividad física diaria que

nos ha permitido llevar a cabo, ha demostrado comportarse como instrumento indirecto, pero al tiempo veraz, para la estimación de la capacidad aeróbica, y de otros componentes de la condición física, capaz de proporcionar por su parte, una valiosa información sobre estas situaciones de riesgo para la salud. En base a estos esperanzadores resultados, proponemos continuar evaluando su utilidad, mediante estudios aplicados a sectores poblacionales más amplios.

Por otra parte, la determinación de los niveles de actividad física óptimos para la prevención de estas enfermedades de la civilización y, en sentido análogo, la profundización en el estudio dosis-respuesta aplicada al binomio actividad física (o sedentarismo) y salud, constituyen otros puntos de gran interés práctico, que reclaman la puesta en marcha de acciones investigadoras enérgicas.

Frente a las reconocidas acciones antiinflamatorias derivadas de la práctica física regular e individualizada, inducidas a medio-largo plazo, y habiendo sido expuestas algunas de las necesidades empíricas que demanda el estado de conocimiento científico sobre el tema, es preciso considerar en este apartado sobre perspectivas investigadoras, la otra vertiente de la comúnmente denominada “paradoja del ejercicio”. Nos referimos con esta expresión, al papel del ejercicio como agente capaz de promover respuestas agudas o inmediatas desequilibrantes seguidas de acciones compensadoras por parte de los diversos sistemas orgánicos implicados en dicha actividad, lo que incluye al sistema inmunitario, en el que se ha centrado nuestra investigación.

Así pues, en lo que respecta al ámbito de la respuesta de fase aguda al ejercicio físico, si bien es aceptado que determinados fenómenos inflamatorios e inmunes, e incluso, las lesiones microestructurales musculoesqueléticas conocidas genéricamente como microtraumas adaptativos, son en verdad, respuestas homeostáticas dirigidas a restaurar los desequilibrios fisiológicos inducidos por la aplicación de cargas de actividad física adecuadas en tiempo, modo e intensidad, con tendencias incluso hipercompensadoras a medio-largo plazo, lo cierto es que, la delimitación precisa de la barrera teórica que separa las respuestas habituales o fisiológicas de las patológicas o perjudiciales para la salud, es, más que un objetivo meramente interesante de estudio, un gran reto para la investigación en medicina del deporte.

Asimismo, algunas cuestiones concretas que ya se han planteado en el apartado introductorio de este trabajo, pero que dada la importancia que otorgamos a su esclarecimiento reproducimos en esta sección a modo de futuros retos/propuestas investigadoras, son: ¿Hasta qué límites, esos picos de respuestas inflamatorias postesfuerzo pueden poner en riesgo la salud? ¿Cuáles serían sus efectos precisos en los distintos sistemas orgánicos participantes? ¿Cuál debería ser la magnitud ideal del estímulo denominado ejercicio y las circunstancias de su aplicación para obtener los máximos beneficios con los mínimos riesgos para la salud? ¿Podría aportar algún tipo de beneficio significativo para la salud, la suplementación ya sea puntual o continuada con adyuvantes nutricionales para la consecución óptima de dichos objetivos?

Las poblaciones eminentemente sedentarias, como la que ha participado en este estudio, constituyen sin lugar a dudas, uno de los grandes blancos para estos objetivos investigaciones que se plantean, dada su gran vulnerabilidad a una gran diversidad de agresiones intra o extraorgánicas, y su perfil biológico de alto riesgo, lo que incluye un estado cardiovascular basal desfavorable y un patrón de respuesta general al ejercicio desproporcionado, con el consecuente riesgo elevado de morbi-mortalidad tanto por causas cardiovasculares como por todas las causas.

Aunque el estado inflamatorio basal persistente, parece ser el denominador común de todas estas patología crónicas no transmisibles de alta prevalencia en nuestra sociedad actual, su papel preciso como elemento iniciador, promotor, perpetuador, o incluso como consecuencia de dichas enfermedades, ni siquiera está claro a día de hoy.

Para concluir este apartado final de nuestro trabajo, al que no por su último orden de exposición restamos importancia, queremos reseñar que, a pesar del experimentalmente demostrado papel protector de *Phlebodium Decumanum* en la atenuación de los procesos inflamatorios, inmunes y de daño muscular inducidos por el ejercicio físico intenso, que aquí hemos constatado bajo unas circunstancias novedosas, homogéneas y reproducibles (en individuos de perfil sedentario, y administradas a dosis reducidas, concretas, durante los dos días previos a la aplicación de una carga protocolizada y uniforme de ejercicio físico intenso de gran potencial lesivo), aún existen numerosos aspectos relacionados con su campo biológico de acción, que quedan por clarificar.

Por lo tanto, aunque hemos intentado emitir explicaciones razonables sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos en los que *Phlebodium Decumanum* se considera partícipe, fundamentándonos tanto en los datos bibliográficos disponibles, como en los hallazgos específicos de esta experiencia (refiriéndonos esencialmente a sus efectos inmunomoduladores con acciones sobre la liberación de diversas citoquinas y reactantes de fase aguda), en verdad, todavía siguen detectándose notables lagunas, muy especialmente en lo que respecta a la perspectiva precisa de acciones moleculares.

Teniendo en cuenta por una parte, los progresivos descubrimientos científicos acerca de las propiedades de esta sustancia, y por lo tanto, la consecuente ampliación del conocimiento sobre su espectro de actividad e indicaciones de uso; dados los por otro lado, indicios de su probable versatilidad funcional dependiente del contexto biológico en el que interviene, y no olvidando tampoco la gran diversidad circunstancias que pueden llegar a producirse tanto vinculadas a las características endógenas del organismo diana, como exógenas al sujeto, parece obvia la necesidad de promover estudios que profundicen en todos estos aspectos, idealmente, desarrollándolos *in vivo*.

Finalmente, subrayar en lo que respecta a futuras directrices científicas sobre *Phlebodium Decumanum* que, los prometedores hallazgos obtenidos en este trabajo, más que ser aceptados por nuestra parte, como conclusiones categóricas en un sentido estricto, los asumimos como un punto y seguido dentro de esta línea de investigación, una detención transitoria con pretensiones reflexivas...en definitiva, una experiencia con la que confiamos haber contribuido en mayor o menor medida, de las siguientes formas:

- Reforzando muchos de los datos documentales disponibles bibliográficamente, al tiempo que haciendo manifiestas nuestras discrepancias con algunas de las teorías formuladas y denotando las contradicciones interestudios que hemos podido detectar

- Aportando, al menos de forma modesta, no sólo nuevos descubrimientos empíricos, sino también, nuevas y particulares formas de pensar en los ya conocidos...una frase que inauguró el prólogo de este trabajo con un sentido de propósito personal y con la que ahora clausuramos temporalmente el presente periplo investigador...pero en este caso habiendo adquirido ya, matices de aforismo propio...

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- 📖 Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson SP, Halkjaer-Kristensen J, Dyhre-Poulsen P. Inhibition during maximal eccentric and concentric quadriceps contraction: effects of resistance training. *J Appl Physiol.* 2000; 89(6): 2249-57.
- 📖 Abbas AK, Lichtman A H, Peber J. *Inmunología Celular y Molecular.* 5° ed. Madrid: Elsevier; 2008.
- 📖 Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Brugaletta S, Liuzzo G, Biasucci LM. C-reactive protein and other inflammatory biomarkers as predictors of outcome following acute coronary syndromes. *Semin Vasc Med.* 2003; 3(4): 375-84.
- 📖 Adamu B, Sani MU, Abdu A. Physical exercise and health: a review. *Niger J Med.* 2006; 15(3): 190-6.
- 📖 Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med.* 1992a; 175: 323-9.
- 📖 Aderka D, Engelmann H, Shemer-Avni Y, Hornik V, Galil A, Sarov B, *et al.* Variation in serum levels of the soluble TNF receptors among healthy individuals. *Lymphokine Cytokine Res.* 1992b; 11: 157-9.
- 📖 Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, *et al.* Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000; 21(3): 383-421.
- 📖 Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, *et al.* An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med.* 2009; 360(23): 2426-37.

- 🏠 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et-al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-5.
- 🏠 Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: posible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46(5): 860-7.
- 🏠 Alonso J, Vargas MC, Molina A. Ayudas Ergogénicas. Sevilla: Ed. Junta de Andalucía. Consejería de Turismo, Comercio y Deporte; 2006.
- 🏠 Álvarez Antón M, Fernandez-Novoa L, Díaz J, Sempere J, Cacabelos R. Anapsos (Polypodium Leucotomos extract): neuroinmunotrophic treatments disease and neurodegenerative disorders. *CNS Drug Rev.* 1997; 3(2):181-206.
- 🏠 Alvero JR, Cabañas MD, Herrero A, Martínez L, Moreno C, Porta J, *et al.* Protocolo de valoración de la composición corporal para el Reconocimiento médico-deportivo. Documento de consenso del Grupo español de cineantropometría de la federación española de medicina del deporte. *Arch Med Dep.* 2009; 131: 166-79.
- 🏠 Alvero JR, Giner AL, Alacid CF, Rosety-Rodríguez MA, Ordóñez MFJ. Somatotipo, masa grasa y muscular del escalador deportivo Español de elite. *Int J Morphol.* 2011; 29(4): 1223-30.
- 🏠 American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia: Lea and Fibiger; 2000.

- 📖 American College of Sports Medicine. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 1990; 22(2): 265-74.
- 📖 American Heart Association: Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level. *Circulation* 2003; 107(4): 645-51.
- 📖 Anaya JM. Descripción molecular del TNF- α . *Reumatología* 2003; 19(2): 112-20.
- 📖 Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83(1): 356-62.
- 📖 Aral Y, Saul P, Albrecht P. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol.* 1989; 256(1 Pt 2): H132-41.
- 📖 Aranceta J, Foz M, Jover E, Montilla T, Millan J, Monereo S, *et al.* Documento de consenso: Obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2003; 15(5): 196-233.
- 📖 Aranceta J, Pérez C, Foz M, Mantilla T, Serra L, Moreno B, *et al.* Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase II. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. *Estudio DORICA Med Clin (Barc).* 2004; 123(18): 686-91.
- 📖 Aranceta J, Perez-Rodrigo C, Serra-Majen L, Bellido D, de la Torre ML, Formiguera X, *et al.* Prevention of overweight and obesity: a Spanish approach. *Public Health Nutr.* 2007; 10(10A): 1187-93.
- 📖 Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002; 13(4-5): 323-40.
- 📖 Armstrong RB, Warren GL, Warren JA. Mechanism of exercise induced muscle fibre injury. *Sports Med.* 1991; 12(3): 184-207.

- 🏠 Armstrong RB. Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Med Sci Sports Exerc.* 1984; 16(6): 529-38.
- 🏠 Arnaout MA. Structure and function of the leukocyte adhesion molecules CD11/CD18. *Blood.* 1990; 75(5): 1037-50.
- 🏠 Arós F, Boraita A, Alegría E, Alonso AM, Bardají A, Lamiel R, *et al.* Guías de práctica clínica de la Sociedad española de Cardiología en Pruebas de esfuerzo. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53: 1063-94.
- 🏠 Asifa GZ, Liaquat A, Murtaza I, Kazmi SA, Javed Q. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter region polymorphism and the risk of coronary heart disease. *ScientificWorldJournal* 2013:203492.
- 🏠 Asmussen E, Bonde-Peterson F. Storage of elastic energy in skeletal muscles in man. *Acta Physiol Scand.* 1974; 91(3): 385-92.
- 🏠 Autenrieth C, Schneider A, Döring A, Meisinger C, Herder C, Koenig W, *et al.* Association between different domains of physical activity and markers of inflammation. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(9): 1706-13.
- 🏠 Ballester M. Antioxidantes, radicales libres y salud. Un enfoque químico-orgánico-físico. *Med Clin (Barc).* 1996; 107(13): 509-15.
- 🏠 Barbieri M, Ferrucci L, Ragno E, Corsi A, Bandinelli S, Bonafe M, *et al.* Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 284(3): E481-7.
- 🏠 Barbosa T, Magalhaes P, Lopes V, Neuparth M, Duarte J. Comparacao da variacao da actividade neuromuscular, da creatina quinase e da forza isométrica máxima voluntaria entr dois protocolos exhaustivos e inhabitúales. *Revista Portuguesa de Ciencias do Desporto* 2003; 3(1): 7-15.

- 📖 Barnett AH. The importance of treating cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2008; 5(1): 9-14.
- 📖 Bassey EJ, Fiatarone MA, Opneill EF, Kelly M, Evans WJ, Lipsitz LA. Leg extensor power and functional performance in very old men and women. *Clin Sci.* 1992; 82(3): 321-27.
- 📖 Bauersachs J, Schäfer A. Endothelial dysfunction in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Vasc Pharmacol.* 2004; 2(2): 115-24.
- 📖 Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, *et al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998; 147(8): 755–63.
- 📖 Beard CM, Barnard J, Robbins D, Ordovas JM, Shaefer EJ. Effects of diet and exercise on qualitative and quantitative measures of LDL and its susceptibility to oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16(2): 201-7.
- 📖 Beaton LJ, Tarnopolsky MA, and Phillips SM. Contraction-induced muscle damage in humans following calcium channel blocker administration. *J Physiol.* 2002; 544(Pt 3): 849-59.
- 📖 Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta.* 2010;411(11-12):785-93.
- 📖 Benach J, Gimeno D, Benavides FG, Martínez JM, Torné Mdel M. Types of employment and health in the European Union: changes from 1995 to 2000. *Eur J Public Health.* 2004;14(3): 314-21.
- 📖 Benjafield AV, Wang XL, Morris BJ. Tumor necrosis factor receptor 2 gene (TNFRSF1B) in genetic basis of coronary artery disease. *J Mol Med.* 2001; 79(2-3): 109–15.

- 🏠 Berg AH, Scherer PE. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2005; 96(9): 939-49.
- 🏠 Bergström G, Behre CJ, Schmidt C. Moderate Intensities of Leisure-Time Physical Activity Are Associated With Lower Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Healthy Middle-Aged Men. *Angiology* 2012; 63(6): 412-5.
- 🏠 Bernd A, Ramirez-Bosca A, Huber H, Diaz Alperi J, Thaci D, Sewell A, *et al.* In vitro studies on the immunomodulating effects of polypodium *Leucotomos* extract on human leukocyte fractions. *Arzneimittelforschung* 1995; 45(8): 901-4.
- 🏠 Bernstein SM, Morabia A, Sloutskis D. Definition and prevalence of sedentarism on an urban population. *Am J Public Health* 1999; 89(6): 862-7.
- 🏠 Berthoud HE. Neural systems controlling food intake and energy balance in the modern world. *Curr Opin Nutr Netab Care.* 2003; 61(6): 615-20.
- 🏠 Best LG, Zhang Y, Lee ET, Yeh JL, Cowan L, Palmieri V, *et al.* C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study. *Circulation* 2005; 112(9): 1289-95.
- 🏠 Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA. Interleukin-1 induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med.* 1984; 160(2): 618-23.
- 🏠 Biasucci LM, Bitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, *et al.* Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94(5): 874-7.
- 🏠 Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi AG, Ginnetti F, *et al.* Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999; 99(16): 2079-84.

- 📖 Billman GE. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *J Appl Physiol.* 2002; 92(2): 446-54.
- 📖 Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297(4): H1171-93.
- 📖 Bing-Biehl C, Biehl da Silva C. Comparación entre el segmento de hombres de la tercera edad sedentarios y practicantes de ejercicios físicos regulares a lo largo de la vida. *Apunts. Medicina de l'Esport* 1991; 18 (110): 261-9.
- 📖 Bjork L, Jenkins NT, Witkowski S, Hagberg JM. Nitro-oxidative stress biomarkers in active and inactive men. *Int J Sports Med.* 2012; 33(4):279-84.
- 📖 Blain H, Vuillemin A, Blain A, Jeandel C. Les effets preventifs de l'activite physique chez les personnes agees. *Presse Med.* 2000; 29(22): 1240-8.
- 📖 Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33(6 Suppl): S379-99.
- 📖 Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; 262(17): 2395-401.
- 📖 Blair SN, LaMonte MJ, Nichaman MZ. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(5): S913-20.
- 📖 Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med.* 2002; 252(4): 283-94.
- 📖 Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, *et al.* Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104(12): 1336-42.

- 📖 Blohm D, Ploch T, Apelt S. Efficacy of exercise therapy to reduce cardiometabolic risk factors in overweight and obese children and adolescents: a systematic review. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012; 137(50): 2631-6.
- 📖 Bo M, Raspo S, Morra F, Isaia G, Cassader M, Fabris F, *et al.* Body fat and C-reactive protein levels in healthy non-obese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004; 14(2): 66-72.
- 📖 Boekholdt SM, Stroes ES. The interleukin-6 pathway and atherosclerosis. *Lancet* 2012; 379(9822): 1176-8.
- 📖 Boffa GM, Zaninotto M, Sartor R, Mion M, Berton A, Pasqualetto C, *et al.* Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2009;10(10):758-64.
- 📖 Bohannon RW. Dynamometer measurements of hand-grip strength predict multiple outcomes. *Percept Mot Skills.* 2001; 93(2): 323-8.
- 📖 Bonifazi M, Bela E, Lupo C, Martelli G, Zhu B, Carli G. Influence of training on the response to exercise of adrenocorticotropin and growth hormone plasma concentrations in human swimmers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998; 78(5): 394-7.
- 📖 Boodle LA. 1916. A method of macerating fibres. *Bull. Miscel. Inform.* 5:108-110.
- 📖 Booth FW, Laye MJ, Roberts MD. Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. *J Appl Physiol.* 2011; 111(5): 1497-504.
- 📖 Booth M. Assessment of physical activity: an international perspective. *Res Q Exerc Sport.* 2000; 71(2 Suppl): S114-20.

- 📖 Boraita A, Lamiel R, Heras ME. Actividad deportiva en el paciente cardiópata. En: Maroto JM, De Pablo C. Rehabilitación cardiovascular. Madrid: Médica Panamericana; 2011. p.429-61.
- 📖 Bosco C. La fuerza muscular. Aspectos metodológicos. Barcelona: INDE; 2000.
- 📖 Bosco C. La preparación física en el voleibol y el desarrollo de la fuerza en los deportes explosivo balísticos. Roma: Società Atampa Sportiva; 1985.
- 📖 Bosco C. La valoración de la fuerza con el Test de Bosco. Barcelona: Paidotribo; 1979.
- 📖 Bottinelli R, Westerblad H. Reactive oxygen and nitrogen species in skeletal muscle: acute and long-term effects. *Journal Physiol.* 2011; 589(9):2117–8.
- 📖 Bouchard C, Shepard R. Physical activity, fitness and health: the model and key concepts. In: Bouchard C, Shepard R, Stephens T editors. Physical activity, fitness and health. Champaign: Human Kinetics; 1993. p.11-24.
- 📖 Bovens AM, Van Baak MA, Vrencken JG, Wijnen JA, Saris WH, Verstappen FT. Physical activity, fitness, and selected risk factors for CHD in active men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25(5): 572-6.
- 📖 Branaccio P, Limongelli F, Maffulli N. Monitoring of serum enzymes in sport. *Br J Sports Med.* 2006; 40(2): 541-4.
- 📖 Brancaccio P, Maffulli N, Buonauro R, Limongelli FM. Serum enzyme monitoring in sports medicine. *Clin Sports Med.* 2008; 27(1): 1-18.
- 📖 Brend A, Ramirez-Bosca A, Huber H, Diaz Alperi J, Thaci D, Sewell A, *et al.* In vitro studies on the immunomodulating effects of Polypodium Leucotomos extract on human leukocyte fractions. *Arzneimittelforschung.* 1995; 45(8): 901-4.

- 📖 Brewer VB, Meyer M, Keele S, Upton SJ, Hagan RD. Role of exercise in prevention of involuntional bone loss. *Med Sci Sports Exerc* 1983; 15(6): 445-9.
- 📖 Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. 2006; 92(12): 1752-9.
- 📖 Brotons C, Cascant P, Ribera A, Moral I, Permanyer G. Utilidad de la medición del riesgo coronario a partir de la ecuación del estudio de Framingham: estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121(9): 327-30.
- 📖 Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54(3): 316-22.
- 📖 Brown WJ. Physical activity and health: updating the evidence 2000-2003. *J Sci Med Sport*. 2004; 7(1 Suppl): 1-5.
- 📖 Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Hjelmberg JB, Pedersen B, Jeune B. Elevated levels of tumor necrosis factor α and mortality in centenarians *Am J Med*. 2003a; 115(4): 278-83.
- 📖 Bruunsgaard H, Bjerregaard E, Schroll M, Pedersen BK. Muscle strength following resistance training is inversely correlated with baseline levels of soluble tumor necrosis Factor receptors in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(2): 237-41.
- 📖 Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, MacLean DA, Pedersen BK. Exercise-induced increase in interleukin-6 is related to muscle damage. *J Physiol*. 1997; 499(Pt 3): 833-41.
- 📖 Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen AN, Schroll M, Jorgensen T, Pedersen BK. Predicting death from TNF- α and IL-6 in 80-year-old people *Clin Exp Immunol*. 2003b; 132(1): 24-31.

- 📖 Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol. Allergy Clin North Am.* 2003c; 23(1): 15-39.
- 📖 Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol.* 2005; 78(4): 819-35.
- 📖 Buitrago F, Cañón L, Díaz N, Cruces E, Bravo B, Pérez I. Comparación entre la tabla del SCORE y la función Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular en una población urbana seguida durante 10 años. *Med Clin (Barc).* 2006; 127(10): 368-73.
- 📖 Bujak M, Frangogiannis NG. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2009; 57(3): 165-76.
- 📖 Bujak M, Frangogiannis NG. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2009;57(3):165-76.
- 📖 Bullard B, Sainsbury G, Miller N. Digestion of proteins associated with the Z-disc by calpain. *J Muscle Res Cell Motil.* 1990; 11(3): 271-9.
- 📖 Bulló M. La leptina en la regulación del balance energético. *Nutr Hosp.* 2002; 17 Suppl 1: 42-8.
- 📖 Byrne C, Twist C, Eston R. Neuromuscular function after exercise-induced muscle damage: theoretical and applied implications. *Sports Med.* 2004; 34(1): 49-69.
- 📖 Cabral de Oliveira AC, Pérez AC. Dolor muscular tardío. Un análisis de los procesos autogénico, fagocítico y regenerativo de la lesión. *Arch Med Dep.* 2002; 19(87): 55-62.
- 📖 Cabrera de León A, Rodríguez-Pérez MC, Rodríguez-Benjumbeda LM, Anía-Lafuente B, Brito-Díaz B, Muros de Fuentes M, *et al.* Sedentary life style: physical activity duration versus percentage of energy expenditure. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 244-50.

- 🏠 Cáceres A. Plantas de Uso Medicinal en Guatemala. Guatemala: Ed. Universitaria, Universidad de San Carlos; 1996. P. 105-7.
- 🏠 Calle MC, Fernandez ML. Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutr Res Pract.* 2010; 4(4): 259-69.
- 🏠 Cannon J, Orencole S, Fielding R, Meydani M, Meydani S, Fiatarone M, *et al.* Acute phase response in exercise: interaction of age and vitamin E on neutrophils and muscle enzyme release. *Am J Physiol.* 1990; 259: R1214-R9.
- 🏠 Cannon JG, Fiatarone MA, Fielding RA, and Evans WJ. Aging and stress-induced changes in complement activation and neutrophil mobilization. *J Appl Physiol.* 1994; 76(6): 2616-20.
- 🏠 Cannon JG, St Pierre BA. Cytokines in exertion-induced skeletal muscle injury. *Mol Cell Biochem.* 1998; 179(1-2): 159-67.
- 🏠 Cappella Perez MC, Castells RA. Double-blind study using “Polypodium Leucotomos” in the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 1981; 72(9-10): 487-94.
- 🏠 Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, Guralnik JM, Volpato S, Fried LP. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women *J. Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5): 2019-25.
- 🏠 Carbayo JA, Simarro M, Artigao LM, División JA, Caldevilla D, Ponce I, *et al.* Relación entre el proceso inflamatorio y la mortalidad de origen cardiovascular y por todas las causas en un estudio de cohortes prospectivo de base poblacional. *Clin Invest Arterioscl.*; 2013. [Acceso 24 de Marzo de 2013] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2013.01.002>
- 🏠 Carbayo JA. Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. ¿Pueden influir en la clasificación del riesgo cardiovascular? *Clin Invest Arterioscl.* 2012; 24(2): 57-70.

- 📖 Carrasco F, Reyes E, Rimler O, Rios F. Exactitud del índice de masa corporal en la predicción de la adiposidad medida por impedanciometría bioeléctrica. Arch Latinoam Nutr. 2004; 54(3): 280-6.
- 📖 Carreño JA, López JA. Efectos del ejercicio excéntrico sobre la estructura muscular: mecanismos lesionales. Selección 2002; 11(2): 63-72.
- 📖 Carter J. Body composition of Montreal Olympic athletes. In: Carter J (ed). Physical structure of Olympic athletes Part I The Montreal Olympic Games Anthropological Project. Basel, Switzerland: Karger; 1982. p.107-16.
- 📖 Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise and physical fitness, definitions and distinctions por health- Related research. Public Health Reports. 1985; 100(2): 126-31.
- 📖 Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, Martins MA, Dias PM, Silva PM, Cordeiro RS. These findings suggest that, in rats, PAF can induce release of platelets by a spleen-dependent Platelet mobilization induced by PAF and its role in the thrombocytosis triggered by adrenaline in rats. Thromb Haemost. 1989; 62(4): 1107-11.
- 📖 Cavagna GA. Storage and utilization of elastic energy in skeletal muscle. Exerc Sport Sci Rev. 1977; 5: 89-129.
- 📖 Cawthorn WP, Sethi J K. TNF-alpha and adipocyte biology. FEBS Lett. 2008; 582(1): 117-31.
- 📖 Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, *et al.* Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. Circulation 2003; 108(19): 2317-22.
- 📖 Chae CU, Lee RT, Fufai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. Hypertension 2001; 38(3): 399-403.

- 🏠 Chan MH, Carey AL, Watt MJ, Febbraio MA. Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287(2): R322-7.
- 🏠 Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(2):160-6.
- 🏠 Child RB, Saxton JM, Donnelly AE. Comparison of eccentric knee extensor muscle actions at two muscle lengths on indices of damage and angle-specific force production in humans. *J Sports Sci*. 1998;16(4): 301-8.
- 🏠 Choy E. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004; 30(2): 405-15.
- 🏠 Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, Rifai N, Stampfer M, Rimm EB. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis*. 2001; 157(2): 495–503.
- 🏠 Chuang SY, Hsu PF, Chang HY, Bai CH, Yeh WT, Pan HW. C-reactive protein predicts systolic blood pressure and pulse pressure but not diastolic blood pressure: the Cardiovascular Disease Risk Factors Two-Township Study. *Am J Hypertens*. 2013;26(5):657-64.
- 🏠 Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep*. 2006; 58 Suppl: 81-8.
- 🏠 Clark BC, Manini TM. Sarcopenia \neq dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63(8): 829–34.
- 🏠 Clarkson PM, Hubal MJ. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002; 81(11 Suppl): S52-69.

- 📖 Clarkson PM, Nosaka K, Braun B. Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24(5): 512–20.
- 📖 Clow A, Hucklebridge F. The impact of psychological stress on immune function in the athletic population. *Exerc Immunol Rev.* 2001; 7: 5-17.
- 📖 Colaboradores de Wikipedia. Redefinición de planeta de 2006 [Internet]. Wikipedia, La enciclopedia libre; 2010 ene 6, 11:34 UTC [acceso 7 enero de 2013]. Disponible en:
http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Redefinici%C3%B3n_de_planeta_de_2006&oldid=32754396.
- 📖 Cole CR, Blackstone EH, Pahlkow FJ. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999; 341(18): 1352-7.
- 📖 Coma-Canella I, García-Velloso MJ, Macías A, Villar L, Cosín-Sales J, Martí-Climent JM, *et al.* Disminución de la reserva de flujo coronario en pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56(4): 354-40.
- 📖 Coma-Canella I, Macías A, Varo N, Sánchez Ibarrola A. Neurohormones and cytokines in heart failure. Correlation with coronary flow reserve. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58(11): 1273-7.
- 📖 Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gené-Badía J, *et al.* Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España utilizando distintas funciones. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(7): 693-702.
- 📖 Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24(11): 987-1003.
- 📖 Consejo de Europa: Eurofit para adultos. Consejo Superior de Deportes y Consejo de Europa. Madrid; 1998.

- 📖 Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001; 60(3): 349-56.
- 📖 Corbin CB, Pangrazi RP, Franks BD. Definitions: Health, Fitness, and Physical Activity. *President's Council on Physical Fitness and Sports: Research Digest.* 2000; 3(9): 1-8.
- 📖 Córdova A, Álvarez de Mon M, Prieto A. Proceso inflamatorio y mediadores. En: Córdova A, Álvarez M. *Inmunidad en el deporte.* Madrid: Gymnos; 2001a. p.69-105.
- 📖 Córdova A, Álvarez de Mon M. El sistema inmune I: conceptos generales, adaptación al ejercicio físico e implicaciones clínicas. *Arch Med Dep.* 1999; 69: 55-63.
- 📖 Córdova A, Drobic F, González de Suso JM, Álvarez de Mon M. Disminución de rendimiento deportivo: estrés, daño muscular y síndromes asociados a la fatiga inducidos por el deporte. *Medicine* 2002; 86: 4569-76.
- 📖 Córdova A, García de Tema J, Prieto C, Elósegui L. Marcadores de daño muscular asociado al ejercicio. En: Córdova A, Álvarez M. *Inmunidad en el deporte.* Madrid: Editorial Gymnos; 2001b. p.141-56.
- 📖 Córdova A, Martín JF, Reyes E, Álvarez-Mon M. Protection against muscle damage in competitive sports players: the effect of the immunomodulator AM3. *J Sports Sci.* 2004; 22(9): 827-33.
- 📖 Córdova A, Monserrat J, Villa G, Reyes E, Álvarez-Mon M. Effects AM3 (immunoforon) on increased serum levels of interleukin 6 and tumour necrosis factor receptors I and II in cyclist. *J Sports Sci.* 2006; 24(6): 411-9.
- 📖 Córdova A. Adaptaciones inmunológicas. En: Jiménez F, Terrados N, Villa G, Manonelles P. *Medicina y fisiología del ciclismo. Tomo I.* Barcelona: Nexus Medica; 2009.

- 📖 Córdova A. Compendio de Fisiología para Ciencias de la Salud. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1994.
- 📖 Córdova A. Fisiología Dinámica. Barcelona: Masson; 2003.
- 📖 Córdova A. Los inmunomoduladores frente a la inflamación y daño muscular originados por el ejercicio. *Apunts Med Esport*. 2010; 45(168): 265-70.
- 📖 Córdova, Prieto C, García de Tema J. Eje neuro-endocrino-inmunológico. En: Córdova A, Álvarez M. *Inmunidad en el deporte*. Madrid: Gymnos; 2001c. p.57-68.
- 📖 Costa M, López E. *Salud Comunitaria*. Barcelona: Martínez de Roca; 1986.
- 📖 Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, *et al*. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(8): 1381-95.
- 📖 Crepaldi G, Maggi S. El síndrome metabólico: contexto histórico. *Diabetes Voice* 2006; 51: 8-10.
- 📖 Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, *et al*; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39(4): 412-23.
- 📖 Cuddy LK, Gordon AC, Black SA, Jaworski E, Ferguson SS, Rylett RJ. Peroxynitrite Donor SIN-1 Alters High-Affinity Choline Transporter Activity by Modifying Its Intracellular Trafficking. *J Neurosci*. 2012; 32(16): 5573-84.
- 📖 Cuesta MJ, Ramos R, Fernández E, Hernández L. Apéndice 1: Valores de referencia. En: Julián A coord. *Manual de protocolos de actuación en urgencias*. 3ªed. Hospital Virgen de la Salud-Complejo Hospitalario Toledo en colaboración con Bayer Healthcare; 2010. p.1463-73.

- 📖 Cullen MJ, Appleyard ST, Bindoff L. Morphologic aspects of muscle breakdown and lysosomal activation. *Ann NY Acad Sci.* 1979; 317: 440-64.
- 📖 Cullen MJ, Fulthorpe JJ. Phagocytosis of the A-band following Z line and I band loss. Its significance in skeletal muscle breakdown. *Pathology* 1982; 138(2): 129-43.
- 📖 Cushman M. Leukocyte count in vascular risk prediction. *Arch Intern Med.* 2005; 165(5): 487-8.
- 📖 D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, *et al.* Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. *Am Heart J.* 2000; 139(2 Pt 1): 272-81. Erratum in: *Am Heart J* 2002; 143(1): 21.
- 📖 D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, *et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(6): 743-53.
- 📖 Dahlman I, Forsgren M, Sjogren A, Nordstrom EA, Kaaman M, Naslund E, *et al.* Downregulation of electron transport chain genes in visceral adipose tissue in type 2 diabetes independent of obesity and possibly involving tumor necrosis factor-alpha. *Diabetes* 2006; 55(6): 1792-9.
- 📖 Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(18): 1477-82.
- 📖 Daskalopoulou SS, Atrios VG, Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Mikhailidis DP. Definitions of metabolic syndrome: Where are we now? *Curr Vasc Pharmacol.* 2006; 4(3): 185-97.
- 📖 Daugherty A, Webb NR, Rateri DL, King VL. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokine regulation of macrophage functions in atherogenesis. *J Lipid Res.* 2005; 46(9): 1812-22.

- 📖 Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951; 41(3): 299-81.
- 📖 Dawson EA, Shave R, George K, Whyte G, Ball D, Gaze D, *et al.* Cardiac drift during prolonged exercise with echocardiographic evidence of reduced diastolic function of the heart. *Eur J Appl Physiol*. 2005; 94(3): 305-9.
- 📖 De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in Clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003; 24(17): 1601-10.
- 📖 De Pablo R, Monserrat J, Prieto A, Reyes E, Álvarez M, Sánchez M. Balance entre citocinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos. *Med Intensiva*. 2005; 29(3): 151-8.
- 📖 De Teresa C, Alcaide A, J, Fresno M. Cycling performance and risk due to prolonged exercise training. Effects of Phlebodium Decumanum (BK-4). En prensa 2003.
- 📖 De Teresa C, Alvero JR, Padial P. Ejercicio físico como hábito de vida saludable. En: Salvador-Carulla L, Cano A, Cabo-Soler FR. Longevidad. Tratado integral sobre salud en la segunda mitad de la vida. Madrid: Médica Panamericana; 2004a. p.550-64.
- 📖 De Teresa C, Esparza F. Efectos del sedentarismo. En: Salvador-Carulla L, Cano A, Cabo-Soler FR. Longevidad. Tratado integral sobre salud en la segunda mitad de la vida. Madrid: Médica Panamericana; 2004b. p.564-66.
- 📖 De Teresa C, Vargas MC, Adamuz C. Corazón y ejercicio físico. *Medicine* 2005a; 9(44): 2895-9.

- 📖 De Teresa C, Vargas MC. Ejercicio. En: Moreno B, Monereo S, Álvarez J. La obesidad en el tercer milenio. Madrid: Panamericana; 2005b. p.237-44.
- 📖 De Winter RJ, Fischer J, Bholasingh R, van Straalen JP, de Jong T, Tijssen JG, *et al.* C-Reactive protein and cardiac troponin T in risk stratification: differences in optimal timing of tests early after the onset of chest pain. *Clin Chem.* 2000; 46(10): 1597-603.
- 📖 De Winther MP, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(5): 904-14.
- 📖 Del Pino Gamboa J, De Sambricio Guiu F. Polypodium Leucotomos placebo in 37 psoriasis patients. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1982; 10(3): 203-8.
- 📖 Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, *et al.* Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(5): 769-74.
- 📖 Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group. *Control Clin Trials.* 1998; 19(1): 61-109.
- 📖 Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103(16): 2055-59.
- 📖 Devlin CM, Kuriakose G, Hirsch E, Tabas I. Genetic alterations of IL-1 receptor antagonist in mice affect plasma cholesterol level and foam cell lesion size. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(9): 6280-5.
- 📖 Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150 (5 Pt 1): 1453-5.

- 📖 Diaz A, Bourassa MG, Guertin M, Tardif J. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005; 26(10): 967-74.
- 📖 Díaz-Castro J, Guisado R, Kajarabille N, García C, Guisado IM, De Teresa C, *et al*. Phlebodium Decumanum is a natural supplement that ameliorates the oxidative stress and inflammatory signalling induced by strenuous exercise in adult humans. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(8): 3119-28.
- 📖 Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma and red cells in dehydration. *J Appl Physiol*. 1974;37(2): 247-8.
- 📖 Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol*. 1978; 45(6): 927-32.
- 📖 Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med*. 1993; 328(10): 744.
- 📖 Dinarello CA. Biological basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87(6): 2095-147.
- 📖 Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the Interleukin-1 Family. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 519-50.
- 📖 Doll S, Paccaud F, Bovet P, Burnier M, Wietlisbach V. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int J Obes*. 2002; 26(1): 48-57.
- 📖 Domínguez-Berjón F, Borrell C, Nebot M, Plasència A. Physical activity assessment in population surveys: can it really be simplified? *Int J Epidemiol*. 1999; 28(1): 53-7.

- 📖 Doss WS, Karpovich PV. A comparison of concentric, eccentric, and isometric strength of elbow flexors. *J Appl Physiol* 1965; 20: 351-3.
- 📖 Dowling P, Cook S. Immune events in demyelinating disease. In: Wolfgang F, Ellison GW, Stevens JG, Andrew JM. *Multiple sclerosis*. New York: Academic Press Inc; 1972. p.269-77.
- 📖 Dresing TJ, Blackstone EH, Pashkow FJ. Usefulness of impaired chronotropic response to exercise as a predictor of mortality, independent of the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 86(6): 602-9.
- 📖 Dunstan DW, Barr EL, Healy GN, Salmon J, Shaw JE, Balkau B, *et al.* Television viewing time and mortality: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2010; 121(3): 384–91.
- 📖 Durnin J, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974; 32(1): 77-97.
- 📖 Duvigneaud N, Matton L, Wijndaele K, Deriemaeker P, Lefevre J, Philippaerts R, *et al.* Relationship of obesity with physical activity, aerobic fitness and muscle strength in Flemish adults. *J Sports Med Phys Fitness.* 2008; 48(2): 201-10.
- 📖 Dvorak RV, Tchernof A, Starling RD, Ades PA, DiPietro L, Poehlman ET. Respiratory fitness, free living physical activity, and cardiovascular disease risk in older individuals: a doubly labeled water study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(3): 957-63.
- 📖 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468): 1415-28.
- 📖 Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res.* 2009; 58(11): 727-36.

- 📖 Edman KA, Elzinga G, Noble MI. Residual force enhancement after stretch of contracting from single muscle fibers. *J Gen Physiol.* 1982; 80(5): 769-84.
- 📖 Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Lindahl B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clin Chem.* 2009; 55(1): 85-92.
- 📖 Eguchi T, Maruyama T, Ohno Y, Morii T, Hirose H, Takenaka T, et al. Disturbed tumor necrosis factor system is linked with lower eGFR and chronic inflammation in hypertension. *Int J Biol Markers.* 2013 Oct 24:0. doi: 10.5301/jbm.5000045. [Epub ahead of print]
- 📖 Eichacker PQ, Parent C, Kalil A, Esposito C, Cui X, Banks SM, et al. Risk and the efficacy of antiinflammatory agents: retrospective and confirmatory studies of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(9): 1197-205.
- 📖 Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Rundek T, Thomas J, Chen H, et al. Tumor necrosis factor receptor levels are associated with carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2002; 33(1): 31-8.
- 📖 Elosua R, Bartali B, Ordovas JM, Corsi AM, Lauretani F, Ferrucci L. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005a; 60(6): 760-7.
- 📖 Elosua R. Actividad física. Un eficiente y olvidado elemento de la prevención cardiovascular, desde la infancia hasta la vejez. *Rev Esp Cardiol.* 2005b; 58(8): 887-90.
- 📖 El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed Ali Z. Aggregation and activation of blood platelets in exercise and training. *Sports Med.* 2005; 35(1): 11-22.
- 📖 Engström G, Melander O, Hedblad B. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009; 2(3): 217-22.

- 📖 Enoka RM. Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. *J Appl Physiol* 1996; 81(6): 2339-46.
- 📖 Escobar-Morreale H, Botella-Carretero JJ, Villuendas G, Sancho J, San Millán JL. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2); 806-11.
- 📖 Espersen GT, Elbaek A, Ernst E, Toft E, Kaalund S, Jersild C, *et al.* Effect of physical exercise on cytokines and lymphocyte subpopulations in human peripheral blood. *APMIS.*1990; 98(5): 395-400.
- 📖 Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, *et al.* Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292(12): 1440-6.
- 📖 Espósito K, Pontillo A, Ciotola M, Di Palo C, Grella E, Nicoletti G, *et al.* Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(8): 3864-6.
- 📖 Esteban E, Guisado R, De Teresa C, Alejo JL, Vargas MC, García C. Aporte de Phlebodium Decumanum y acondicionamiento físico-salud para incremento de fuerza-potencia de miembro inferior: estrategias preventivas. *Revista Científica de Medicina del Deporte* 2005; 2: 3-10.
- 📖 Esteller A. Biología de la pared vascular y síndrome metabólico. *Nutr Hosp.* 2005; 20(1): 5-17.
- 📖 Esteve E, Castro A, López-Bemejo A, Ricart W, Fernandez-Real JM. Divergent relationships among soluble TNF-alpha receptor 1 and 2, insulin resistance and endothelial function. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1460-1.

- 📖 Evans WJ, Campbell W. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr* 1993; 123(2 Suppl): 465-8.
- 📖 Fainboin L, Geffner J. *Introducción a la Inmunología Humana*. 5° ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2008.
- 📖 Fallon KE, Fallon SK, Boston T. The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br J Sports Med*. 2001; 35(3): 170-3.
- 📖 Falone S, Mirabilio A, Pennelli A, Cacchio M, Di Baldassarre A, Gallina S, *et al*. Differential impact of acute bout of exercise on redox- and oxidative damage-related profiles between untrained subjects and amateur runners. *Physiol Res*. 2010; 59(6): 953-61.
- 📖 Fang ZY, Marwick TH. Vascular dysfunction and heart failure: epiphenomenon or etiologic agent? *Am Heart J*. 2002; 143(3):383-90.
- 📖 Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J*. 2002; 16(11): 1335-47.
- 📖 Fernandez-Real JM, Broch M, Ricart W, Casamitjana R, Gutierrez C, Vendrell J, *et al*. Plasma Levels of the Soluble Fraction of Tumor Necrosis Factor Receptor 2 and Insulin Resistance. *Diabetes* 1998; 47(11): 1757-62.
- 📖 Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Gutiérrez C, Casamitjana R, Pugeat M. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2000; 49(3): 517-20.
- 📖 Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W, Casamitjana R, Vendrell J, Fernández-Castañer M, *et al*. The TNF- α Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat and increased serum leptin levels. *Diabetes* 1997; 46(9): 1468-72.

- 🏠 Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, Castineira MJ, Vendrell J, Richart C. Plasma levels of the soluble fraction of TNF α receptors 1 and 2 are independent determinants of total and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis*. 1999; 146(2): 321–7.
- 🏠 Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003; 24(3): 278-301.
- 🏠 Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutiérrez C, Broch M, Vendrell J, *et al*. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin endocrinol Metab*. 2001; 86(3): 1154-9.
- 🏠 Fernández-Real JM. Inflamación y obesidad. *Rev Esp Obes*. 2004; Supl 1: 78-85.
- 🏠 Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, *et al*. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005; 105(6):2294-9.
- 🏠 Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, *et al*. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50(12): 1947-54.
- 🏠 Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102(1): 42-7.
- 🏠 Fielding R, Manfredi T, Ding W, Fiatarone M, Evans W, Cannon J. Acute phase response in exercise III. Neutrophil and IL-beta accumulation in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1993; 265(1 Pt 2): R166-72.
- 🏠 Fink MP. The prevention and treatment of sepsis: is interleukin-6 a drug target or a drug? *Crit Care Med*. 2006; 34(3): 919-21.

- 📖 Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et-al. National, regional and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377(9765): 557-67.
- 📖 Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports*. 2007; 17(5): 580-7.
- 📖 Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exercise Immunol Rev*. 2006; 12: 6–33.
- 📖 Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med*. 2009; 8:1.
- 📖 Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(5): 476-85.
- 📖 Fleg JL, Lakkata EG. Role of muscle loss in the age-associated reduction VO₂máx. *J Appl Physiol*. 1988; 65(3): 1147-51.
- 📖 Fleg JL. Physical activity as anti-inflammatory therapy for cardiovascular disease. *Prev Cardiol*. 2005; 8(1): 8-10.
- 📖 Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1995; 91(2): 580-615.
- 📖 Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology*. 2002;13(5): 561–8.
- 📖 Fournier M. Is limb immobilization a model of disuse? *Exp Neurol*. 1983; 80(1): 147-56.

- 🏠 Fragoso-Lona JM, Ramírez-Bello J, Cruz-Robles D, Pérez-Méndez O, de la Peña A, Vargas-Alarcón G. Pro-inflammatory and anti-inflammatory markers in coronary artery disease and acute ischemic coronary syndrome. *Arch Cardiol Mex.* 2009; 79(1): 54-62.
- 🏠 Franquelo M, Serrano S, Moya P, Buendía J, Sánchez M, Solera M, *et al.* Asociación entre distintas medidas de Composición Corporal y Factores de Riesgo Cardiovascular en población adulta. *Rev Clin Med Fam.* 2008; 2(4): 149-55.
- 🏠 Freyssin C, Verkindt C, Prieur F, Benaich P, Maunier S, Blanc P. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of a 8-week high-intensity interval training vs continuous training. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012; 93(8): 1359-64.
- 🏠 Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56(3): M146–56.
- 🏠 Fujita Y, Nakamura Y, Hiraoka J, Kobayashi K, Sakata K, Nagai M, *et al.* Physical-strength tests and mortality among visitors to health-promotion centers in Japan. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48(11): 1349-59.
- 🏠 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.
- 🏠 Gal DL, Santos AC, Barros H. Leisure-time versus full-day energy expenditure: a cross-sectional study of sedentarism in a Portuguese urban population. *BMC Public Health.* 2005; 5: 16.
- 🏠 Galassetti PR, Nemet D, Pescatello A, Rose-Gottron C, Larson J, Cooper DM. Exercise, caloric restriction, and systemic oxidative stress. *J Invest Med.* 2006; 54(2): 67–75.

- 📖 Gale CR, Baylis D, Cooper C, Sayer AA. Inflammatory markers and incident frailty in men and women: the English Longitudinal Study of Ageing. *Age (Dordr)* 2013;35(6):2493-501.
- 📖 Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol.* 2007; 36(1): 228–35.
- 📖 Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59(7): 574-80.
- 📖 Ganguli D, Das N, Saha I, Sanapala KR, Chaudhuri D, Ghosh S, *et al.* Association between inflammatory markers and cardiovascular risk factors in women from Kolkata, W.B, India. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(1): 38-46.
- 📖 García JM, Navarro M, Ruiz J. Bases teóricas del entrenamiento deportivo. Principios y aplicaciones. Madrid: Gymnos, 1996.
- 📖 Garcia M, Llopis R. Ideal democrático y bienestar social. Encuesta sobre los hábitos deportivos en España 2010. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas y Consejo Superior de Deportes; 2011. [Acceso 22 enero de 2013]. Disponible en: <http://www.csd.gob.es/csd/estaticos/dep-soc/encuesta-habitos-deportivos2010.pdf>
- 📖 García MC. Efectos de la melatonina, coenzima Q10 y phlebodium Decumanum sobre el estrés oxidativo en el ejercicio físico intenso. [Tesis doctoral]. Granada: Servicio de publicaciones, Universidad de Granada; 2007. [Acceso 19 de Marzo de 2013]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/1476>
- 📖 García-López D, de Paz JA, Jiménez-Jiménez R, Bresciani G, De Souza-Teixeira F, Herrero JA, *et al.* Early explosive force reduction associated with exercise-induced muscle damage. *J Physiol Biochem.* 2006; 62(3): 163-9.

- 📖 García-López D, Häkkinen A, Cuevas MJ, Lima E, Kauhanen A, Mattila M, *et al.* Effects of strength and endurance training on antioxidant enzyme gene expression and activity in middle-aged men. *Scand J Med Sci Sports*. 2007;17(5): 595-604.
- 📖 García-Moll X. Marcadores de inflamación, función endotelial, edad e índice de masa corporal en personas sin enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(10):378-80.
- 📖 Gasca MC, Galeano JS. Relación entre las concentraciones de citocinas factor de necrosis tumoral-alfa, interleucina 6 (TNF- α , IL-6) y la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) en pacientes con síndrome metabólico. [Tesis doctoral]. Bogotá: Servicio de publicaciones, Universidad Javeriana; 2009. [Acceso 19 de Marzo de 2013]. Disponible en:
<http://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis357.pdf>
- 📖 Gattuso MA, Cortadi AA, Gattuso SJ. Caracteres morfoanatómicos de especies de *Phlebodium*. *Bol. Latinoam. Caribe Plant Med Aromaticas*. 2008; 7 (1): 10-17.
- 📖 Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, *et al.* Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(5): 861-8.
- 📖 Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol*. 2005; 15(4): 266-71.
- 📖 Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001; 104(4): 503-16.
- 📖 Gohlke H, Gohlke-Bärwolf C. Cardiac rehabilitation. *Eur Heart J*. 1998; 19(7): 1004-10.
- 📖 Goldsby RA, Kindt Thomas J, Osborne Bárbara A, Kuby J. *Inmunología*. 6º ed. México:Mc Graw Hill; 2007.

- 📖 Gomes EC, Silva AN, de Oliveira MR. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxid Med Cell Longev*. 2012; 2012: 756132.
- 📖 González-Badillo JJ, Izquierdo M. Fuerza muscular: concepto y tipos de acciones musculares. En: López J, Fernández A. *Fisiología del ejercicio*. 3ª ed. Madrid: Panamericana; 2008. p.98-131.
- 📖 González-Jurado JA, Pradas F, Molina ES, De Teresa C. Effect of phlebotomy on the immune response induced by training in sedentary university students. *J Sports Sci Med*. 2011; 10: 315-21.
- 📖 Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, *et al*. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61(10): 1059–64.
- 📖 Goyenchea E, Parra MD, Martínez JA. Implicaciones de la IL-6 y su polimorfismo -174G>C en el control de peso corporal y en las implicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. *An Sist Sanit Navar*. 2005; 28(3): 357-66.
- 📖 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Bboysen G, Burell G, Cifkova R, *et al*. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14 Suppl 2: S1-113.
- 📖 Granowitz EV, Porat R, Mier JW, Pribble JP, Stiles DM, Bloedow DC, *et al*. Pharmacokinetics, safety, and immunomodulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in healthy humans. *Cytokine* 1992; 4(5): 353-60.

- 📖 Green JS, Stanforth PR, Rankinen T, Leon AS, Rao DC D, Skinner JS, *et al.* The effects of exercise training on abdominal visceral fat, body composition, and indicators of the metabolic syndrome in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy; the HERITAGE family study. *Metabolism* 2004; 53(9): 1192-6.
- 📖 Greenlauf JE, Bernauer L, Juhos H, Young HL, Morse JT, Staley RW.. Effects of exercise on fluid exchange and body composition in man during 14 day bed rest. *J Appl Physiol.* 1977; 43(1): 126-32.
- 📖 Greenlauf JE, Kozlowski S. Physiological consequences of reduced physical activity during bedrest. *Exer Sport Sci Rev.* 1982; 10: 84-119.
- 📖 Greenlauf JE, Reese J. Exercise thermoregulation after 14 days of bed rest. *J Appl Physiol.* 1980; 48(1): 72-8.
- 📖 Greiwe JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB J.* 2001; 15(2): 475–82.
- 📖 Grell M, Douni E, Wajant H, Löhden M, Clauss M, Maxeiner B, *et al.* The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 880 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell* 1995; 83(5): 793-802.
- 📖 Grell M, Wajant H, Zimmermann G, Scheurich P. The type 1 receptor (CD120a) is the high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1998; 95(2): 570-5.
- 📖 Gridling M, Stark N, Madlener S, Lackner A, Popescu R, Benedek B, *et al.* In vitro anti-cancer activity of two ethno-pharmacological healing plants from Guatemala *Pluchea odorata* and *Phlebodium decumanum*. *Int J Oncol.* 2009; 34(4): 1117-28.

- 📖 Grundy S, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100(13): 1481-92.
- 📖 Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17(8): 275-83.
- 📖 Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004; 30(1): 13-9.
- 📖 Guerrero LR, León AR. Aproximación al concepto de salud. Revisión histórica. *Rev Fermentum*. 2008; 18(53): 610-33.
- 📖 Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008; 9(5): 367-77.
- 📖 Gül I, Gökbel H, Belviranlı M, Okudan N, Büyükbaş S, Başaralı K. Oxidative stress and antioxidant defense in plasma after repeated bouts of supramaximal exercise: the effect of coenzyme Q10. *J Sports Med Phys Fitness*. 2011; 51(2): 305-12.
- 📖 Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, *et al*. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003; 108(13): 1554-9.
- 📖 Gupta MP. 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Convenio Andrés Bello. Colombia: Presencia Ltd; 1995. p.451-3.
- 📖 Häkkinen K, Komi PV, Alén M, Kauhanen H. EMG, muscle fibre and force production characteristics during a 1 year training period in elite weight-lifters. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1987; 56(4): 419-27.

- 🏠 Häkkinen K, Pastinen UM, Karsikas R, Linnamo V. Neuromuscular performance in voluntary bilateral and unilateral contractions and during electrical stimulation in men at different ages. *Eur J Appl Physiol.* 1995; 70(6): 518-27.
- 🏠 Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP. Oxidative stress. *Rev Med Liege.* 2007; 62(10): 628-38.
- 🏠 Hallenbeck JM. The many faces of tumor necrosis factor in stroke *Nat Med.* 2002; 8(12): 1363-8.
- 🏠 Hamada K, Vannier E, Satchek JM, Witsell AL, Roubenoff R. Senescence of human skeletal muscle impairs the local inflammatory cytokine response to acute eccentric exercise. *FASEB J.* 2005; 19(2): 264-6.
- 🏠 Hamer M, Ingle L, Carroll S, Stamatakis E. Physical activity and cardiovascular mortality risk: possible protective mechanisms? *Med Sci Sports Exerc.* 2012; 44(1): 84-8.
- 🏠 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease *N Engl J Med.* 2005; 352(16): 1685-95.
- 🏠 Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, *et al.* Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999; 106(5): 506–12.
- 🏠 Hasdai D, Scheinowitz M, Leibovitz E, Sclarovsky S, Aldar M, Barak V. Increased serum concentrations of interleukin-1 β in patients with coronary artery disease. *Heart* 1996; 76(1): 24–8.
- 🏠 Haskell WL, Min Lee I, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, *et al.* Physical Activity and Public Health. Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39(8): 1423-34.
- 🏠 Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet* 2005; 366 (9492): 1197-209.

- 📖 Haynes BF, Fauci AS. Harrison's Rheumatology. In: Fauci AS, Langford CA, editor(s). Harrison's Rheumatology. Nueva York: McGraw-Hill Professional; 2006. p.359.
- 📖 Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW, Winkler EA, Owen N. Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003-06. *Eur Heart J*. 2011; 32(5): 590-7.
- 📖 Heberto EH, Herrera JL, Rodríguez H, Treviño A, Ibarra M, Torre G. Importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55(1): 61-6.
- 📖 Hedayati M, Sharifi K, Rostami F, Daneshpour MS, Zarif Yeganeh M, Azizi F. Association between TNF- α promoter G-308A and G-238A polymorphisms and obesity. *Mol Biol Rep*. 2012;39(2):825-9.
- 📖 Hellsten Y, Frandsen U, Orthenblad N, Sjødin B, Richter EA. Xanthine oxidase in human skeletal muscle following eccentric exercise: a role in inflammation. *J Physiol*. 1997; 498 (Pt 1): 239-48.
- 📖 Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med*. 1991; 325(3): 147-52.
- 📖 Heyward VH. Evaluación y prescripción del ejercicio. Barcelona: Paidotribo; 1996.
- 📖 Higbie EJ, Cureton KJ, Warren GL 3rd, Prior BM. Effects of concentric and eccentric training on muscle strength, cross-sectional area, and neural activation. *J Appl Physiol*. 1996; 81(5): 2173-81.
- 📖 Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965; 58(5): 295-300.
- 📖 Hill AV. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1938; 126: 136-95.

- 🏠 Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, *et al.* Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev.* 2004; 10: 75-90.
- 🏠 Hirota H, Izumi M, Hamaguchi T, Sugiyama S, Murakami E, Kunisada K, *et al.* Circulating interleukin-6 family cytokines and their receptors in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels.* 2004; 19(5): 237-41.
- 🏠 Hirschhorn HH. Botanical remedies of South and Central America, and the Caribbean. Part I. *J Ethnopharmacol.* 1981; 4(2):129-58.
- 🏠 Hirschhorn HH. Botanical remedies of South and Central America, and the Caribbean. Part II. *J Ethnopharmacol.* 1982;5(2):163-80.
- 🏠 Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev.* 2008; 9(1): 20-9.
- 🏠 Hoppeler H, Fluck M. Plasticity of skeletal muscle mitochondria: structure and function. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(1): 95-104.
- 🏠 Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, *et al.* Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(10): 1638-43.
- 🏠 Hortobágyi T, Houmard JA, Stevenson JR, Fraser DD, Johns RA, Israel RG. The effects of detraining on power athletes. *Med Sports Exerc* 1993; 25(8): 929-35.
- 🏠 Hotamisligil GS, Auer P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor alpha in Human Obesity and Insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95(5): 2409-15.
- 🏠 Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259(5091): 87-91.

- 📖 Howald H, Pette D, Simoneau JA, Uber A, Hoppeler H, Cerretelli P. Effect of chronic hypoxia on muscle enzyme activities. *Int J Sports Med.* 1990; 11 Suppl 1: S10-4.
- 📖 Hsia J, Larson JC, Ockene JK, Sarto GE, Allison MA, Hendrix SL, *et al.* Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study. *BMJ.* 2009; 338: b219.
- <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p420&file=inebase&L=0>
- 📖 Huang WS, Lee MS, Perng HW, Yang SP, Kuo SW, Chang HD. Circulating brain natriuretic peptide values in healthy men before and after exercise. *Metabolism.* 2002; 51(11): 1423-6.
- 📖 Hube F, Birgel M, Lee YM, Hauner H. Expression pattern of tumour necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue: role of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* 1999; 29(8): 672-8.
- 📖 Huoya Mde O, Penalva RA, Alves SR, Feitosa GS, Gadelha S, Ladeia AM. Comparison of inflammatory biomarkers between diabetic and non-diabetic patients with unstable angina. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(4):283-9.
- 📖 Immenschuh S, Schröder H. Heme oxygenase-1 and cardiovascular disease. *Histol Histopathol.* 2006; 21(6): 679-85.
- 📖 Innes E. Handgrip strength testing: a review of the literature. *Aust Occup Ther J.* 1999; 46: 120–40.
- 📖 Inoue M, Iso H, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, *et al.* Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group Daily total physical activity level and premature death in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *Ann Epidemiol.* 2008; 18(7): 522–30.

- 📖 Instituto Nacional de Estadística (INEbase) [portal en internet]. Encuesta Europea de Salud en España 2009. Madrid: Librería Índice; [acceso 19 de Marzo de 2013]. Disponible en:
<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p420&file=inebase&L=0>
- 📖 Instituto Nacional de Estadística (INEbase) [portal en internet]. Encuesta Nacional de Salud 2006. Madrid: Librería Índice; [acceso 19 de Marzo de 2013]. Disponible en:
http://www.semg.es/doc/documentos_SEMG/20080403_DOC_AP_encuesta_nacional_salud_2006.pdf
- 📖 Ishiura S, Sugita H, Nokasa I, Imahori K. Calcium-activated neutral protease. Its localization in the myofibril, especially at the Z-band. *J Biochem.* 1980; 87(1): 343-46.
- 📖 Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990; 347(6294): 645-50.
- 📖 Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000; 320(7236): 659-61.
- 📖 Jamurtas AZ, Theocharis V, Tofas T, Tsiokanos A, Yfanti C, Paschalis V, *et al.* Comparison between leg and arm eccentric exercise of the same relative intensity on indices of muscle damage. *Eur J Appl Physiol.* In press 2005.
- 📖 Jańczyk A, Garcia-Lopez MA, Fernandez-Peñas P, Alonso-Lebrero JL, Benedicto I, López-Cabrera M, *et al.* A Polypodium Leucotomos extract inhibits solar-simulated radiation-induced TNF-alpha and iNOS expression, transcriptional activation and apoptosis. *Exp Dermatol.* 2007;16(10): 823-9.
- 📖 Janeway CHAJr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Inmunobiología: El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad.* 2º ed. Barcelona: Masson; 2003.

- 📖 Jankovic BD, Isakovic K, Horvat J. Antibody production in bursectomized chickens treated with lipid and protein fractions from bursa, thymus and liver. *Experientia* 1967; 23(12): 1062-3.
- 📖 Janssen I, Baumgartner R, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 159(4): 413–21.
- 📖 Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(5): 889–96.
- 📖 Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, Luong LA, Kuller LH, Arnold AM, *et al.* In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the – 174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(12): 2066-71.
- 📖 Jerome L, Fleg MD. Physical activity as anti-inflammatory therapy for Cardiovascular Disease. *Prev Cardiol.* 2005; 8(1):8-10. [Acceso el 14 de enero de 2013] Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1520-037X.2005.02779.x/full>
- 📖 Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc. Soc Exp Biol Med.* 1999; 222(3): 283–92.
- 📖 Jouven X, Empana JP, Escolano S, Buyck JF, Tafflet M, Desnos M, *et al.* Relation of heart rate at rest and long-term (>20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol.* 2009; 103(2): 279–283.
- 📖 Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005; 352(19): 1951–58.

- 🏠 Jurca R, Lamonte MJ, Barlow CE, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37(11): 1849-55.
- 🏠 Jurca R, Lamonte MJ, Church TS, Earnest CP, Fitzgerald SJ, Barlow CE, *et al.* Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36(8): 1301-7.
- 🏠 Jylhä M, Paavilainen P, Lehtimäki T, Goebeler S, Karhunen PJ, Hervonen A, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, and C-reactive protein as predictors of mortality in nonagenarians: the vitality 90+ study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62(9): 1016-21.
- 🏠 Kado S, Nagase T, Nagata N. Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1999; 36(1-2): 67-72.
- 🏠 Kanehisa H, Ikegawa S, Fukunaga T. Comparison of muscle cross-sectional area and strength between untrained women and men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1994; 68(2): 148-54.
- 🏠 Kannel W, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. *Ann Intern Med.* 1961; 55: 33-50.
- 🏠 Kapadia SR, Yakoob K, Nader S, Thomas JD, Mann DL, Griffin BP. Elevated circulating levels of serum tumor necrosis factor-alpha in patients with hemodynamically significant pressure and volume overload. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(1): 208-12.
- 🏠 Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, *et al.* A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26(11): 2541-6.

- 📖 Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(10): 1563-9.
- 📖 Kasikcioglu E. Cardiac response to prolonged strenuous exercise: a physiologic model for stunning myocardium. *Am J Cardiol.* 2005; 95(5):707.
- 📖 Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(5): 998–1005.
- 📖 Katzmarzyk PT. Physical activity, sedentary behavior, and health: paradigm paralysis or paradigm shift?. *Diabetes* 2010; 59(11): 2717-25.
- 📖 Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health Larcmt* 2004; 13(10): 1148-64.
- 📖 Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280(5): E745–51.
- 📖 Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of Tumor Necrosis Factor in Human Adipose Tissue. Regulation by Obesity. Weight Loss, and Relationship to Lipoprotein Lipase. *J Clin Invest* 1995; 95(5): 2111-9.
- 📖 Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2548-56.
- 📖 Kim KS, Owen WL, Williams D, Adams-Campbell LL. A comparison between BMI and Conicity index on predicting coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol.* 2000; 10(7): 424-31.

- 🏠 Kimura M, Mizuta C, Yamada Y, Okayama Y, Nakamura E. Constructing an index of physical fitness age for Japanese elderly based on 7-year longitudinal data: sex differences in estimated physical fitness age. *Age (Dordr)* 2012; 34(1): 203-14.
- 🏠 Kirsch L. Entrenamiento isométrico. En: *Ejercicio para desarrollar la fuerza muscular y relajarse*. Barcelona: Paidotribo; 1993. p.11-13.
- 🏠 Kiyici F, Kishali NF. Acute effect of intense exercises on serum superoxide dismutase, catalase and malondialdehyde levels in soccer players. *J Sports Med Phys Fitness*. 2012; 52(1): 107-11.
- 🏠 Knuttgen HG, Petersen FB, Klausen K. Exercise with concentric and eccentric muscle contractions. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1971; 217: 42-6.
- 🏠 Kohut ML, McCann DA, Russell DW, Konopka DN, Cunnick JE, Franke WD, *et al*. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*. 2006; 20(3): 201-9.
- 🏠 Kokkinos P, Sheriff H, Kheirbek R. Physical inactivity and mortality risk. *Cardiol Res Pract*. 2011; 2011: 924945.
- 🏠 Koller A, Schobersberger W. Post-exercise release of cardiac troponins. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(15): 1341.
- 🏠 Koller A, Sumann G, Griesmacher A, Falkensammer G, Klingler A, Fliri G, *et al*. Cardiac troponins after a downhill marathon. *Int J Cardiol*. 2008; 129(3): 449-52.
- 🏠 Koller A. Exercise-induced increases in cardiac troponins and prothrombotic markers. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(3): 444-8.

- 📖 Kolliaas G, Douni E, Kassiootis G, Kontoyiannis D. The function of tumor necrosis factor and receptors in models of multi-organs inflammation, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58 Suppl 1: I32-I9.
- 📖 Komi PV, Bosco C. Utilization of stored elastic energy in leg extensor muscles by men and women. *Med Sci Sports.* 1978; 10(4):261-5.
- 📖 Kötter I, Koch S, Vonthein R, Rückwaldt U, Amberger M, Günaydin I, *et al.* Cytokines, cytokine antagonists and soluble adhesion molecules in patients with ocular Behçet's disease treated with human recombinant interferon-alpha2a. Results of an open study and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(4 Suppl 38): S20-6.
- 📖 Koyanagi M, Egashira K, Kitamoto S, Ni W, Shimokawa H, Takeya M, *et al.* Role of monocyte chemoattractant protein-1 in cardiovascular remodeling induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis. *Circulation* 2000; 102(18): 2243-8.
- 📖 Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.* 2004; 39(5): 687-99.
- 📖 Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med.* 2005; 35(4): 339-61.
- 📖 Kralisch S, Sommer G, Stangl V, Köhler J, Stepan H, Faber R, *et al.* Secretory products from human adipocytes impair endothelial function via nuclear factor κ B. *Arterioscler.* 2008; 196(2): 523-31.
- 📖 Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res.* 2005; 66(2): 265-75.
- 📖 Kromhout D. Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe. *Pub Health Nutr.* 2001; 4(2B): 441-58.

- 📖 Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V, Lindi V, Lindstrom J, Eriksson J, *et al.* Promoter polymorphisms of the TNF-alpha (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2003; 52(7): 1872-6.
- 📖 Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol.* 1996; 144(6): 537-47.
- 📖 Kullo IJ, Khaleghi M, Hensrud DD. Markers of inflammation are inversely associated with VO2 max in asymptomatic men. *J Appl Physiol.* 2007; 102(4): 1374-9.
- 📖 Kumae N, Umeda T, Sugawara K. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(2): 348-55.
- 📖 Kuo HK, Bean JF, Yen CJ, Leveille SG. Linking C-reactive protein to late-life disability in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2002. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61(4): 380-7.
- 📖 Kushner I. C-Reactive protein in rheumatology. *Arthritis Rheum.* 1991;34(8): 1065-8.
- 📖 Kuznetsov V. Metodología del entrenamiento de la fuerza para deportistas de alto nivel. Buenos Aires: Stadium; 1989.
- 📖 Laclaustra GM, Bergua C, Calleja IP, Casanovas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 5: 3-10.
- 📖 Landi S, Moreno V, Gioia-Patricola L, Guino E, Navarro M, de Oca J, *et al.* Association of common polymorphisms in inflammatory genes interleukin (IL)6, IL8, tumor necrosis factor α , NFkB1, and peroxisome proliferator-activated receptor γ with colorectal cancer. *Cancer Res.* 2003; 63(13): 3560-6.

- 📖 Lastayo PC, Reich TE, Urquhart M, Hoppeler H, Lindstedt SL. Chronic eccentric exercise: improvements in muscle strength can occur with little demand for oxygen. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 1999; 276(2 Pt 2): R611-5.
- 📖 Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, Kuhanen R, Venäläinen JM, Salonen R, *et al.* Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch Intern Med.* 2001;161(6): 825-31.
- 📖 Lauretani F, Russo C, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003; 95(5): 1851–60.
- 📖 Leeper NJ, Dewey FE, Ashley EA, Sandri M, Tan SY, Hadley D, *et al.* Prognostic value of heart rate increase at onset of exercise testing. *Circulation* 2007; 115(4): 468–74.
- 📖 Lehto SM, Niskanen L, Miettola J, Tolmunen T, Viinamäki H, Mäntyselkä P. Serum anti-inflammatory markers in general population subjects with elevated depressive symptoms. *Neurosci Lett.* 2010; 484(3): 201-5.
- 📖 Leufkens AM, Van Duijnhoven FJ, Woudt SH, Siersema PD, Jenab M, Jansen EH, *et al.* Biomarkers of Oxidative Stress and Risk of Developing Colorectal Cancer: A Cohort-nested Case-Control Study in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 2012; 175(7): 653-63.
- 📖 Liao P, Zhou J, Ji LL, Zhang Y. Eccentric contraction induces inflammatory responses in rat skeletal muscle: role of tumor necrosis factor-alpha. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 298(3): R599-607.
- 📖 Libby P, Ordovas JM, Birinyi LK, Auger KR, Dinarello CA. Inducible interleukin-1 gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1986; 78(6): 1432–8.

- 📖 Lieber RL, Friden J. Mechanisms of muscle injury gleaned from animal models. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002; 81(11 Suppl): S70-9.
- 📖 Lieber RL, Friden J. Muscle damage is not a function of muscle force but active muscle strain. *J Appl Physiol.* 1993; 74(2): 520-6.
- 📖 Lim GB. Coronary artery disease: IL-6 signaling linked with CHD. *Nat Rev Cardiol.* 2012; 9(6): 313.
- 📖 Lindsted K, Tonstad S, Kuzma JW. Body mass index and patterns of mortality among Seventh-Day Adventist men. *Int J Obesity* 1991a; 15(6): 397-406.
- 📖 Lindsted K, Tonstad S, Kuzma JW. Self report of physical activity and patterns of mortality in Seventh Day Adventist men. *J Clin Epidemiol* 1991b; 44(4-5): 355-64.
- 📖 Liu Y, Liu T, McCarron RM, Spatz M, Feuerstein G, Hallenbeck JM, *et al.* Evidence for activation of endothelium and monocytes in hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1996; 270(6 Pt 2): H2125-31.
- 📖 Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, *et al.* The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331(7): 417-24.
- 📖 Llibre Blanc. Consens sobre les activitats preventives a l'edat adulta dins l'atenció primària. Barcelona (España): Direcció General de Salut Pública. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2005.
- 📖 Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med.* 2009; 30(3): 213-24.
- 📖 López J, Lucía A. Bases conceptuales de la Actividad Física en relación con la salud. En: *Actividad Física y Salud para Ejecutivos y Profesionales.* López LM, Aznar S, Fernández A, López J, Lucía A, Pérez M. Madrid: Dossat 2000; 2002.p.

- 📖 López J, Yges C, Pérez M. Respuestas y adaptaciones hematológicas al ejercicio. En: Fisiología del Ejercicio. López J, Fernández A. 3º ed. Madrid: Panamericana; 2006.
- 📖 Luo Y, Zhang B, Chen M, Jiang T, Zhou D, Huang J, et al. Sensitive and rapid quantification of C-reactive protein using quantum dot-labeled microplate immunoassay. *J Transl Med.* 2012;10:24. doi: 10.
- 📖 MacIntyre DL, Reid WD, Lyster DM, McKenzie DC. Different effects of strenuous eccentric exercise on the accumulation of neutrophils in muscle in women and men. *Eur J Appl Physiol.* 2000; 81(1-2): 47-53.
- 📖 MacIntyre DL, Sorichter S, Mair J, Berg A, and McKenzie DC. Markers of inflammation and myofibrillar proteins following eccentric exercise in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2001; 84(3): 180-6.
- 📖 Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease Implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(10): 1945-56.
- 📖 Magnussen CG, Schmidt MD, Dwyer T, Venn A. Muscular fitness and clustered cardiovascular disease risk in Australian youth. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 112(8): 3167-71.
- 📖 Mahmoud E, Nagia A, Zeinab A. Aggregation and activation of blood platelets in exercise and training. *Sports Med.* 2005; 35(1): 11-22.
- 📖 Maiques A, Antón F, Franch M, Albert X, Aleixandre E, Collado A. Riesgo cardiovascular del SCORE comparado con el de Framingham. Consecuencias del cambio propuesto por las Sociedades Europeas. *Med Clin (Barc).* 2004; 123(18): 681-5.

- 🏠 Malm C, Nyberg P, Engstrom M, Sjodin B, Lenkei R, Ekblom B, *et al.* Immunological changes in human skeletal muscle and blood after eccentric exercise and multiple biopsies. *J Physiol.* 2000; 529 (Pt 1): 243-62.
- 🏠 Malm C, Sjodin TL, Sjöberg B, Lenkei R, Renström P, Lundberg IE, *et al.* Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. *J Physiol.* 2004; 556(Pt 3): 983-1000.
- 🏠 Malm C. Exercise immunology: a skeletal muscle perspective. *Exerc Immunol Rev.* 2002; 8: 116-67.
- 🏠 Mann DL, Reid MB. Exercise training and skeletal muscle inflammation in chronic heart failure: feeling better about fatigue. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(5): 869–72.
- 🏠 Manna SK, Bueso-Ramos C, Alvarado F, Aggarwal BB. Calagualine inhibits nuclear transcription factors-kappaB activated by various inflammatory and tumor promoting agents. *Cancer Lett.* 2003; 190(2): 171-82.
- 🏠 Marcos JF, Galiano D. El envejecimiento y sus problemas. El ejercicio como solución de algunos de ellos. En: Marcos JF, Galiano D. *Ejercicio, Salud y Longevidad.* Sevilla: Consejería de Turismo y Deporte; 2004. p.21-36.
- 🏠 Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Pirro L, Vecchione G, Grandone E, *et al.* Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population-relation to enviromental and genetic determinants. *Thromb Haemost.* 1998; 80(5): 805-10.
- 🏠 Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, *et al.* Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165(5): 500–8.
- 🏠 Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, *et al.* An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003a; 57(8): 634-8.

- 📖 Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, *et al.* Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol.* 2003b; 56(3): 253-61.
- 📖 Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, *et al.* Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health.* 2007; 61(1): 40-7.
- 📖 Martín FJ, Alonso M. Utilidad de los distintos sistemas de entrenamiento de potencia muscular. *Archivos de medicina del Deporte* 1987; 13(4): 37-44.
- 📖 Martin LJ. Biology of mitochondria in neurodegenerative diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012; 107: 355-415.
- 📖 Martínez M. *Las Plantas Medicinales de México.* México: Ed.Botas; 1992. p. 659.
- 📖 Martínez MJ, Redondo MP, Alonso M. Valoración estado nutricional del obeso: estimación de la masa grasa. *Bol Pediatr.* 2006; 46 (198): 275-91.
- 📖 Martinez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martinez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr.* 2005; 8(7): 920-7.
- 📖 Masana L. Cálculo del riesgo cardiovascular global ¿ Una utopía?. *Med Clin (barc).* 2004; 123(18): 702-3.
- 📖 Mastaloudis A, 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(10): 1329-41.
- 📖 Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2008; 2008: 109502.

- 📖 Matiegka J. The testing of physical efficiency. *Am J Phys Anthrop.* 1921; 4: 223-30.
- 📖 Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med.* 2000; 21(1): 21-4.
- 📖 Maurel S, Hamon B, Taillandier J, Rudant E, Bonhomme-Faivre L, Trivalle C. Prognostic value of serum interleukin-6 (IL-6) levels in long term care. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007; 45(1): 65-71.
- 📖 Maury CPJ. Tumour necrosis factor-an overview. *Acta Med Scand.* 1986; 220(5): 387-94.
- 📖 Mazza J, Carter J, Ross W, Ackland T. Kinanthropometric Aquatic Sport Project. Aquatic Sport's World Champ. AUS. A proposal submitted to the VIII World FINA Medical Committee Meeting. London; 1991.
- 📖 McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fundamentos de Fisiología del Ejercicio.* 2ª ed. Madrid: Ed.McGraw Hill-Interamericana; 2004.
- 📖 McCully KK, Faulkner JA. Characteristics of lengthening contractions associated with injury to skeletal muscle fibres. *J Appl Physiol.* 1986; 61(1): 293-9.
- 📖 McGinnis JM. The public Health burden of a sedentary lifestyle. *Med Sci Sports Exer.* 1992; 24(6 Suppl): S196-200.
- 📖 McHugh MP, Connolly DA, Eston RG, Gartman EJ, Gleim GW. Electromyographic analysis of repeated bouts of eccentric exercise. *J Sports Sci.* 2001; 19(3): 163-70.
- 📖 McHugh MP, Connolly DA, Eston RG, Gleim GW. Electromyographic analysis of exercise resulting in symptoms of muscle damage. *J Sports Sci.* 2000;18(3): 163-72.
- 📖 McHugh MP, Nesse M. Effect of stretching on strength loss and pain after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2008; 40(3): 566-73.

- 📖 Melmer A, Lamina C, Tschoner A, Ress C, Kaser S, Laimer M, et al. Body adiposity index and other indexes of body composition in the SAPHIR study: association with cardiovascular risk factors. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(4):775-81.
- 📖 Mendham AE, Coutts AJ, Duffield R. The acute effects of aerobic exercise and modified rugby on inflammation and glucose homeostasis within Indigenous Australians. *Eur J Appl Physiol*. 2012; 112(11): 3787-95.
- 📖 Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J*. 2000; 21(5): 365-70.
- 📖 Merhi-Soussi F, Kwak BR, Magne D, Chadjichristos C, Berti M, Pelli G, et al. Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res*. 2005; 66(3): 583-93.
- 📖 Metter EJ, Talbot LA, Schragger M, Conwit RA. Arm-cranking muscle power and arm isometric muscle strength are independent predictors of all-cause mortality in men. *J Appl Physiol*. 2004;96(2): 814-21.
- 📖 Metter EJ, Talbot LA, Schragger M, Conwit RA. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. *J Gerontol A Biol. Sci Med Sci*. 2002; 57(10): B359-65.
- 📖 Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Garcia-Caballero T, Rius-Diaz González S. Orally administered Polypodium Leucotomos extract decreases psoriasis phototoxicity, pigmentation, and damage of human skin. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(1): 41-9.
- 📖 Middleton N, George K, Whyte G, Gaze D, Collinson P, Shave R. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(22): 1813-4.

- 📖 Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(6):1056-61.
- 📖 Milias GA, Nomikos T, Fragopoulou E, Athanasopoulos S, Antónopoulou S. Effects of eccentric exercise-induced muscle injury on blood levels of platelet activating factor (PAF) and other inflammatory markers. *Eur J Appl Physiol.* 2005; 95(5-6): 504-13.
- 📖 Mingels AM, Joosen IA, Versteyleen MO, Laufer EM, Winkens MH, Wildberger JE, *et al.* High-sensitivity cardiac troponin T: risk stratification tool in patients with symptoms of chest discomfort. *PLoS One.* 2012; 7(4): e35059.
- 📖 Mirat J. Physical activity in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Acta Med Croatica.* 2007; 61 Suppl 1: 63-7.
- 📖 Miyatake N, Nishikawa H, Fujii M. Clinical evaluation of physical fitness in male obese Japanese. *Chin Med J (Engl).* 2001; 114(7): 707-10.
- 📖 Möckel M, Heller G Jr, Müller C, Klefisch FR, Riehle M, Searle J, *et al.* [C-reactive protein as an independent marker of prognosis in acute coronary syndrome: comparison with troponin T]. *Z Kardiol.* 2000; 89(8): 658-66.
- 📖 Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Judkin JS, *et al.* Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(12): 4196-200.
- 📖 Molina E. Efectos del Phlebodium Decumanum sobre el daño oxidativo y la disfunción inmune provocados por el ejercicio físico extenuante. [Tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 2002.
- 📖 Morales M, Calderón FJ, Benito PJ, Lorenzo I. Fisiología del ejercicio. Actividad deportiva en el paciente cardíopata. En: Maroto JM, De Pablo C. Rehabilitación cardiovascular. Madrid: Médica Panamericana; 2011. p. 230-52.

- 📖 Moreno B, Zugasti A, Suárez P. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. En: Moreno Esteban B, Monereo Megías S, Álvarez Hernández J. La obesidad en el tercer milenio. Madrid: Panamericana; 2005. p.195-9.
- 📖 Morton JF. Atlas of Medicinal Plants of Middle America. Springfield, Illinois, EE UU: Ed. Charles C Thomas; 1981. p. 1420.
- 📖 Morton JP, Kayani AC, McArdle A, Drust B. The exercise-induced stress response of skeletal muscle, with specific emphasis on humans. *Sports Med.* 2009; 39(8): 643-62.
- 📖 Muela A. Pruebas de esfuerzo. En: Actividad deportiva en el paciente cardiópata. En: Maroto JM, De Pablo C. Rehabilitación cardiovascular. Madrid: Médica Panamericana; 2011. p. 116-40.
- 📖 Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144(6): 537-47.
- 📖 Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés MD. Osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2 (Supl 3): S5-S7.
- 📖 Murachi T, Tanaka K, Hatanaka M, Murakami T. Intracellular Ca²⁺-dependent protease (Calpain) and its high-molecular-weight endogenous inhibitor (Calpastatin). *Adv Enzyme Regul.* 1980; 19:407-24.
- 📖 Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14(2): 215–21.
- 📖 Nakbi A, Koubaa N, Ben Hamda K, Hammami S, Attia N, Boumiza R, *et al.* Association between oxidative stress parameters and inflammation markers according to the gravity of the acute coronary syndrome. *Tunis Med.* 2011; 89(7): 621-6.

- 📖 Nanas S, Anastasiou-Nana M, Dimopoulos S, Sakellariou D, Alexopoulos G, Kapsimalakou S, *et al.* La recuperación precoz de la frecuencia cardíaca luego del ejercicio como predictor de la mortalidad en la insuficiencia cardíaca crónica. *Int J Cardiol.* 2006; 110(3): 393-400.
- 📖 Navarro M. La condición física en la población adulta de la Isla de Gran Canaria y su relación con determinadas actitudes y hábitos de vida. Tesis Doctoral, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, 1998.
- 📖 Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furumoto T, Fujii S, *et al.* Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2007;30(6):541-8.
- 📖 Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, *et al.* American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 116(9): 1094-105.
- 📖 Newham DJ, Mills KR, Quigley BM, Edwards RHT. Pain and fatigue in concentric and eccentric muscle contractions. *Clin Sci (Lond).* 1983;64(1): 55-62.
- 📖 Nguyen HX, Tidball JG. Interactions between neutrophils and macrophages promote macrophage killing of rat muscle cells in vitro. *J Physiol.* 2003a; 547: 125-32.
- 📖 Nguyen HX, Tidball JG. Null mutation of gp91phox reduces muscle membrane lysis during muscle inflammation in mice. *J Physiol.* 2003b; 553(Pt 3): 833-41.
- 📖 Nieman DC, Davis JM, Henson DA, Walberg-Rankin J, Shute M, Dumke CL, *et al.* Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. *J Appl Physiol* 2003; 94(5): 1917-25.

- 📖 Nieman DC, Dumke CL, Henson DA, McAnulty SR, Gross SJ, Lind RH. Muscle damage is linked to cytokine changes following a 160-km race. *Brain Behav Immun.* 2005; 19(5): 398-403.
- 📖 Nikolaidis MG, Jamurtas AZ, Paschalis V, Fatouros IG, Koutedakis Y, Kouretas D. The effect of muscle-damaging exercise on blood and skeletal muscle oxidative stress: magnitude and time-course considerations. *Sports Med.* 2008; 38(7): 579-606.
- 📖 Nikolaidis MG, Kyparos A, Spanou C, Paschalis V, Theodorou AA, Vrabas IS. Redox biology of exercise: an integrative and comparative consideration of some overlooked issues. *J Exp Biol.* 2012; 215(Pt 10): 1615-25.
- 📖 Nilsson L, Szymanowski A, Swahn E, Jonasson L. Soluble TNF receptors are associated with infarct size and ventricular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One.* 2013;8(2):e55477.
- 📖 Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008; 15(3): 239-46.
- 📖 Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schütz T, *et al.* Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr.* 2009; 28(1): 78–82.
- 📖 Nosaka K, Clarkson PM. Muscle damage following repeated bouts of high force eccentric exercise. *Med Sci Sport Exerc.* 1995; 27(9): 1263-9.
- 📖 Nunes RA, Araújo F, Correia GF, da Silva GT, Mansur AJ. High-sensitivity C-reactive protein levels and treadmill exercise test responses in men and women without overt heart disease. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(2):124-8.

- 📖 Nuviala RJ, Roda L, Lapieza MG, Boned B, Giner A. Serum enzymes activities at rest and after a marathon race. *J Sports Med Phys Fitness*. 1992; 32(2): 180–6.
- 📖 O'Reilly KP, Warhol MJ, Fielding MA, Frontera WR, Meredith CN, Evans W J. Eccentric exercise-induce muscle damage impairs muscle glycogen repletions. *J Appl Physiol* 1987; 63 (1): 252-6.
- 📖 O'Malley K, Moldawer LL. Interleukin-6: Still crazy after all these years. *Crit Care Med*. 2006; 34(10): 2690-1.
- 📖 Ocampo RA, Martínez JV, Cáceres A. Manual de Agrotecnología de Plantas Medicinales Nativas. San José, Costa Rica: Sanabria; 2007. p.105-19.
- 📖 Océano Mosby. Diccionario de la Medicina. 4º ed. Barcelona: Océano; Inmunomodulador; 2009. p.727.
- 📖 O'Donovan G, Blazeovich AJ, Boreham C, Cooper AR, Crank H, Ekelund U, *et al*. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *J Sports Sci*. 2010; 28(6): 573-91.
- 📖 Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45(7): 881-5.
- 📖 Ogilvie RW, Armstrong RB, Baird KE, Bottoms CL. Lesions in the rat soleus muscle following eccentrically-biased exercise. *Am J Anat*. 1988 182(4): 335-46.
- 📖 Oldridge N. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: meta-analysis outcomes revisited. *Future Cardiol*. 2012; 8(5): 729-51.
- 📖 Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Zurakowski A. Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. *Metabolism*. 2004;53(10):1268-73.

- 📖 Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(8): 1018-25.
- 📖 Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. The differential effect of food intake and beta-adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(6): 2126-33.
- 📖 Organización Mundial de la Salud. 57^a Asamblea Mundial de la Salud. Resolución WHA57.17. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Ginebra: OMS; 2004. [acceso 18 de Marzo de 2013] Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_spanish_web.pdf
- 📖 Organización Mundial de la Salud. Alma-Ata. Atención Primaria de salud. Ginebra: OMS-UNICEF; 1978.
- 📖 Organización Mundial de la Salud. Relaciones entre los programas de salud y el desarrollo social y económico. Ginebra: OMS; 1968.
- 📖 Ortega E. Neuroendocrine mediators in the modulation of phagocytosis by exercise: physiological implications. *Exerc Immunol Rev.* 2003; 9: 70-93.
- 📖 Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Moreno LA, González-Gross M, Wärnberg J, *et al*; Grupo AVENA. Low level of physical fitness in Spanish adolescents. Relevance for future cardiovascular health (AVENA study). *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58(8): 898-909.
- 📖 Ostrowski K, Hermann C, Bangash A. A trauma-like elevation of plasma cytokine in humans in response to treadmill running. *J Physiol.* 1998; 513(Pt 3): 889-94.
- 📖 Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2000; 83(6):512-5.
- 📖 Pagán M. Fisiología de la contracción muscular. *Selección* 1997; 6(4): 17-23.

- 🏠 Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, *et al.* Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004; 351(25): 2599-610.
- 🏠 Pajak A, Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Surowiec S, Wolfshaut R, Loster M, *et al.* Changes in secondary prevention of coronary artery disease in the post-discharge period over the decade 1997-2007. Results of the Cracovian Program for Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease and Polish parts of the EUROASPIRE II and III surveys. *Kardiol Pol.* 2009;(12): 1353-9.
- 🏠 Palomo I, Alarcón M, Moore-Carrasco R, Argilés JM. Haemostasis alterations in metabolic syndrome. *Int J Mol Med.* 2006; 18(5): 969-74.
- 🏠 Pandey M, Tuncman G, Hotamisligil GS, Samad F. Divergent roles for p55 and p75 TNF alpha receptors in the induction of plasminogen activator inhibitor-1. *Am J Pathol.* 2003; 162(3): 933-41.
- 🏠 Páramo JA, Orbe J, Beloqui O, Colina I, Benito A, Rodríguez JA, *et al.* Asociación de marcadores inflamatorios y aterosclerosis subclínica en relación con la edad en sujetos sin enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2008; 131(10): 361-5.
- 🏠 Park MS, Chung SY, Chang Y, Kim K. Physical activity and physical fitness as predictors of all-cause mortality in Korean men. *J Korean Med Sci.* 2009;24(1): 13-9.
- 🏠 Patti G, Mega S, Pasceri V, Nusca A, Giorgi G, Zardi EM, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist levels correlate with extent of myocardial loss in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2005; 28(4): 193-6.
- 🏠 Paulsen G, Benestad HB, Strøm-Gundersen I, Mørkrid L, Lappegård KT, Raastad T. Delayed leukocytosis and cytokine response to high-force eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37(11): 1877-83.

- 📖 Pausova A, Deslauriers B, Gaudet D, Tremblay J, Kotchen TA, Larochelle P, *et al.* Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hipertensión* 2000; 36(1): 14-9.
- 📖 Peake JM, Artero EG, Ruiz JR, Ortega FB, España-Romero V, Vicente-Rodríguez G, *et al*; HELENA Study Group. Muscular and cardiorespiratory fitness are independently associated with metabolic risk in adolescents: the HELENA study. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(8): 704-12.
- 📖 Peake JM, Nosaka K, Suzuki K. Caracterización of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exerc Immunol Rev*. 2005a; 11: 64-85.
- 📖 Peake JM, Suzuki K, Hordern M, Wilson G, Nosaka K, and Coombes JS. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. *Eur J Appl Physiol* 2005b; 95(5-6): 514-21.
- 📖 Peake JM, Suzuki K, Wilson G, Hordern M, Yamaya K, Nosaka K, *et al.* Exercise-induced muscle damage, plasma cytokines and markers of neutrophil activation. *Med Sci Sports Exerc*. 2005c; 37(5): 737-45.
- 📖 Peake JM. Exercise-induced alterations in neutrophil degranulation and respiratory burst activity: possible mechanisms of action. *Exerc Immunol Rev*. 2002; 8: 49-100.
- 📖 Pearson TA, Bazzarre TL, Daniels SR, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, *et al.* American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science. American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level: a statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science. *Circulation* 2003a; 107(4): 645-51.
- 📖 Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, *et al*; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and

public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003b; 107(3): 499-511.

- 📖 Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008; 88(4): 1379-406.
- 📖 Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise: the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci*. 2007; 28(4): 152–56.
- 📖 Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: Regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev*. 2000; 80(3): 1055-81.
- 📖 Pedersen BK, Ostrowski K, Rohde T, Bruunsgaard H. The cytokine response to strenuous exercise. *Can J Physiol Pharmacol*. 1998 ; 76(5): 505-11.
- 📖 Pedersen BK, Rohde T, Zacho M. Immunity in athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 1996; 36(4): 236-45.
- 📖 Pedersen BK. Exercise immunology. Austin: RG Landers; 1997.
- 📖 Pedersen BK. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. *Med Sci Sports Exerc*. 2012; 44(3): 392-6.
- 📖 Pedersen BK. The disease of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *J Physiol*. 2009; 587(Pt 23): 5559-68.
- 📖 Pedersen M, Bruunsgaard H, Weis N, Hendel HW, Andreassen BU, Eldrup E, *et al*. Circulating levels of TNF-alpha and IL-6--relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mech Ageing Dev*. 2003; 124(4): 495-502.
- 📖 Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, *et al*; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC

- Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-701.
- 📖 Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis.* 2012; 223(1): 1-68.
- 📖 Perna ER, Macín SM, Bono JO. Los marcadores bioquímicos en la evaluación de pacientes en la unidad de Dolor Torácico. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2005; 34(S1): 60-70.
- 📖 Peter K, Nawroth P, Conradt C, Nordt T, Weiss T, Boehme M, *et al.* Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(3): 505-12.
- 📖 Petersen AM, Pedersen B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005; 98(4): 1154-62.
- 📖 Petersen EW, Ostrowski K, Ibfelt T, Richelle M, Offord E, Halkjaer-Kristensen J, *et al.* Effect of vitamin supplementation on cytokine response and on muscle damage after strenuous exercise. *Am J Physiol.* 2001; 280(6): C1570-5.
- 📖 Peterson JM, Trappe TA, Mylona E, White F, Lambert CP, Evans WJ, *et al.* Ibuprofen and acetaminophen: effect on muscle inflammation after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(6): 892-6.

- 📖 Phillips T, Childs AC, Dreon DM, Phinney S, Leeuwenburgh C. A dietary supplement attenuates IL-6 and CRP after eccentric exercise in untrained males. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(12): 2032-7.
- 📖 Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40(11): 1286-92.
- 📖 Pintó X, Meco JF. Factores emergentes de riesgo cardiovascular. En: Millán J, editor. *Medicina cardiovascular. Arteriosclerosis. Tomo I.* Barcelona: Masson; 2005. p. 457-70.
- 📖 Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obes Res.* 2003;11(9): 1055-64.
- 📖 Pizza FX, Mitchell JB, Davis BH, Starling RD, Holtz RW, Bigelow N. Exercise-induced muscle damage: effect on circulating leukocyte and lymphocyte subsets. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 27(3): 363-70.
- 📖 Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med* 2006; 36(5): 443-58.
- 📖 Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in) tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302(5): H1050-63.
- 📖 Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001; 286(3): 327-34.
- 📖 Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, *et al.* Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease. *JAMA.* 2002; 288(8): 980-7.

- 📖 Preiser JC. Oxidative stress. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012; 36(2):147-54.
- 📖 Prieto A, García de Tema J, Prieto C. Elementos celulares y moleculares del sistema inmune. En: Córdova A, Álvarez M. Inmunidad en el deporte. Madrid: Gymnos; 2001a. p.23-42.
- 📖 Prieto A, García de Tema J, Prieto C. Introducción al sistema inmune. En: Córdova A, Álvarez M. Inmunidad en el deporte. Madrid: Gymnos; 2001b. p.15-22.
- 📖 Proske U, Allen TJ. Damage to skeletal muscle from eccentric exercise. Exerc Sport Sci Rev. 2005; 33(2): 98-104.
- 📖 Punzón C, Alcaide A, Fresno M. Modulation of TNF receptors by Phlebodium Decumanum. J Ethnopharmacolog. En prensa 2001.
- 📖 Punzón C, Alcaide A, Fresno M. In vitro anti-inflammatory activity of Phlebodium decumanum. Modulation of tumor necrosis factor and soluble TNF receptors. Int Immunopharmacol. 2003; 3(9): 1293-9.
- 📖 Pyne DB. Regulation of neutrophil function during exercise. Sports Med. 1994; 17(4): 245-58.
- 📖 Quindry J, Miller L, McGinnis G, Irwin M, Dumke C, Magal M, *et al.* Muscle-fiber type and blood oxidative stress after eccentric exercise. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2011; 21(6): 462-70.
- 📖 Raastad T, Bjoro T, Hallen J. Hormonal responses to high- and moderate-intensity strength exercise. Eur J Appl Physiol 2000; 82(1-2): 121-8.
- 📖 Rabinovich AGI. Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la medicina. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004.
- 📖 Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. Free Radic Biol Med. 2008; 44(2): 153-9.

- 📖 Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med.* 2000; 343(16): 1179-82.
- 📖 Rahimi R. Creatine supplementation decreases oxidative DNA damage and lipid peroxidation induced by a single bout of resistance exercise. *J Strength Cond Res.* 2011; 25(12): 3448-55.
- 📖 Raines EW, Ferri N. The immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. *J Lipid Res.* 2005; 46(6): 1081–92.
- 📖 Ramel A, Wagner KH, Elmadfa I. Correlations between plasma noradrenaline concentrations, antioxidants, and neutrophil counts after submaximal resistance exercise in men. *Br J Sports Med.* 2004; 38(5): E22.
- 📖 Ramlagan S, Peltzer K, Phaswana-Mafuya N. Hand grip strength and associated factors in non-institutionalised men and women 50 years and older in South Africa. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):8.
- 📖 Ramos AM, Campo L, Gus I, Portal VL. Marcadores Inflamatorios de la Enfermedad Cardiovascular en Adultos Ancianos. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 92(3): 227-34.
- 📖 Rana JS, Boekholdt SM, Ridker PM, Jukema JW, Luben R, Bingham SA, *et al.* Differential leucocyte count and the risk of future coronary artery disease in healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Intern Med.* 2007; 262(6): 678-89.
- 📖 Rantanen T, Harris T, Leveille SG, Visser M, Foley D, Masaki K, *et al.* Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000; 55(3): M168-73.

- 📖 Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51(5): 636-41.
- 📖 Rectenwald JE, Moldawer LL, Huber TS, Seeger JM, Ozaki CK. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. *Circulation.* 2000; 102(14): 1697-702.
- 📖 Regueiro JR, López C, Rodríguez S, Martínez E. *Inmunología. Biología y Patología del sistema inmune.* 3º ed. Madrid: Médica Panamericana; 2002.
- 📖 Rehn TA, Munkvik M, Lunde PK, Sjaastad I, Sejersted OM. Intrinsic skeletal muscle alterations in chronic heart failure patients: a disease-specific myopathy or a result of deconditioning? *Heart Fail Rev.* 2012; 17(3): 421-36
- 📖 Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(12):1168.e1-1168.
- 📖 Reuben DB, Cheh AI, Harris TB, Ferrucci L, Rowe JW, Tracy RP, et al. Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50: 638-44.
- 📖 Ricciardi R. Sedentarism: a concept analysis. *Nurs Forum.* 2005; 40(3): 79-87.
- 📖 Richter B, Niessner A, Penka M, Grdić M, Steiner S, Strasser B. Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. *Thromb Haemost.* 2005; 94(6): 1306–11.
- 📖 Richterova B, Stich V, Moro C, Polak J, Klimcakova E, Majercik M, et al. Effect of endurance training on adrenergic control of lipolysis in adipose tissue of obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1325-31.

- 📖 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336(14):973-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 1997; 337(5): 356.
- 📖 Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-Reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97(20): 2007-11.
- 📖 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000a; 342(12): 836-43.
- 📖 Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000b;101(15): 1767-72.
- 📖 Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285(19): 2481-5.
- 📖 Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-Reactive protein and lipid screening. *Clin Chem.* 2001; 47(1): 28-30.
- 📖 Ritchie SA , Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17(4): 319-26.
- 📖 Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated High-sensitivity C-reactiva protein. *Clin Chem* 2000; 46(4): 1839-42.
- 📖 Rocha MSL. Peso ósseo do brasileiro de ambos os sexos de 17 a 25 años. *Arquivos de Anatomía e Antropología.* 1975; 1: 445-51.

- 📖 Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, Sutton-Tyrrell K, Cornuz J, Satterfield S, et al; Health, Aging, and Body Composition Study. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol.* 2010;171(5):540-9.
- 📖 Rodríguez FA, Gusi N, Valenzuela A, Nacher S, Nogués J, Marina M. Valoración de la condición física saludable en adultos : Antecedentes y protocolos de la batería AFISAL-INEFC. *Apunts Educació Física i Esports* 1998; 52: 54-75.
- 📖 Rodríguez LE. Obesidad: fisiología, etiopatogenia y fisiopatología. *Rev Cubana Endocrinol.* [Revista on-line] 2003 [Acceso 19 Marzo de 2013] ; 14(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol14_2_03/end06203.htm
- 📖 Rodríguez PL. El trabajo de higiene postural en el ámbito escolar. En: Tejada J, Nuviala A y Díaz M trillo. *Actividad Física y salud.* Huelva: Servicio de Publicaciones. Universidad de Huelva; 2001. p. 45-75.
- 📖 Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar P, Rey Calero del J. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y «emergentes»: implicaciones para la investigación y la prevención. *Clin Invest Arterioscler.* 2001; 1(Suppl 13): 23-30.
- 📖 Rodríguez-Artalejo F. La mortalidad cardiovascular disminuye en España, pero no hay razones para la complacencia. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 1999; 5: 107-9.
- 📖 Rohde T, MacLean DA, Richter EA, Kiens B, Pedersen BK. Prolonged submaximal eccentric exercise is associated with increased levels of plasma IL-6. *Am J Physiol.* 1997; 273(1 Pt 1): E85-91.
- 📖 Roitt M, Delves J. *Inmunología. Fundamentos.* 10º ed. Madrid: Panamericana; 2003.
- 📖 Rose LI, Bousser JE, Cooper KH. Serum enzymes after marathon running. *J Appl Physiol.* 1970; 29(3): 355-7.

- 🏠 Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997; 127(5 Suppl): S990-1.
- 🏠 Rosenberg IH. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50: 1231–3.
- 🏠 Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340(2): 115–26.
- 🏠 Roth HJ, Leithäuser RM, Doppelmayr H, Doppelmayr M, Finkernagel H, von Duvillard SP, *et al.* Cardiospecificity of the 3rd generation cardiac troponin T assay during and after a 216 km ultra-endurance marathon run in Death Valley. *Clin Res Cardiol.* 2007; 96(6): 359-64.
- 🏠 Roubenoff R, Parise H, Payette HA, Abad LW, D'Agostino R, Jacques PF, *et al.* Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med.* 2003c; 115(6): 429-35.
- 🏠 Roubenoff R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003a; 6(3): 295–9.
- 🏠 Roubenoff R. Exercise and inflammatory disease. *Arthritis Rheum.* 2003b; 49(2): 263-6.
- 🏠 Rowbottom DG, Green KJ. Acute exercise effects on the immune system. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32(7 Suppl): S396-405.
- 🏠 Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Müller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2006; 24(4): 451-4.

- 📖 Rumley AG, Pettigrew AR, Colgan ME, Taylor R, Grant S, Manzie A, *et al.* Serum lactate dehydrogenase and creatine kinase during marathon training. *Br J Sports Med.* 1985; 19(3): 152-5.
- 📖 Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, Perbeck L, Dicker A, Arner P. Targets for TNF- α -induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 318(1): 168-75.
- 📖 Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The Expression of TNF- α by Human Muscle. Relationship to Insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97(4): 1111-6.
- 📖 Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, SEEDO, Grupo Colaborativo. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc).* 2007; 128: 184-96.
- 📖 Salminen A. Lysosomal changes in skeletal muscle during the repair of exercise injuries in muscle fibers". *Acta Physiol Scand Suppl.* 1985; 539: 1-31.
- 📖 Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff DJ. Elevated expression of transforming growth factor in adipose tissue from obese mice. *Mol Med* 1997; 3(1): 37-48.
- 📖 Samuel B, Frank MD. Vitiligo Repigmentation with Anapsos (Polypodium Leucotomos). *International J Dermatol.* 1989; 28(7): 479.
- 📖 Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(5): 476-85.

- 📖 Saxton JM, Claxton D, Winter E, Pockley AG. Peripheral blood leucocyte functional responses to acute eccentric exercise in humans are influenced by systemic stress, but not by exercise-induced muscle damage. *Clin Sci (Lond)*. 2003; 104(1): 69-77.
- 📖 Scharhag J, George K, Shave R, Urhausen A, Kindermann W. Exercise-associated increases in cardiac biomarkers. *Med Sci Sports Exerc*. 2008; 40(8): 1408-15.
- 📖 Scheller J, Grötzinger J, Rose-John S. Updating interleukin-6 classic- and trans-signaling. *Signal Transduction* 2006; 6(4): 240-59.
- 📖 Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Grote K, Tietge UJ, *et al*. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 110(22): 3493-500.
- 📖 Schobitz B, Van Den Dobbelsteen M, Holsboer F, Sutanto W, De Kloet ER. Regulation of interleukin 6 gene expression in rat. *Endocrinology* 1993; 132(4): 1569-76.
- 📖 Schwane JA, Johnson SR, Vandenakker CB, Armstrong RB. Delayed-onset muscular soreness and plasma CPK and LDH activities after downhill running. *Med Sci Sports Exerc*. 1983; 15(1): 51-56.
- 📖 Schwartz WN, Bird JWC. Degradation of myofibrillar proteins by cathepsins B and D. *Acta Bilo Med Ger*. 1997; 36(11-12): 1587-604.
- 📖 Scott A, Khan KM, Cook JL, Duronio, V. What is “inflammation?” Are we ready to move beyond Celsus? *Br J Sports Med*. 2004; 38(3): 248-9.
- 📖 Scott WA. Maximizing performance and the prevention of injuries in competitive athletes. *Curr Sports Med Rep* 2002; 1(3): 184-90.

- 🏠 Seliger V, Dolejs L, Karas V. A dinamometric comparison of maximum eccentric, concentric and isometric contractions using EMG and energy expenditures measurements. *Eur J Appl Physiol.* 1980; 45(2-3): 235-44.
- 🏠 Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2007; 167(1): 31-9.
- 🏠 Sen CK. Oxidants and antioxidants in exercise. *Appl Physiol.* 1995; 79(3):675-86.
- 🏠 Senn J, Klover P, Nowak I, Mooney R. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51(12): 3391-9.
- 🏠 Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-Reactive Protein and de risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290(22): 2945-51.
- 🏠 Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF- α in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 1999; 10(1): 19-29.
- 🏠 Shaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.* 2006; 119(6): 526.
- 🏠 Shah NR, Iqbal MB, Barlow A, Bayliss J. Severe physical exertion, oxidative stress, and acute lung injury. *Clin J Sport Med.* 2011; 21(6): 537-8.
- 🏠 Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, *et al.* Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39(12): 2099-106.
- 🏠 Shen YQ, Jiang JF, Wang LM, Che L, Qi XQ, Xu WJ, *et al.* The effects of aerobic exercise on cardiac output during exercise in patients with chronic heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2011; 39(8): 700-5.

- 🏠 Shi M, Wang X, Yamanaka T, Ogita F, Nakatani K, Takeuchi T. Effects of anaerobic exercise and aerobic exercise on biomarkers of oxidative stress. *Environ Health Prev Med.* 2007; 12: 202-8.
- 🏠 Shishehbor MH, Bhatt DL, Topol EJ. Using C-reactive protein to assess cardiovascular disease risk. *Cleve Clin J Med.* 2003; 70(7): 634-40.
- 🏠 Shu J, Ren N, Du JB, Zhang M, Cong HL, Huang TG. Increased levels of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 are of cardiac origin in acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J.* 2007; 41(3): 149-54.
- 🏠 Shulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 1999; 144(1): 199-209.
- 🏠 Siegel AJ, Stec JJ, Lipinska I, Van Cott EM, Lewandrowski KB, Ridker PM, *et al.* Effect of marathon running on inflammatory and hemostatic markers. *Am J Cardiol.* 2001; n88(8): 918-20.
- 🏠 Singh M, Karpovich PV. Isotonic and isometric forces of forearm flexors and extensors. *J Appl Physiol* 1966: 21(4): 1435-7.
- 🏠 Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R, *et al.* Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J.* 2002; 23(5): 376-83.
- 🏠 Skovgaard D, Bayer ML, Mackey AL, Madsen J, Kjaer M, Kjaer A. Increased cellular proliferation in rat skeletal muscle and tendon in response to exercise: use of FLT and PET/CT. *Mol Imaging Biol.* 2010; 12(6): 626-34.
- 🏠 Skurvydas A, Brazaitis M, Venckūnas T, Kamandulis S. Predictive value of strength loss as an indicator of muscle damage across multiple drop jumps. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011; 36(3): 353-60.

- 📖 Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2004; 351(25): 2611-8.
- 📖 Smith JA, Pyne DB. Exercise, training, and neutrophil function. *Exerc Immunol Rev.* 1997; 3: 96-116.
- 📖 Smith JE. Effects of strenuous exercise on haemostasis. *Br J Sports Med.* 2003; 37(5): 433-5.
- 📖 Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999; 281(18): 1722-7.
- 📖 Solarzano N, Rivera I, Alcaide A, Soto R, García R, Zelaya J, *et al.* Exply (*Phlebotidium Decumanum*) in persons with HIV-1 infection in Honduras: markers of disease progression. In: Actas I Central American Congress on STD and AIDS. Honduras; 7-10 November 1999. [Acceso Abstract 19 Marzo 2013] [Abstract Disponible en: <http://www.helsint.com/english/phlebotidium.html>].
- 📖 Sorichter S, Mair J, Koller A, Gebert W, Rama D, Calzolari C, *et al.* Skeletal troponin I as a marker of exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol.* 1997; 83(4): 1076-82.
- 📖 Sorichter S, Martin M, Julius P, Schwirtz A, Huonker M, Luttmann W, *et al.* Effects of unaccustomed and accustomed exercise on the immune response in runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2006; 38(10): 1739-45.
- 📖 Spain CG, Franks BD. Healthy People 2010: Physical Activity and Fitness. President's Council on Physical Fitness and Sports Research Digest [on-line] 2001.[Acceso 20 enero 2013]; 3(13):[18]. Disponible en: <http://www.fitness.gov> and <http://www.indiana.edu/>.

- 📖 Spate U, Schulze PC. Proinflammatory cytokines and skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7(3): 265-9.
- 📖 Speack B. From Exercise To Physical Activity. *Holist Nurs Pract*. 2002; 16(5): 24-31.
- 📖 Stamatakis E, Hamer M, Lawlor DA. Physical activity, mortality, and cardiovascular disease: is domestic physical activity beneficial? The Scottish Health Survey - 1995, 1998, and 2003. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(10): 1191-200.
- 📖 Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB J*. 2003; 17: 884-8.
- 📖 Steenbersberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285(2): E433-7.
- 📖 Steene-Johannessen J, Anderssen SA, Kolle E, Andersen LB. Low muscle fitness is associated with metabolic risk in youth. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(7): 1361-7.
- 📖 Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist circumference. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64 (1): 6-15.
- 📖 Stites DP. *Inmunología Básica y Clínica*. 10^o ed. México: El Manual Moderno; 2003.
- 📖 Stolberg E, Fawcett, P. Macro EMG in healthy subjects of different ages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982; 45(10): 870-8.
- 📖 Straczkowski M, Kowalska I, Stepień A, Dzienis-Straczkowska S, Szelachowska M, Kinalska I. Increased plasma-soluble tumor necrosis factor- α receptor 2 level in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2002; 25(10): 1824-8.

- 📖 Suárez A, Tejada R, Mozo L, Gutiérrez-Martín C, Peña J. Citocinas. [Inmunología en línea]. Córdoba: Universidad de Córdoba. Hospital Reina Sofía; 2009 [Acceso 23 enero de 2013]. Disponible en:
http://www.inmunologiaenlinea.es/index.php?option=com_content&view=article&id=79:citocinas-y-quimiocinas&catid=43:citocinasquimiocinas&Itemid=126
- 📖 Sultan KR, Dittrich BT, Pette D. Calpain activity in fast, slow, transforming, and regeneration skeletal of rat. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000; 279(3): C639-47.
- 📖 Sutton JR, Broca RM. *Sports Medicine for de Mature Athlete.* Indianapolis: Benchmark Press Inc; 1986.
- 📖 Suzuki H, Sato R, Sato T, Shoji M, Iso Y, Kondo T, *et al.* Timecourse of changes in the levels of interleukin 6 in acutely decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2005; 100(3): 415-20.
- 📖 Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Liu Q, Kurakake S, Okamura N, *et al.* Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(2): 348-55.
- 📖 Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev.* 2002; 8: 6-48.
- 📖 Suzuki K, Yamada M, Kurakake S, Okamura N, Yamaya K, Liu Q, *et al.* Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2000; 81(4): 281-7.
- 📖 Tanaka H, Tsurumi Y, Kasanuki H. Prognostic value of C-reactive protein and troponin T level in patients with unstable angina pectoris. *J Cardiol.* 2006; 47(4): 173-9.

- 🏠 Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006; 86(2): 515-81.
- 🏠 Teichtahl AJ, Wluka AE, Forbes A, Wang Y, English DR, Giles GG, *et al.* Longitudinal effect of vigorous physical activity on patella cartilage morphology in people without clinical knee disease. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(8): 1095-102.
- 🏠 Tello-Montoliu A, Marín F, Roldán V, Mainar L, López MT, Sogorb F, *et al.* A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *J Intern Med.* 2007; 262(6): 651-8.
- 🏠 Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, *et al.* Metabolic Syndrome. *Rev J Atheroscler Thomb.* 2008; 15(1): 1-5.
- 🏠 Terrados N, Valcárcel G, Venta R. Los nuevos factores de riesgo cardiovascular y la actividad física. *Apunts Med Esport.* 2010; 45(167): 201-8.
- 🏠 Thomas S, Reading J, Shephard RJ. Revision of the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q). *Can J Sport Sci.* 1992; 17(4): 338-45.
- 🏠 Thompson D, Bailey DM, Hill J, Hurst T, Powell JR, Williams C. Prolonged vitamin C supplementation and recovery from eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2004; 92(1-2): 133-8.
- 🏠 Thompson PD. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(8): 1319-21.
- 🏠 Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(10): 1563-9.

- 📖 Thurberg BL, Collins T. The nuclear factor kappa B/inhibitor of kappa B autoregulatory system and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9(5): 387-96.
- 📖 Tidball J. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol*. 2005; 288(2): R345-R53.
- 📖 Tiidus PM, Lanuzzo CD. Effects of intensity and duration of muscular exercise on delayed soreness and serum enzyme activities. *Med Sci Sports Exerc*. 1983; 15: 461-5.
- 📖 Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2008; 114(4): 275-88.
- 📖 Toffler A. *El shock del futuro*. Barcelona: Plaza & Janes; 1993.
- 📖 Toft AD, Jensen LB, Bruunsgaard H, Ibfelt T, Halkjaer-Kristensen J, Febbraio M, *et al*. Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002; 283(1): C289-95.
- 📖 Tomiya A, Aizawa T, Nagatomi R, Sensui H, Kokubun S. Myofibers express IL-6 after eccentric exercise. *Am J Sports Med*. 2004; 32(2): 503-8.
- 📖 Toumi H, Best TM. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? *Br J Sports Med*. 2003; 37(4): 284-6.
- 📖 Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, *et al*. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17(6): 1121-7.
- 📖 Trayhurn P, Wood IS. Horizons in Nutritional Science Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004; 92(3): 347-55.

- 📖 Tremblay MS, Colley RC, Saunders TJ, Healy GN, Owen N. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010; 35(6): 725-40.
- 📖 Tuominen M, Bohlin L, Rolfsen W. Effects of Calaguala and an active principle, adenosine, on platelet activating factor. *Planta Méd.*1992; 58: 307-10.
- 📖 Turner JE, Hodges NJ, Bosch JA, Aldred S. Prolonged depletion of antioxidant capacity after ultraendurance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43(9): 1770-6.
- 📖 Tverdal A, Hjellvik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379 843 men and women aged 40-45 years *Eur Heart J.* 2008; 29(22): 2772–81.
- 📖 Udani JK, Singh BB, Singh VJ, Sandoval E. BounceBack capsules for reduction of DOMS after eccentric exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2009; 6: 14.
- 📖 USDHHS. *Physical Activity and Health: A report of the Surgeon General.* Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1996.
- 📖 Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389(6651): 610-4.
- 📖 Vadervoort AA, Hayes KC. Plantarflexor muscle function in young and elderly women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.*1989; 58(4): 389-94.
- 📖 Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, *et al.* Tumor necrosis factor- α receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the cytokine-activation and long-term prognosis in myocardial infarction (C-ALPHA) study. *Circulation* 2005; 111 (7): 863-70.

- 📖 Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1): 44–84.
- 📖 Van Lenten BJ, Wagner AC, Navab M, Fogelman AM. Oxidized phospholipids induce changes in hepatic paraoxonase and ApoJ but not monocyte chemoattractant protein-1 via interleukin-6. *J Biol Chem.* 2001; 276: 1923–29.
- 📖 Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, *et al*; on behalf of the writing group. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR (Part II). *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19(5): 1005-33.
- 📖 Varo JJ, Martínez-González MA. Los retos actuales de la investigación en actividad física y sedentarismo. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(3): 231-3.
- 📖 Vasänge M, Rolfsen W, Bohlin L. A sulphonoglycolipid from the fern *Polypodium Decumanum* and its effect on the platelet activating-factor receptor in human neutrophils. *J Pharm Pharmacol.* 1997; 49(5): 562-6.
- 📖 Verdaet D, Dendale P, De Bacquer D, Delanghe J, Block P, De Backer G. Association between leisure time physical activity and markers of chronic inflammation related to coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2004; 176(2): 303-10.
- 📖 Vicenová B, Vopálenský V, Burýsek L, Pospíšek M. Emerging role of interleukin-1 in cardiovascular diseases. *Physiol Res.* 2009; 58(4): 481-98.
- 📖 Vidal B, Roig E, Pérez-Villa F, Orús J, Pérez J, Jiménez V, *et al*. Valor pronóstico de los niveles de citocinas y neurohormonas en la insuficiencia cardíaca severa. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55: 481-6.

- 📖 Villa G, Córdova A, Ávila C, Almar M, Marroyo JA, García J, *et al.* Modificaciones de los leucocitos en ciclistas profesionales a lo largo de la competición. *Rev Clin Esp.* 2003; 203(9): 412-6.
- 📖 Villar F, Banegas JR, De Mata J, Rodríguez-Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: Hechos y cifras. Informe SEA 2003. Madrid: Ergon; 2003a.
- 📖 Villar F, Maiques A, Brotons C, Torcal T, Ortega R, Vilaseca JI. Grupos de expertos del PAPPS. Actividades preventivas cardiovasculares en Atención Primaria. *Aten Primaria.* 2003b; 32 Supl 2: 27-41.
- 📖 Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, *et al.* Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Xci Med Sci.* 2002; 57(5): M326-32.
- 📖 Volllaard NB, Shearman JP, Cooper CE. Exercise-induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Med.* 2005; 35(12): 1045–62.
- 📖 Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, *et al.* Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the Women's Health and Aging Study. *Circulation* 2001; 103(7): 947-53.
- 📖 Von Döbeln, W. (1964). Determination of body constituents. En G. Blix (Ed.), *Ocurrences, causes and prevention of overnutrition.* Upsala: Almquist and Wiksell.
- 📖 Wagner DD. New links between inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(7): 1321-4.
- 📖 Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, Nieman DC, Dhabhar FS, Shephard RJ, *et al.* Position statement. Part two: Maintaining immune health. *Exerc Immunol Rev.* 2011b;17:64-103.

- Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2011; 17: 6-63.
- Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2011a;17:6-63.
- Wang JS, Jen CJ, Kung HC, Lin LJ, Hsiue TR, Chen HI. Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation* 1994; 90(6): 2877-85.
- Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health Benefit of physical activity: the evidence. *Can Med Assoc J.* 2006; 174(6):801-9.
- Wärnberg J, Marcos A. Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol.* 2008; 19(1): 11-5.
- Warren GL, Hayes DA, Lowe DA, Armstrong RB. Mechanical factors in the initiation of eccentric contractions-induced injury in rat soleus muscle. *J Physiol* 1993a; 464: 457-75.
- Warren GL, Ingalls CP, Lowe DA, Armstrong RB. Excitation-contraction uncoupling: major role in contraction-induced muscle injury. *Exerc Sport Sci Rev.* 2001; 29(2): 82-7.
- Warren GL, Lowe DA, Hayes DA, Karwoski CJ, Prior BM, Armstrong RB. Excitation failure in eccentric contraction-induced injury of mouse soleus muscle. *J Physiol* 1993b; 468: 487-99.
- Waterhouse DF, Cahill RA, Sheehan F, McCreery C. Prediction of calculated future cardiovascular disease by monocyte count in an asymptomatic population. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4(1): 177-87.

- 📖 Way JM, Görgüns CZ, Tong Q, *et al.* Adipose tissue resistin expresión is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor γ agonista. *J Biol Chem* 2001; 276(28): 25651-3.
- 📖 Webster NR, Galley HF. Immunomodulation in the critically ill. *Br J Anaesth.* 2009; 103(1): 70-81.
- 📖 Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS Jr, *et al.* Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999; 282(16): 1547-53.
- 📖 Weight LM, Alexander D, Jacobs P. Strenuous exercise: analogous to the acute-phase response? *Clin Sci (Lond).* 1991; 81(5): 677-83.
- 📖 Weisberg S, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel R L, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112(2): 1796-808.
- 📖 Westing SH, Cresswell AG, Thorstenson A. Muscle activation during maximal voluntary eccentric and concentric Knee extension. *Eur J Appl Physiol* 1991; 62(2): 104-8.
- 📖 Wheeler JG, Mussolino ME, Gillum RF, Danesh J. Associations between differential leucocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30,374 individuals. *Eur Heart J.* 2004; 25(15): 1287-92.
- 📖 Whittlesey MJ, Maresh CM, Armstrong LE, Morocco TS, Hannon DR, Gabaree CL, *et al.* Plasma volume responses to consecutive anaerobic exercise tests. *Int J Sports Med.* 1996; 17(4): 268-71.
- 📖 Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor *Circulation* 2004; 109(21 Suppl 1): II2-10.

- 📖 Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18): 1837-47.
- 📖 Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci*. 2007; 112(11): 543-55.
- 📖 World Health Organization. WHO CVD-risk management package for low- and medium resource settings. Ginebra: World Health Organization; 2002. p.38. Número Identificador: 9241545852.[Acceso el 14 de enero de 2013] Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42621>
- 📖 Wrogemann K, Pena SDJ. Mitochondrial calcium overload: A general mechanism for cell-necrosis in muscle diseases. *Lancet* 1976; 27(1): 672-4.
- 📖 Würch A. La femme et le sport. *Médecine Sportive Française* 1974; 4(1).
- 📖 Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes* 2002; 51(6): 1876-83.
- 📖 Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S, *et al.* Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and White elders. *Neurology* 2003; 61(1): 76-80.
- 📖 Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, Hougaku H, Sakaguchi M, Kuwabara K, *et al.* Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke* 2004; 35(3): 677-81.
- 📖 Ybarra J, Lehmann TN, Golay A, Juge-Aubry CE, Roux-Lombard P, Dayer JM, *et al.* Gender-based dimorphic pattern for interleukin-1 receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2008; 34(1): 75-81.

- 🏠 Yeh SS, Hafner A, Chang CK, Levine DM, Parker TS, Schuster MW. Risk factors relating blood markers of inflammation and nutritional status to survival in cachectic geriatric patients in a randomized clinical trial *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52(10): 1708-12.
- 🏠 Yesares M, De Teresa C, Alcaide A, Yesares ME. Empleo de formulaciones a base de fracciones hidrosolubles de *Phlebodium Decumanum* (EXPLY-37) y/o *Polypodium Leucotomos* como complemento nutricional en la prevención y reversión del síndrome de sobre esfuerzo físico. Patentes ES 2 146 555 B1, 1 Marzo 2001; 00990133, 22 Enero 1999.
- 🏠 Yoshida Y, Iwasa H, Kumagai S, Yoshida H, Suzuki T. Association between C-reactive protein (CRP) level and physical performance in community-dwelling elderly in Japan. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010; 51(2): 164-8.
- 🏠 Young A, Stokes M, Crowe M. Size and strength of the quadriceps muscle of old and young women. *Eur J Clin Invest.* 1984; 14(4): 282-7.
- 🏠 Zammit VA, Newsholme EA. Effects of calcium ions and adenosine diphosphate on the activities of NAD⁺-linked isocitrate dehydrogenase from the radular of the whelk and flight muscle of insects. *Biochem J.* 1976; 154(3): 677-87.
- 🏠 Zaragoza J, Serrano E, Generelo E. La medición de la condición física saludable: aplicación de la batería Eurofit para adultos. *Efdeportes.com-Buenos Aires [Revista Digital]* 2004. [acceso 6 enero 2013]; 10(68). Disponible en: <http://www.efdeportes.com/>
- 🏠 Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation* 2006; 113(8): 1071-8.
- 🏠 Zoico E, Roubenoff R. The role of cytokines in regulating protein metabolism and muscle function. *Nutr Rev.* 2002; 60(2): 39-51.

- 📖 Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages circulation: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103(9): 1194-6.

ANEXOS

ANEXO I

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPA-Q)

VERSIÓN CORTA FORMATO AUTO ADMINISTRADO ÚLTIMOS 7 DIAS PARA USO CON JÓVENES Y ADULTOS DE MEDIANA EDAD (15-69 años)

PREÁMBULO

Los Cuestionarios Internacionales de Actividad Física (IPA-Q), por sus siglas en inglés) contienen un grupo de 4 cuestionarios. Tanto la versión larga (5 objetivos de actividad evaluados independientemente) como la versión corta (4 preguntas generales), están disponibles para su uso a través de medios telefónicos o de forma auto administrada. El propósito de los cuestionarios es proveer instrumentos comunes que pueden ser usados para obtener datos internacionalmente comparables relacionados con actividad física y la salud.

Antecedentes del IPA-Q

El desarrollo de una medida internacional para actividad física comenzó en Ginebra en 1998 y fue seguida de un extensivo examen de confiabilidad y validez hecho en 12 países (14 sitios) en el año 2000. Los resultados finales sugieren que estas medidas tienen aceptables propiedades de medición para usarse en diferentes lugares y en diferentes idiomas, y que son apropiadas para estudios nacionales poblacionales de prevalencia de participación en actividad física.

Uso del IPA-Q

Se recomienda el uso de los instrumentos IPA-Q con propósitos de monitoreo e investigación. Se recomienda que no se hagan cambios en el orden o redacción de las preguntas ya que esto afectará las propiedades sicométricas de los instrumentos.

Traducción del Inglés y Adaptación Cultural

Traducción del Inglés es sugerida para facilitar el uso mundial del *IPA-Q*. Información acerca de la disponibilidad del *IPA-Q* en diferentes idiomas puede ser obtenida en la página de internet www.ipaq.ki.se. Si se realiza una nueva traducción recomendamos encarecidamente usar los métodos de traducción nuevamente al Inglés disponibles en la página web de *IPA-Q*. En lo posible por favor considere poner a disposición de otros su versión traducida en la página web de *IPA-Q*. Otros detalles acerca de traducciones y adaptación cultural pueden ser obtenidos en la página web.

Otros Desarrollos de IPA-Q

Colaboración Internacional relacionada con *IPA-Q* es continua y un *Estudio Internacional de Prevalencia de Actividad Física* se encuentra en progreso. Para mayor información consulte la página web de *IPA-Q*.

Información Adicional

Información más detallada del proceso *IPA-Q* y los métodos de investigación usados en el desarrollo de los instrumentos *IPA-Q* se encuentra disponible en la página www.ipaq.ki.se y en Booth (2000). *Assessment of Physical Activity: An International Perspective*. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 71 (2 Suppl): S114-20. Otras publicaciones científicas y presentaciones acerca del uso del *IPA-Q* se encuentran resumidas en la página Web.

FORMULARIO IPA-O

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física vigorosa

➔ **Pase a la pregunta 3**

2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realizó?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca de todas aquellas actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada

➔ **Pase a la pregunta 5**

4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los **últimos 7 días**. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos?

_____ **días por semana**

No caminó → *Pase a la pregunta 7*

6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permaneció **sentado(a)** en la semana en los **últimos 7 días**. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando televisión.

7. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un **día en la semana**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Este es el final del cuestionario, gracias por su participación.

ANEXO II

CUESTIONARIO DE APTIDUD PARA EL EJERCICIO FÍSICO (PAR-Q)

La actividad física regular es divertida y saludable y cada día un número mayor de personas comienza a ser más activo. Para la mayoría de personas, no hay riesgos de ser más activo. Sin embargo, algunas personas sí deben consultar a su médico antes de comenzar a ejercitarse.

Si Ud. está planeando hacerse mucho más activo de lo que es hoy, comience por contestar las siete preguntas que aparecen abajo. Si su edad está entre 18 y 69 años, el cuestionario PAR-Q le dirá si debe consultar a su médico antes de empezar. Si ya tiene más de 69 años y no acostumbra ser muy activo, consulte a su médico primero.

El sentido común es su mejor guía para contestar las preguntas del PAR-Q. Por favor léalas cuidadosamente y conteste cada una honestamente:

YES	NO	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. ¿Algún médico le ha dicho que tiene problemas del corazón y que sólo debe hacer actividades físicas recomendadas por un médico?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2. ¿Tiene dolor en el pecho cuando hace alguna actividad física?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. En el último mes, ¿ha tenido dolor en el pecho cuando no estaba haciendo actividades físicas?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4. ¿Pierde el equilibrio por mareos, o ha perdido alguna vez el conocimiento?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5. ¿Tiene problema en algún hueso o articulación que pueda ser agravado por un cambio en su actividad física?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6. ¿Está tomando medicamentos recetados por el médico para la presión arterial o para el corazón (por ejemplo, pastillas diuréticas)?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7. ¿Sabe de cualquier otra razón en contra de que ejercite?

Si contestó que SÍ a una o más de las preguntas:

Consulte a su médico ANTES de hacerse mucho más activo o ANTES de someterse a una evaluación de forma física. Consulte a su médico sobre el PAR-Q y las preguntas que contestó con SÍ. Puede ser que pueda realizar cierta actividad con tal de que empiece lentamente y aumente la actividad poco a poco. O puede ser que tendrá que limitar sus actividades a las que no son riesgosas para Ud. Consulte a su médico acerca de las actividades que quiere realizar y siga sus consejos.

Si contestó que NO a todas las preguntas del PAR-Q, puede:

Empezar a hacerse más activo—empiece lentamente y aumente la actividad poco a poco. Es la manera de proceder menos riesgosa y más fácil.

Posponga hacerse más activo:

- Si no se siente bien debido a una enfermedad temporal, tal como un resfriado o una fiebre—Espere hasta que se sienta mejor.
- Si hay la posibilidad de que esté embarazada. Consulte a su médico antes de hacerse más activa.

Note: Si su salud cambia de modo que conteste SÍ a cualquier de las preguntas, avise a su profesional de forma física o a su profesional de salud. Pregunte si debe cambiar su plan de actividad física.

He leído, entendido, y llenado este cuestionario. Han contestado todas mis preguntas.

Nombre _____

Firma _____ Fecha _____

ANEXO III

HISTORIA CLÍNICA Y HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS

Nº HISTORIA:	F.I.: / /	F.N. (edad): ()
NOMBRE:	APELLIDOS:	
TEL:	DIRECCION:	
Nº Licencia:		
Horas trabajo:	Horario trabajo:	Años antigüedad:

ANTECEDENTES FAMILIARES					
	Padre: muerto <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/>	Familia Paterna	Madre: muerto <input type="checkbox"/> viva <input type="checkbox"/>	Familia Materna	Nº Hermanos: muertos _____ vivos _____
CARDIOPATIA + SUB <55 a5 >55 E					
HTA					
ENF. RESPIRAT.					
DIABETES					
HIPERLIPEMIAS					
OBESIDAD					
OTRAS ENF.					

ANTECEDENTES PERSONALES				
	IAMI	ANGINA PECTORAL	HTA	OTRAS
ENF. CARDIOV. DIAGNOSTIC.				
ENF. RESPIRAT. DIAGNOSTIC.				
SINTOMAT. ENF. CONTRAINDIC. EJERCICIO FISICO PAR-Q				SI NO
¿Pierde usted el equilibrio a causa de mareos o se ha desmayado alguna vez?				
¿Le ha dolido el pecho durante el mes pasado aunque no hiciera una actividad física?				
¿Tiene dolor en el pecho cuando realiza alguna actividad física?				
¿Tiene problemas óseos o articulares que puedan impedirle si aumenta su actividad física?				
¿Conoce cualquier otra razón por la cual no debería practicar una actividad física?				
¿Junto o ha tenido hace menos de dos semanas alguna enfermedad febril, infección, resaca, etc.?				
¿Problemas en las rodillas? (Prueba salto)				
OTRAS ENF.	ALERGIAS		CIRUGIAS	
FUMADOR	SI Nº cig/día	Años fum.	Paquetes/año	
	NO ¿ex. fumador?			
OTROS TÓXICOS	ALCOHOL (val/día)		LIE/día:	
	Vino	Cerveza	Copas	Otras
INGESTA FARMACOS (Farmología, medicamento, dosis)				

ANTROPOMETRÍA

PLIEGUES	PERIMETROS	COMPOS. CORPORAL
Triceps:	P. Brazo R: Testa Flex:	% PGG:
Subescapular:	P. Gem. Max:	% PGG(C):
Biceps:	P. Muela N:	% PGG:
Iliocostal:	P.Cintura: P.Cadera:	% PLS:
Suprascapular:	DIAMETROS:	SOMATOTIPO
Abdominal:	D.E.Humero:	(- - -)
Muñe:	D.E.Cub-rad:	PESO IDEAL:
Genelar:	D.E.Fémur:	PESO MAXIMO:

DINAMOMETRÍA MAN

<input type="checkbox"/>	DCHA (kgf)	-----
<input type="checkbox"/>	IZQ (kgf)	-----

FUERZA TREN INFERIOR

	SJ		CND		IE
	Altam	T. vuelo	Altam	T. vuelo	
1					
2					
3					
4					

EXPLORACION CARDIOPULMONAR

CARDIOVAS	SOPLOS:	TA S/D (mmHg): /
	PULSOS: Carotida ___ Radial ___ Femoral ___	TA S ± FC:
PULMONAR		
OBSERVAC		

ELECTROCARDIOGRAFIA BASAL PRUEBA DE ESFUERZO: ERGOESPIROMETRÍA

FC bpm	RITMO	P-R	mcg mval	Q-T c	mcg
EJE	QRS mcg	ROTACIÓN	LS/ID / mm	TDI	P (VI) mcg mval
T	mval	ST pat	mval	Q pat	
OBSERVACIONES					

CINTA RODANTE		TEST BRUCE MODIFICADO			PROGRAMA T15			
Km/h	Pend	Min/est	Min/total	MEETS	FC	RQ	Eerg	VO2 ml/kg/min
2.7	0%	3	3	2				
2.7	5%	3	6	3.5				
2.7	10%	3	9	5				
4.1	12%	3	12	7				
5.4	14%	3	15	10				
6.7	16%	3	18	14				
8.0	18%	3	21	16				
9.2	20%	3	24	20				

RECUPERACION (3km/hora 1% pendiente)				
TIEMPO (min)	FC (bpm)	RQ	VO2 (ml/kg/min)	TA
1				
2				X
3				X
4				X
5				

RESUMEN ERGOESPIROMETRÍA

PARAMETROS	UMBRAL ANAERÓBICO	MÁXIMO
Tiempo (min)		
FC (l.p.m.)	(% FC max)	(% FC teor max)
VO ₂ (ml / kg / min)	(% VO ₂ max)	
RER		
Velocidad (km / h)		
Pendiente %		
ECG ESFUERZO		
ECG RECUPERACION		
IR2	TA min 1 postesf (/)	TA min 5 postesf (/)

**CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA REALIZAR PRUEBA DE ESFUERZO**

Doy mi consentimiento para ser sometido a una prueba de esfuerzo con el fin de evaluar mi capacidad funcio Para ello, declaro no tener conocimiento de padecer ninguna enfermedad que lo contraindique y haber sido informado protocolo a realizar y de los posibles riesgos que este tipo de pruebas implican.

FECHA:	FIRMA
CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES:	

CÓDIGO:	F.E: / /	Tlf.
NOMBRE:	APELLIDOS:	

CUESTIONARIO DIETÉTICO DÍA ANTERIOR

Tª _____ °C

DINAMOMETRÍA	<input type="checkbox"/>	DCHA (kgf)	
	<input type="checkbox"/>	IZQ (kgf)	

SALTO		SJ		CMJ		IE
		Altura	T. vuelo	Altura	T. vuelo	
	1					
	2					
	3					
4						

MUESTRA ORINA GENERAL [] [] **O** **A** 1/2
ESPECÍFICA (2 Tubos x 15 ml)

MUESTRA SANGRE GENERAL
ESPECÍFICA 1 EDTA 6 ml
 1 suero

		P	A
		S	A

PA ANTES EJERCICIO _____ / _____

PESO:	TALLA:	EDAD:	RANGO VO2:	RANGO FC:						
PROTOCOLO: Estado estable . 2 Tandas de 5 min al 70-80 % V02 MAX, con intervalo descanso de 2 min entre ambas. Pendiente descendente cte: 12 %										
1ª TANDA			2ª TANDA		RECUPERACION					
MIN	FC	VO2	Recuperación activa 7 min	MIN	FC	VO2	MIN	FC	PA	Tª
1				1			1			X
2				2			2		X	X
3				3			3		X	X
4				4			4		X	X
5				5			5		X	

MUESTRA ORINA ESPECÍFICA (2 Tubos x 15 ml) [] [] **O** **D** 1/2

MUESTRA SANGRE ESPECÍFICA 1 EDTA 6 ml
 1 EDTA 3 ml hcto
 1 suero

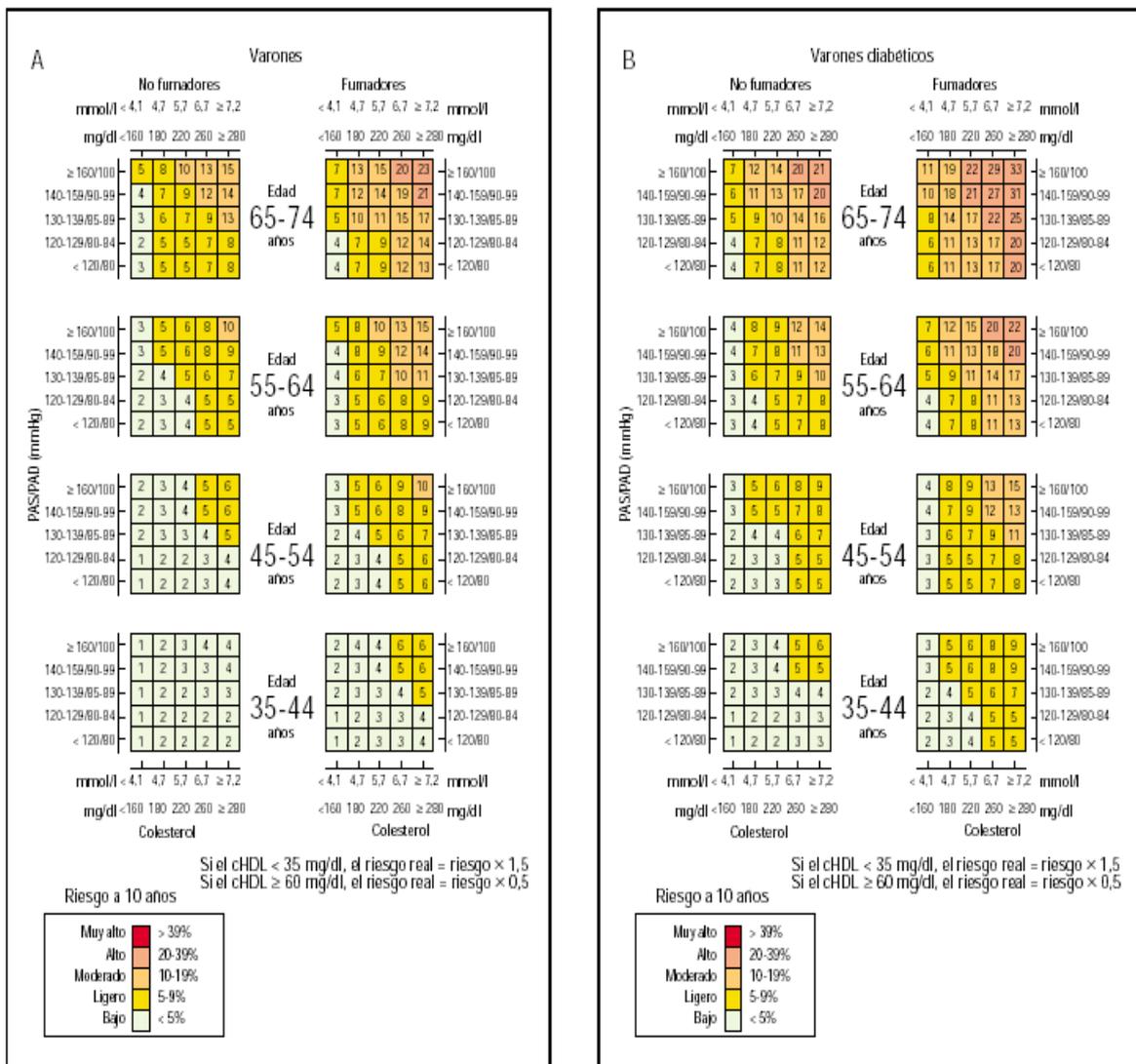
		P	D
		H	D
		S	D

ANEXO IV

TABLA BASADA EN LA ESCALA DE FRAMINGHAM (VERSIÓN DE WILSON) DE RIESGO CORONARIO ADAPTADA A LA POBLACIÓN ESPAÑOLA: REGICOR

(PARA EL SEXO MASCULINO)

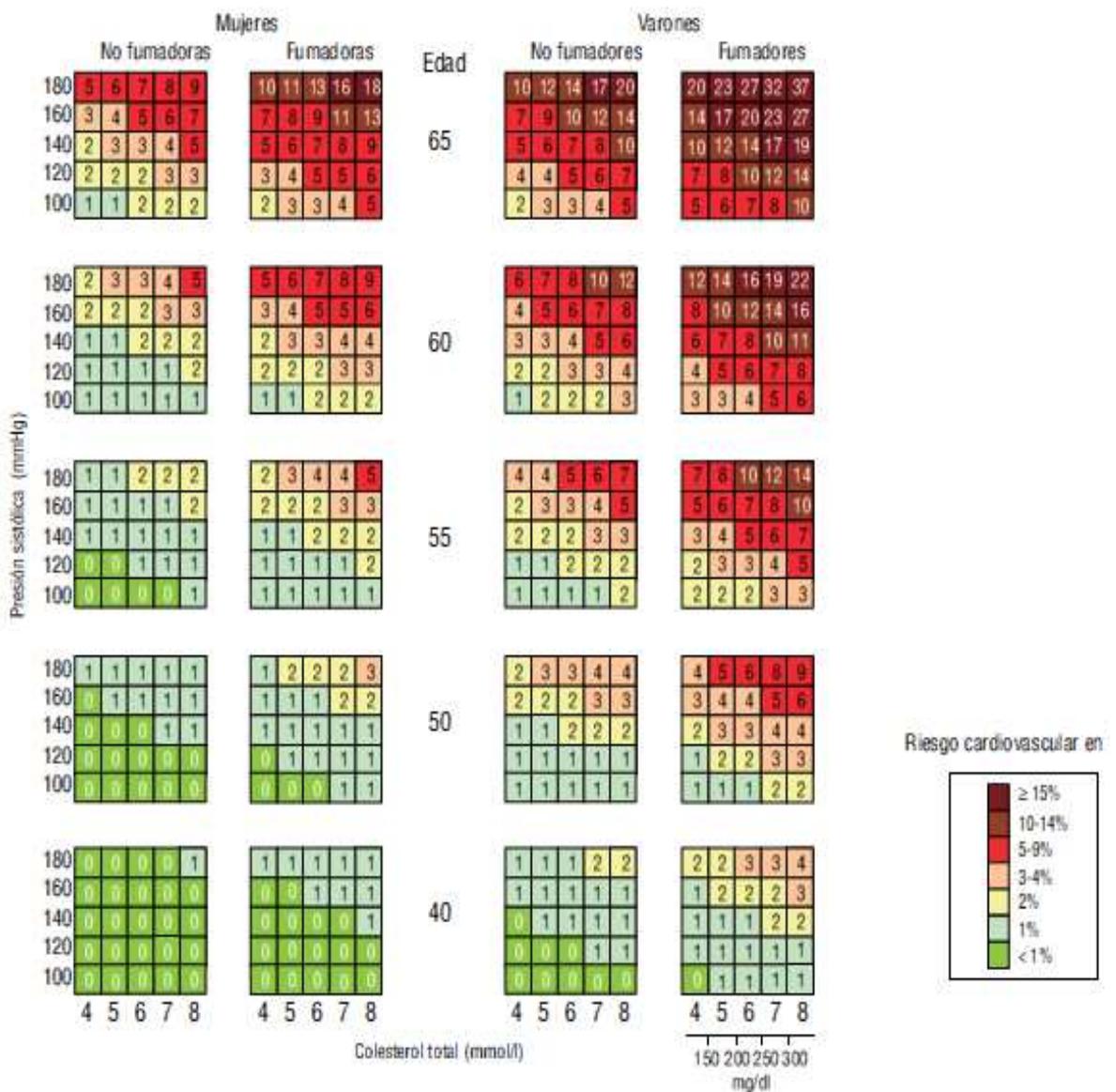
(Tomada de Marrugat *et al.* (2003b))



ANEXO V

TABLA SCORE DEL RIESGO ESTIMADO DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA EN 10 AÑOS, CALIBRADA PARA POBLACIÓN ESPAÑOLA

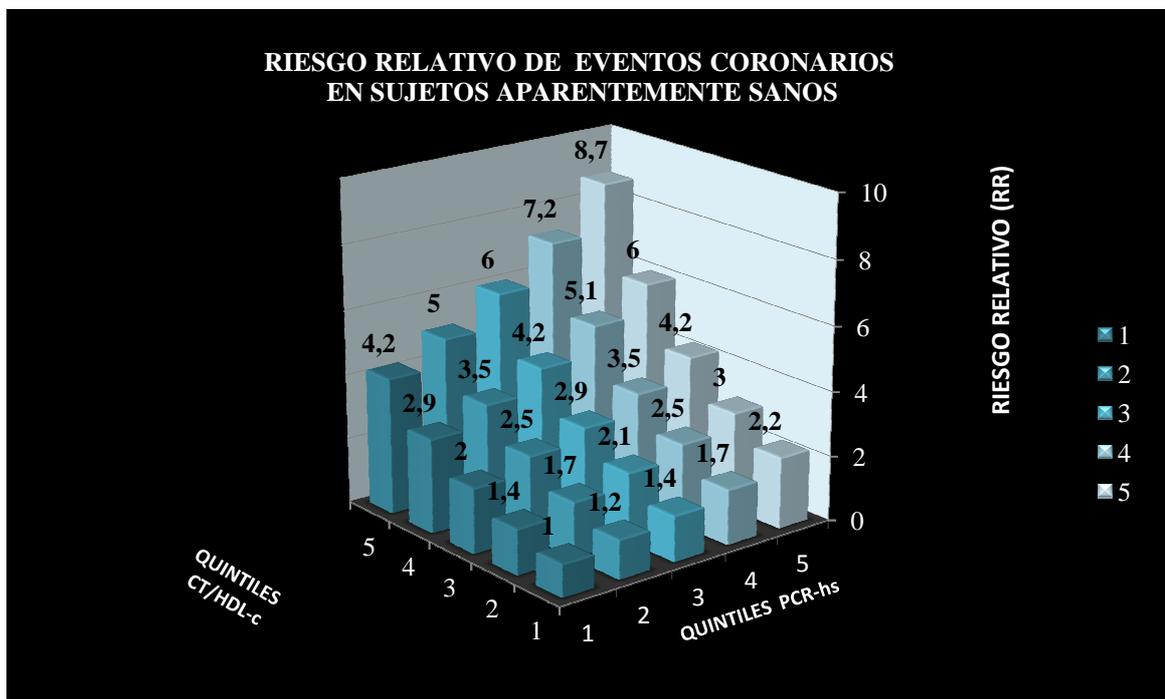
(Tomada de Fitzgerald *et al.* (2007))



ANEXO VI

TABLAS DE RIESGO RELATIVO DE FUTUROS EVENTOS CORONARIOS PARA VARONES, BASADO EN QUINTILES DE PROTEÍNA C REACTIVA (PCRhs) Y RAZÓN COLESTEROL TOTAL/COLESTEROL DE ALTA DENSIDAD (CT/HDL-C)

(Construidas con datos de Rifai & Ridker (2001)).



RR ESTIMADO PARA FUTUROS EVENTOS CORONARIOS EN HOMBRES BASADO EN QUINTILES DE PCR-hs y RATIO COLESTEROL TOTAL /HDL-c						
QUINTILES Chol.tot / cHDL		QUINTILES DE PCR-hs (mg /L)				
		1	2	3	4	5
		<0,7	0,7-1,1	1,2-1,9	2,0-3,8	3,9-15,0
1	<3,4	1	1,2	1,4	1,7	2,2
2	3,4-4,0	1,4	1,7	2,1	2,5	3
3	4,1-4,7	2	2,5	2,9	3,5	4,2
4	4,8-5,5	2,9	3,5	4,2	5,1	6
5	>5,5	4,2	5	6	7,2	8,7

