

Cardioprotección y ejercicio: diferencias ligadas al sexo

DR. ROBERTO SANDO-ITO

PUBLICADO EN LA REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DEL CLIMATERIO
Vol XIV, (44-52) agosto-diciembre 2004

Existe evidencia clínica y experimental, que sustenta el desarrollo de cardioprotección realizando ejercicio en forma regular. Las personas físicamente activas presentan menos incidencia de infarto al miocardio, comparadas con personas sedentarias. Incluso la tasa de supervivencia en pacientes que ya sufrieron un infarto al miocardio es mayor en los que realizaban actividad física. La actividad física habitual reduce el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares independientemente de otras modificaciones en el estilo de vida.

Las condiciones mediante las cuales se produce cardioprotección inducida por el ejercicio pueden incluir: desarrollo de arterias colaterales en la circulación coronaria, inducción de proteínas termogeneradas (*Heat-shock proteins* o Hsp) y aumento de la capacidad antioxidante del corazón.

El ejercicio modifica otros factores de riesgo como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, hiperlipidemias, riesgo de trombosis y disfunción endotelial. Resulta lógico pensar que la asociación entre el ejercicio y las menores tasas de mortalidad por causas cardiovasculares sea la resultante de uno o más de estos factores de riesgo.

METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y OBESIDAD

El ejercicio produce efectos favorables en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Mejora el transporte de glucosa a través de la membrana celular mediante un mecanismo regulado por transportadores de glucosa y el descenso de la liberación de glucosa hepática, lo que optimiza su utilización por los diferentes tejidos. Hay una clara relación entre obesidad y sedentarismo y el ejercicio puede contribuir a la pérdida de peso; la cual ocasionará menores concentraciones de ácidos grasos en la sangre, con menor estimulación de las células beta del páncreas y una disminución en la secreción de la insulina.

Si bien, el ejercicio solo, produce una reducción modesta de la grasa corporal. Al acompañarlo con dieta hipocalórica, sí se obtienen reducciones significativas de la grasa corporal y del riesgo cardiovascular ya que la constitución corporal y la distribución de la grasa se relacionan con la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

INJURIA MIOCÁRDICA DE ISQUEMIA/ REPERFUSIÓN (I/R)

Se ha sugerido que los trombos se forman y se disuelven espontánea y continuamente en las arterias coronarias estenóticas. Algunos se organizan y se incorporan a la placa ateromatosa; este proceso de isquemia y reperfusión miocárdica, puede dividirse en tres niveles, dependiendo de la duración de la isquemia.

La reperfusión después de 1 a 5 minutos de isquemia puede dar lugar a taquicardia o fibrilación ventricular con o sin déficit permanente en la función ventricular. La reperfusión tras una isquemia de 5 a 20 minutos produce una forma de injuria miocárdica conocida como 'atardimiento' cardíaco (*stunning*), caracterizado por una deficiencia de la contractilidad miocárdica sin muerte celular. Cuando la isquemia se extiende más de 20 minutos, se dañan irreversiblemente los miocitos cardíacos lo que conlleva a muerte celular y al infarto al miocardio. El tejido infartado pierde la capacidad contráctil, alterando la función de bomba del corazón.

MECANISMO DE CARDIOPROTECCIÓN INDUCIDO POR EL EJERCICIO

Aún son desconocidos, aunque se han planteado tres hipótesis:

1. Cambios anatómicos en arterias coronarias (v.gr., circulación colateral), que se presentan después de meses de ejercicio habitual. No explica porqué el ejercicio iniciado hace 3 a 5 días ya induce cardioprotección.

Médico Internista. Vocal de Acción Científica de la Sociedad Peruana del Climaterio



2. Proteínas termogeneradas (*Heat-shock proteins* o Hsp): Proteínas miocárdicas liberadas por el calor. Las proteínas son importantes para mantener la integridad de la membrana celular y la homeostasis celular. Se han descrito varias como las: Hsp 10, Hsp 27, Hsp 40, Hsp 60, Hsp 90, Hsp 70 y Hsp 72. De las cuales las Hsp 70, Hsp 72 y probablemente la Hsp 27 tendrían relación con una mayor resistencia contra el estrés celular y se les relaciona con la cardioprotección del ejercicio.
3. Aumento de la capacidad antioxidante del miocardio: El estrés oxidativo producido por la injuria de isquemia y reperfusión aumenta los niveles de especies reactivas al oxígeno (ROS). Las defensas antioxidantes incluyen: superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa y catalasa. También glutatión reducido (GSH) y las vitaminas E y C.

EJERCICIO, ESTRÓGENOS Y CARDIOPROTECCIÓN

Las diferencias ligadas al sexo para los eventos coronarios isquémicos son conocidas: las mujeres antes de la menopausia tienen menos riesgo de desarrollar aterosclerosis en comparación con hombres de la misma edad. Ventaja que desaparece llegado el climaterio.

Esto se ha tratado de explicar por la acción de los estrógenos ováricos. Se sabe que los estrógenos tienen efectos favorables sobre el tono vasomotor, la integridad vascular, la presión arterial, el perfil lipídico y el metabolismo del colesterol. Se sabe poco de los estrógenos en su relación a los mecanismos de defensa activados por el estrés oxidativo en la injuria de isquemia miocárdica y reperfusión.

Paroo y colaboradores, publicaron en el *Circulation Research*, que el ejercicio induce la expresión de proteínas termogeneradas, sobretodo Hsp 70, modulado por los estrógenos, lo que tendrá un rol en el dimorfismo sexual de la cardioprotección inducida por el ejercicio. Sin embargo, estudios en ratas demostraron que un régimen de ejercicios (30 metros por minuto durante una hora) induce la liberación de Hsp 70 en los machos y no en ratas hembras.

En las hembras ovariectomizadas la respuesta es similar a la de los machos; pero el reemplazo estrogénico vuelve a producir la diferencia de la expresión del Hsp 70 relacionada al sexo. Esto sugiere que los estrógenos cumplen un papel fundamental para reprimir la respuesta de estrés inducida por la actividad física.

Hsp 70 pertenece a una familia multigénica de proteínas termogeneradas que codifican genes de proteínas intracelulares disparadas por golpes de calor o diversas situaciones de estrés. Se convierten en agentes cardioprotectores, que retardan las anomalías implicadas, parcialmente, en la patogénesis del daño oxidativo relacionado con la edad, aterosclero-

sis e isquemia miocárdica y reperfusión. La sobreexpresión de Hsp 70 permite efectiva protección contra la injuria miocárdica, reduce la disfunción ventricular postisquemia y mejora la síntesis de ATP. A nivel molecular tiene efectos antiapoptóticos en el miocito cardiaco.

El rol fisiológico de las proteínas termogeneradas (Hsp) por estrés está estrechamente ligada a su regulación transcripcional, la cual está mediada por una familia de reguladores transcripcionales conocidos colectivamente como factores de transcripción termogenerados (HSFs)

Diferentes situaciones de estrés promueven la inestabilidad de las proteínas y su desnaturalización, liberan HSF1 que activado aumenta la fosforilación y tiene gran afinidad en los lugares en donde se estimulan los genes Hsp. Asimismo, elevación del estrés oxidativo estimula la formación de especies reactivas al oxígeno (ROS) activados y mediados por HSF1.

El ejercicio también estimula la liberación de Hsp70 en miocardio, músculo esquelético, leucocitos humanos, probablemente por la acción del HSF1. Sin embargo, paradójicamente, la administración de estrógenos exógenos disminuye la expresión de HSP 70, inducida por el ejercicio, sin disminuir la cardioprotección.

¿Cómo pueden los estrógenos atenuar la expresión de Hsp 70 inducida por el ejercicio?

Los efectos de los estrógenos pueden estar mediados por receptores específicos (a y b), homólogos de la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas, presentes en todos los tipos celulares mayores como el vascular endotelial, músculo liso y miocitos cardiacos. Estudios utilizando tamoxifeno, que es un modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM), confirman la importancia de dichos receptores. Sus resultados parecen excluir, algún papel significativo de requerimientos dependientes de la liberación sexo específica de Hsp 70. No obstante, otros estudios reportan que estrógenos y progesterona inducen liberación de Hsp 70.

La disminución de la expresión de Hsp 70 por los estrógenos, sugieren hipótesis alternativas que involucran la regulación de mecanismos de defensa concurrentes relacionados al factor de transcripción HSF1. La posibilidad que las diferencias relacionadas a sexo se encuentre en los niveles de estrés oxidativo, señal importante para la activación de HSF1, que interviene en la regulación directa de la activación transcripcional del gene Hsp 70. Asimismo, la regulación sexo específica de Hsp 70, puede explicarse por diferencias entre ambos respecto al umbral de la expresión del gene dependiente de HSF1 o en el estado redox intracelular o ambos.

Finalmente, la protección contra la injuria isquémica en ratas machos tras la actividad física es semejante a la observada en ratas hembras sedentarias. En otras palabras, se requiere de



ejercicio para que los machos alcancen el mismo nivel de protección endógena que tienen las ratas hembras.

En resumen: una mayor actividad parasimpática, puede influir disminuyendo la frecuencia cardíaca y la presión arterial promedio disminuyendo la vulnerabilidad por injuria miocárdica en ratas hembras.

Nuevas evidencias implican diferencias sexo específicas en modelos experimentales y regulación de defensa, aunque aún hay interrogantes acerca del dimorfismo sexual sobre la vulnerabilidad miocárdica a la isquemia. Sobre otros mecanismos que explicarían la cardioprotección inducida por la actividad física, en sexo femenino, complementarios a la expresión de Hsp 70.

Por el momento, la recomendación de no más de 5 horas de ejercicio a la semana, dividido en períodos de 30 a 45 minutos diarios de actividad física no extenuante, sigue siendo la mejor recomendación para la población en general. Independientemente del dimorfismo sexual contra la vulnerabilidad miocárdica a la injuria isquémica o a la mayor cardioprotección natural observada en el sexo femenino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Powers S, et al. Exercises and cardioprotección. *Curr Opin Cardiol.* 2002;(17): 495-502.
2. Ivon B, Christians E. Exercise, estrogen and ischemic cardioprotección by heat shock protein 70. *Circul Res* 2002;(90): 833-835.
3. Haydar D, et al. Age and attenuation of exercise-induced myocardial HSP 72 accumulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;(285): 1609-1615.
4. Lennon S, et al. Elevated Mn SOD is not required for exercise-induced cardioprotección against myocardial stunning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;(287): 975-980.
5. Hamilton K, et al. Exercise, antioxidants, and HSP 72: protection against myocardial ischemia/reperfusion. *Free Radic Biol & Med* (2003;34): 800-809.
6. Harris B, Starnes J. Effects of body temperature during exercise training on myocardial adaptations. *Am J Physiol Heart Physiol* 2001;280: 2271-2280.
7. Bowles D, et al. Coronary smooth muscle adaptation to exercise: does it play a role in cardioprotección? *Acta Physiol Scand* 2003;178: 117-121.
8. Taylor R, et al. Acute exercise can improve cardioprotección without increasing heat shock protein content. *Am J Physiol* 1999;276: 1098-1102.
9. Parro Z, et al. Exercise improves postischemia cardiac function in males but not females: consequences of a novel sex-specific heat shock protein 70 response. *Circ Res.* 2002;90: 911-917.