



UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA

UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA KINESIOLOGÍA

“Eficacia del ejercicio aeróbico previo al sedentarismo prolongado, en la prevención de la disfunción endotelial aguda de la extremidad inferior en adultos con sobrepeso/obeso entre 18 - 40 años de edad”

Tesis para optar al grado de
Licenciado en Kinesiología

Autores: Franco Simon Bahamonde Soto
Catalina Noemi Huenchual Quintana
Nicolás Eduardo Stuardo Carrillo

Temuco, Diciembre de 2021.



UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA

UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA KINESIOLOGÍA

“Eficacia del ejercicio aeróbico previo al sedentarismo prolongado, en la prevención de la disfunción endotelial aguda de la extremidad inferior en adultos con sobrepeso/obeso entre 18 - 40 años de edad”

Tesis para optar al grado de
Licenciado en Kinesiología

Autores: Franco Simon Bahamonde Soto
Catalina Noemi Huenchual Quintana
Nicolás Eduardo Stuardo Carrillo

Profesor guía: Francisco Soto Rdriguez

Temuco, Diciembre de 2021.

Agradecimientos:

No cabe más que destacar el cansancio que sentimos en este momento y la sensación de haber dado todo lo que estuvo a nuestro alcance y conocimiento para poder finalizar este arduo trabajo, que por momentos parecía imposible terminar pero que felizmente podemos decir: “se logró”.

De forma conjunta nos gustaría agradecer a nuestro querido docente el Klgo. Francisco Soto Rodriguez por guiarnos a lo largo de todo este proceso, de la mejor manera posible, siempre con mucha paciencia, respondiendo eficazmente a todas nuestras inquietudes, por el tiempo invertido en nuestro aprendizaje y por regalarnos en cada reunión esa sonrisa motivadora para seguir adelante. Sin duda su dedicación y amor por lo que hace fue uno de los gatillantes para que estemos escribiendo esto en este momento, siempre en nuestros corazones.

Franco Bahamonde

Catalina Huenchual

Nicolas Stuardo

De forma personal me gustaría agradecer a mi pequeña alfombra peluda, por acompañarme en esas eternas noches, cuando sentía que ya no podía más y por brindarme su incondicional amor y calidez cuando lo necesite.

Cata

Índice:

Resumen.....	7
Glosario de términos.....	8
Capítulo I: introducción.....	11
Capítulo II : Marco teórico.....	12
Endotelio.....	12
Definición.....	12
Estructura endotelial.....	13
Función endotelial.....	16
Función como barrera selectiva.....	17
Factores vasodilatadores.....	18
Factores vasoconstrictores.....	21
Factores inmunológicos.....	23
Función anticoagulante.....	23
Factores coagulantes.....	24
Disfunción endotelial.....	24
Factores de riesgo.....	26
Fisiología de la disfunción endotelial.....	27
Actividad Física y ejercicio.....	30
Resistencia cardiorrespiratoria.....	31
Ejercicio aeróbico.....	32
Beneficios del ejercicio físico sobre la salud endotelial.....	34
Sedentarismo.....	39
RCV asociado a sedentarismo prolongado.....	40
Efectos del sedentarismo sobre la salud endotelial.....	40
Índice de masa corporal.....	42
Clasificación y definición por IMC.....	42
Sobrepeso/Obesidad asociado a una resistencia a la insulina.....	42
Capítulo III :Revisión de la literatura.....	47
Pregunta de búsqueda.....	47
Área de estudio epidemiológico.....	47

Protocolo de búsqueda.....	47
Búsqueda en base de datos.....	47
Análisis crítico de la literatura.....	51
Capítulo IV: Proyecto de investigación.....	58
Pregunta de investigación.....	58
Objetivo general.....	58
Objetivos específicos.....	58
Justificación de la pregunta de investigación.....	59
Capítulo V: Materiales y métodos.....	62
Diseño de investigación propuesto.....	63
Diseño de investigación propuesto.....	63
Población y muestra.....	63
Criterios de elegibilidad.....	63
Criterios de inclusión.....	64
Criterios de exclusión.....	64
Reclutamiento.....	64
Muestra.....	65
Variables y mediciones.....	67
Capítulo VI: Propuesta de análisis estadístico.....	72
Hipótesis.....	72
Estadística descriptiva.....	72
Estadística inferencial.....	72
Capítulo VII: Ética en investigación ...	74
Capítulo VIII: Administración y presupuesto del estudio.....	76
Anexos.....	84
Referencias.....	92

Resumen

Introducción: Hay clara evidencia sobre los efectos negativos que tienen largos periodos de sedentarismo y la inactividad física, sin embargo un nuevo factor de riesgo cardiovascular ha ganado gran importancia en la comunidad investigadora, “El deterioro de la función endotelial”, Este nuevo factor de riesgo cardiovascular se plantea es precursor importante de las patologías cardiovasculares ya conocidas por el área de la salud, siendo este un posible efecto gatillantes de futuras complicaciones.

Objetivo: Determinar la eficacia del ejercicio aeróbico previo al sedentarismo prolongado de 3 horas en la prevención de la disfunción endotelial aguda en adultos con sobrepeso u obesos entre los 18 a 40 años de edad.

Método: Para el desarrollo de esta intervención se utilizará un ensayo crossover trial donde tendremos dos intervenciones una A la cual son sujetos que realizaran ejercicio físico durante 40 min para luego ser inducido a un sedentarismo prolongado de 3 horas mientras que la intervención B será inducido al mismo sedentarismo sin realizar el ejercicio físico previo a este. Para la elección de los participantes se generaron criterios de inclusión(sexo masculino, imc y edad) como exclusión(patologías asociadas a ECV) los cuales se evaluaron al momento de realizar la intervención al inicio de la investigación.

Palabras claves: Sedentarismo, ejercicio aeróbico, disfunción endotelial. sobrepeso u obesidad, riesgo cardiovascular.

Glosario de términos:

Actividad física: cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos, con el consiguiente consumo de energía

comportamiento sedentario: actividades que involucran una gasto energético menor a 1,5 METs, estas son principalmente actividades como comer, ver televisión, trabajar en el computar o estudiar sentado

Inactividad física: El no cumplimiento de las recomendaciones mínimas internacionales de AF para la salud de la población

Ejercicio físico: es una actividad planificada, estructurada y repetitiva, cuyo fin es mantener y mejorar nuestra forma física.

Riesgo cardiovascular: Es la probabilidad que tiene un individuo de sufrir una de estas enfermedades dentro de un determinado plazo de tiempo y esto va a depender fundamentalmente del número de factores de riesgo que estén presentes en un individuo.

Sobrepeso: acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

Disfunción endotelial: presencia de un fenotipo endotelial alterado caracterizado por una biodisponibilidad reducida de NO, estrés oxidativo aumentado, expresión aumentada de factores protrombóticos y proinflamatorios y una vasorreactividad aumentada.

Ejercicio aeróbico: Actividad física que aumenta la frecuencia cardiaca y el consumo de oxígeno del cuerpo. Ayuda a mejorar la aptitud física de una persona.

Shear stress: tensión que ejerce la columna de sangre sobre la superficie endotelial en dirección tangencial generando una deformación de esta superficie o strain (deformación del mismo).

AGEs: Productos de la Glicosilación Avanzada

ATP: Adenosín Trifosfato

BH4: tetrahidrobiopterina

CAM: Moléculas de Adhesión Celular

EDHF: Factor Hiperpolarizante Derivado del Endotelio

EET: Ácido Epoxieicosatrienoico eNOS: Enzima Óxido Nítrico Sintetasa Endotelial EPCR:

Receptor Endotelial de la Proteína C

ET-1: Endotelina 1

FMN: Flavin Mononucleótido

GLUT1: Transportador de Glucosa Tipo 1

GMPc: Guanosín Monofosfato cíclico

HLP: Heparina Sulfato Proteglicano

ICAM: Moléculas de Adhesión Intracelular

iNOS: Enzima Óxido Nítrico Sintetasa inducible

JAM: Molécula de adhesión celular

LDL: Lipoproteína de Baja Densidad

NADPH: Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato

nF-kB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de células B activadas

nNOS: Enzima Óxido Nítrico Sintetasa neuronal

NO: Óxido Nítrico

PAR: Receptores Activados por proteasas

PE-CAM: Moléculas de Adhesión Plaquetas-célula Endotelial

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno

SGLT: Transportador Sodio/Glucosa

TFPI: Inhibidor de la vía del Factor Tisular

TNF-alfa: Factor de Necrosis Tumoral alfa

VCAM: Moléculas de Adhesión de Células Vasculares

VE-cadherina: Cadherina del Endotelio Vascular

Capítulo 1

Introducción.

En la actualidad las enfermedades metabólicas y cardiovasculares son de gran relevancia en la población, siendo muchas veces su principal causa los malos hábitos que la población tiene como lo es la mala alimentación, la baja realización de actividad física y el comportamiento sedentario. Hay clara evidencia sobre los efectos negativos que tienen largos periodos de sedentarismo y la inactividad física como también los múltiples beneficios que posee la actividad y ejercicio físico.

Si bien la evidencia científica reconoce los efectos negativos en los últimos años, un nuevo factor de riesgo cardiovascular ha ganado gran importancia en la comunidad investigativa a medida que se ha ido investigando sobre este. Este nuevo factor de riesgo cardiovascular se plantea es precursor importante para las patologías cardiovasculares ya conocidas por el área de la salud, siendo sus posibles efectos gatillantes de futuras complicaciones.

Sin embargo, no hay suficiente evidencia respecto de cómo el ejercicio previo puede prevenir el deterioro de la función endotelial provocada por el sedentarismo prolongado. Lo cual nos hace plantear alternativas de cómo contrarrestar los efectos que tienen estos factores de riesgo en la salud endotelial. La poca evidencia muestra beneficios en realizar diferentes intervenciones en adultos sanos previo a los periodos de sedentarismo prolongado, pero ¿Qué sucederá en los adultos con sobrepeso? siendo que los índices de la obesidad han ido aumentando durante las últimas décadas, yendo de 23.2% en 2003 a 27.4% en 2010 y el

último informe es de 34,4% en 2017. En relación con esta pregunta planteamos una nueva pregunta de investigación. (1)

¿Es eficaz el ejercicio aeróbico previo al sedentarismo prolongado, en la prevención de la disfunción endotelial de la extremidad inferior en adultos con sobrepeso/ obeso entre 18 - 40 años de edad?

Capítulo 2

1. Marco teórico.

1.1 Endotelio.

Los vasos sanguíneos están formados por tres capas concéntricas, una capa externa o adventicia, una capa media formada por células de músculo liso y una capa interna, el endotelio, una fina capa de células planas adheridas a una matriz extracelular como podemos observar en la figura 1. (2)

El endotelio se puede definir como una monocapa que separa los tejidos de la sangre, su principal función es regular el flujo y la perfusión sistémicos a través de cambios en el diámetro y en el tono vascular, responde a factores químicos (acetilcolina, angiotensina) y físicos (aumento de la presión en los vasos sanguíneos, fuerzas de rozamiento de la sangre sobre la superficie endotelial o “shear stress”) liberando estas sustancias (3)

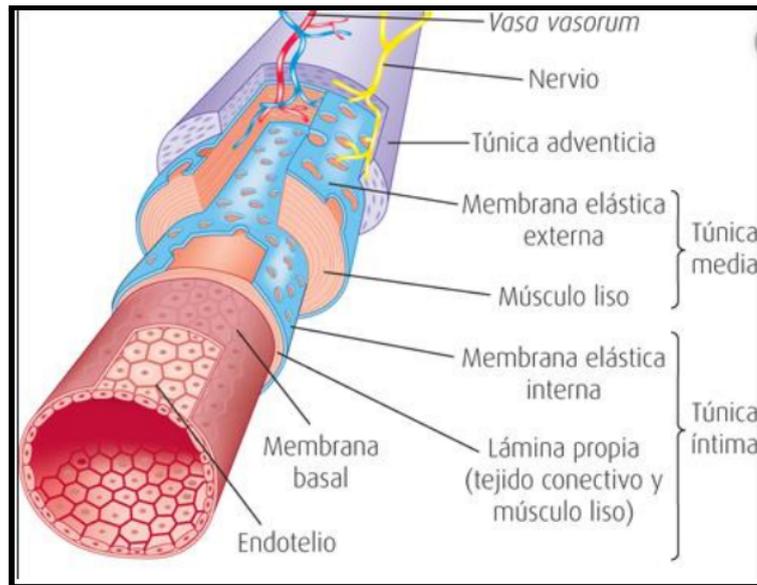


Figura 1. Esquema de las diferentes capas de un vaso sanguíneo. Fuente: Julio Sepulveda Saavedra. Texto Atlas de Histología. Biología Celular y tisular, 2e.,

Es una barrera altamente selectiva y un órgano metabólicamente muy activo y con un papel fundamental en la homeostasis vascular, esto implica mantener un equilibrio altamente regulado entre un estado vasodilatador, el cual es frecuentemente asociado con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitrombóticas, y un estado vasoconstrictor, frecuentemente asociado con un estado prooxidante, proinflamatorio y protrombótico. (2)

1.2 Estructura endotelial.

El endotelio forma la superficie interna de los vasos sanguíneos. La célula endotelial (CE) es generalmente plana, pero también puede ser cuboide y su grosor varía desde menos de 0.1 μm en los capilares y venas hasta 1 μm en la arteria aorta (2)

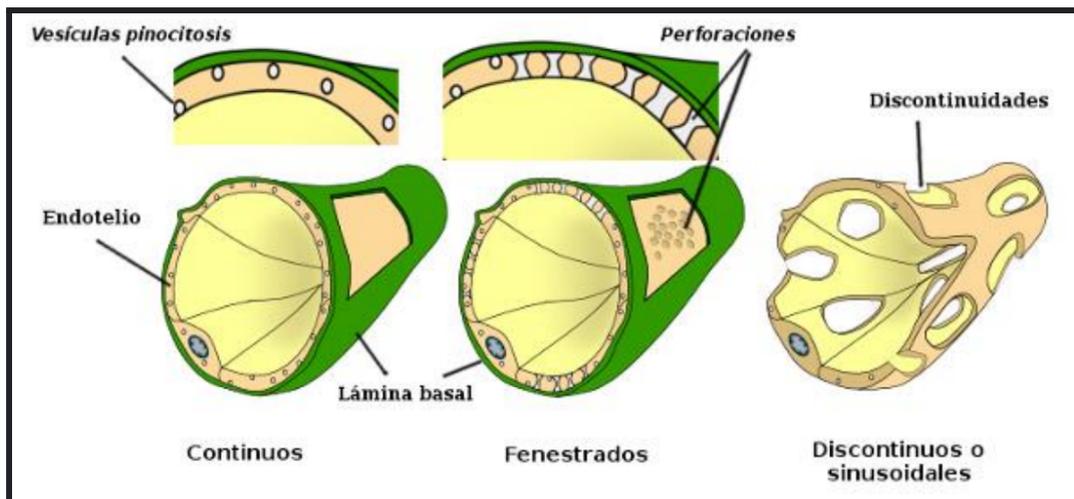
El endotelio puede ser continuo o discontinuo, el continuo puede ser fenestrado o no fenestrado. El endotelio continuo fenestrado es característico de los órganos involucrados en la filtración o la secreción, incluyendo las glándulas endocrinas y exocrinas, la mucosa gástrica e intestinal, los glomérulos, el plexo coroideo y una subpoblación de los túbulos renales. El endotelio discontinuo es encontrado en ciertos lechos vasculares sinusoidales, incluyendo el hígado (3)

El endotelio continuo se caracteriza por células endoteliales fuertemente conectadas unas a otras y rodeadas por una membrana basal continua. Las uniones intercelulares están formadas por complejos multiproteicos, conteniendo proteínas transmembranales y citosólicas, que conectan las proteínas de membrana con el citoesqueleto intracelular. (2)

En la figura 2 se puede observar las diferentes variaciones morfológicas del endotelio ya mencionadas.

Figura 2. Variaciones morfológicas del endotelio, en función de su lugar en el organismo.
Fuente: <https://mmegias.webs.uvigo.es/8-tipos-celulares/endotelial.php>

Hay dos subtipos de uniones intercelulares: las uniones apretadas o “zona ocludens” y las uniones adherentes o “zona adherens” . En las uniones apretadas las principales proteínas son las claudinas, las ocludinas y las moléculas de adhesión JAMs. En las uniones adherentes se cuenta solo una proteína transmembrana, cadherina VE como se observa en la figura 3 (4)



Las CEs producen la mayoría de su ATP por medio de la glicólisis en lugar del metabolismo oxidativo (ciclo de Krebs Fosforilación oxidativa). En condiciones fisiológicas más del 80% del ATP es generado por la conversión de la glucosa hasta lactato. Menos del 1% del piruvato derivado de la glucosa entra a la mitocondria para el metabolismo oxidativo (5)

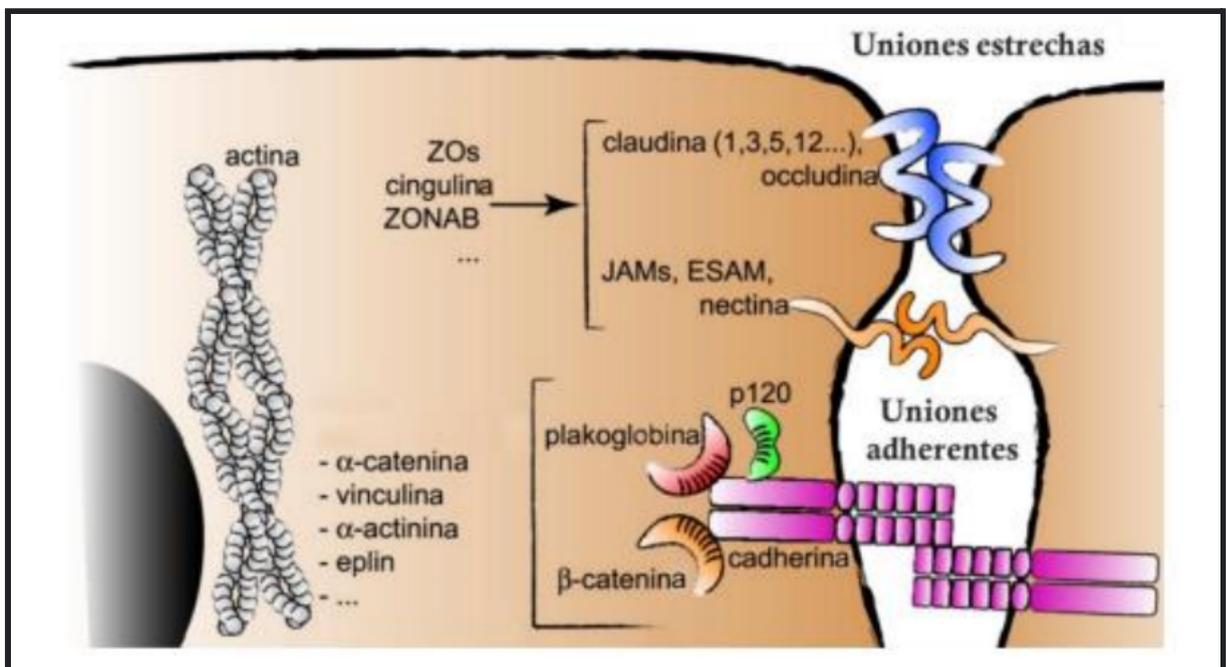


Figura 3. Esquema de uniones adherentes, uniones apretadas y sus componentes. Fuente: Dejana et al, 2009.

1.3 Función endotelial

La célula endotelial lleva a cabo una variedad de funciones que son específicas de su localización y por esta razón exhibe una considerable heterogeneidad y características que son distintas de cada lecho vascular (6)

La célula endotelial sintetiza y libera una gran variedad de sustancias, incluyendo sustancias vasoactivas que regulan el tono vascular, la presión sanguínea y el flujo sanguíneo local; sustancias que participan en la coagulación, en la fibrinólisis y en reacciones inflamatorias e inmunológica; especies reactivas del oxígeno y especies reactivas del nitrógeno, involucradas en la oxidación y nitrosilación de proteínas y lípidos y factores de crecimiento que promueven el crecimiento celular. (7)

La principal función del endotelio es la regulación del flujo sanguíneo sistémico y la perfusión tisular por medio de cambios en el diámetro de los vasos y en el tono vascular, ejecutado en conjunto con las células musculares adyacentes y los pericitos.(2)

El endotelio controla el tono vascular mediante la producción de NO, prostaciclina, y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, todos ellos factores vasodilatadores. El estado vasoconstrictor es mediado por la producción de endotelina-1, angiotensina II y tromboxano A₂.(2)

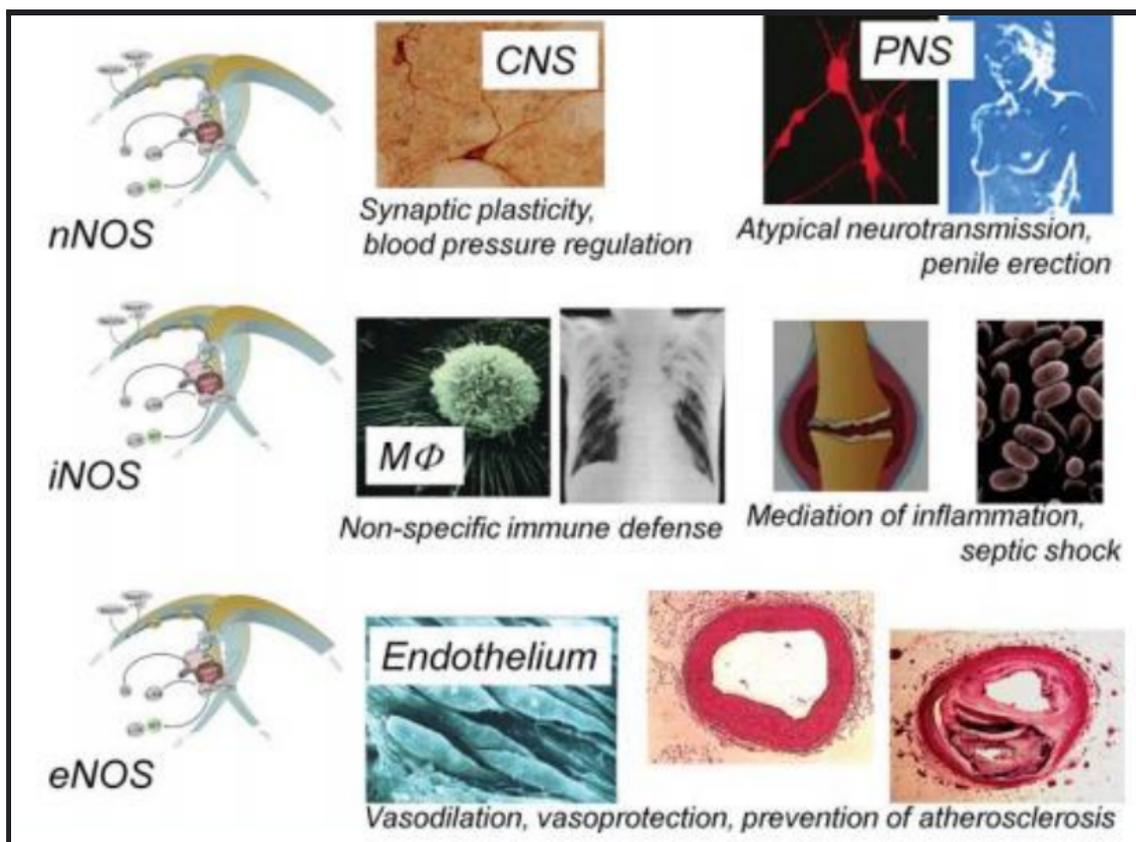
<p>Sustancias vasoactivas:</p> <p><u>Vasodilatadores</u> Adrenalina Kininas Óxido nítrico Factor hiperpolarizante derivado del endotelio Prostaciclina</p> <p><u>Vasoconstrictores</u> Angiotensina II Prostanoides vasoconstrictores</p> <p>Coagulación y fibrinólisis:</p> <p><u>Coagulación</u> Factor V Heparán Sulfato Proteína CyS Trombomodulina Factor tisular Factor de Von Willebrand</p> <p><u>Fibrinólisis</u> Inhibidor del activador del plasminógeno Activador tisular del plasminógeno Urokinasa</p> <p>Factores de crecimiento: Factor básico de crecimiento de fibroblastos Factor de crecimiento similar a insulina Factor de crecimiento transformante</p>	<p>Mediadores inmunológicos e inflamatorios:</p> <p><u>Citoquinas</u> Interleuquinas Proteína quimioatrayente de monocitos 1 Factor de necrosis tumoral</p> <p>Moléculas de adhesión: Moléculas de adhesión intercelular Moléculas de adhesión célula endotelial-plaqueta Selectinas Moléculas de adhesión de células vasculares</p> <p>Especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno:</p> <p><u>Especies reactivas de oxígeno</u> Peróxido de hidrógeno Hiperóxido Superóxido</p> <p><u>Especies reactivas del nitrógeno</u> Nitrito Dióxido de nitrógeno Peroxinitrito Cloruro de nitrilo</p>
---	---

Figura 4. Sustancias sintetizadas por el endotelio vascular.
Fuente: Adaptado de: Bo J. et al, 2015.

La CE participa en el proceso de curación después de haber ocurrido un proceso inflamatorio o una lesión. Esta célula actúa como una especie de vector de la angiogénesis, un proceso que forma parte de la reparación tisular(2)

1.4 Función como barrera selectiva.

El endotelio actúa como una barrera selectiva que controla el movimiento de fluidos, iones y otras macromoléculas entre la circulación sanguínea y los tejidos adyacentes por medio de la regulación de los complejos de unión entre las células endoteliales. El glucocáliz endotelial, una capa superficial constituida por glicoproteínas y proteoglicanos y proteínas plasmáticas atrapadas, también está involucrado en la regulación de la permeabilidad vascular, pudiendo afectar la capacidad de diferentes moléculas para acceder al endotelio según su tamaño y su carga. (8)



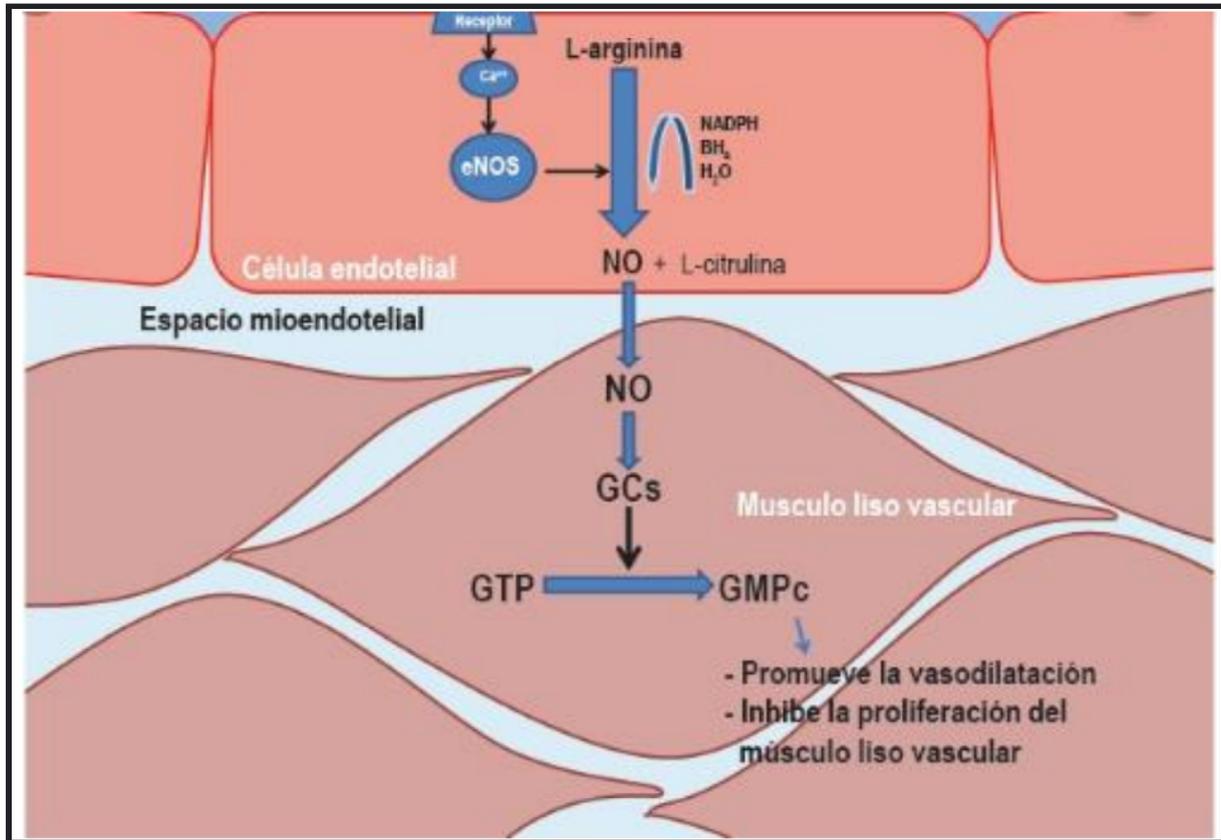
1.5 Factores vasodilatadores

Óxido Nítrico (NO)

El NO juega un papel muy importante a nivel vascular ya que es el principal agente vasodilatador endotelial (figura 6) y participa además en la homeostasis e inhibe el crecimiento vascular. El NO es producido en las células endoteliales por las NO-sintetasas. Existen tres isoformas de esta enzima, la NOS-I o neuronal (NOS_n), la NOS II o inducible (NOS_i) y las NOS-III o endotelial (NOS_e). Las NOS_n y NOS_e son constitutivas pero la NOS_i sólo se expresa si existen mecanismos inflamatorios. (figura 5) Son enzimas con una estructura muy similar y muy complejas que necesitan varios sustratos y cofactores. La NOS_e sintetiza el NO a partir del aminoácido L-arginina, oxígeno molecular y NADPH. Como cofactores necesita a la tetrahidrobiopterina (BH₄), la FMN y FAD. La enzima también necesita unirse al grupo hemo y a la calmodulina para poder realizar su acción. (9)

Figura 5. Funciones destacables de las diferentes isoformas de la NOS. Fuente: Förstermann y Sessa, 2012. - “nNOS”- enzima óxido nítrico sintetasa neuronal , -“iNOS”- enzima óxido nítrico sintetasa inducible, - “eNOS”- enzima óxido nítrico endotelial ,

-“CNS”- sistema nervioso central, -“PNS”- sistema nervioso parasimpático.



La unión de dos monómeros va a permitir la transferencia de electrones desde el dominio reductasa de uno al dominio oxigenasa del otro. Sin esa unión su acción no puede llevarse a cabo y se dice que la enzima está desacoplada. Una vez sintetizado, el NO difunde del endotelio al músculo liso vascular y allí activa a la guanilato ciclasa, que genera GMP cíclico a partir de GTP, responsable de la relajación del músculo liso (Cines et al, 1998). En el endotelio, el NO se produce en presencia de diferentes estímulos: mecánicos (aumento del flujo sanguíneo), químicos (mediado por bradicinina o acetilcolina) o metabólicos (hipoxia). Todos estos estímulos producirán un aumento en los niveles de calcio intracelular que se unen a la calmodulina y aumentan la actividad de NOSe. Cuando existe inflamación, las citoquinas producen un incremento en la transcripción del gen que codifica la enzima, por lo que aumentan los niveles de NOSe. Además, las citoquinas son las responsables de la expresión del ARNm que codifica para la NOSi, por lo que aumentará más la síntesis de óxido nítrico.

(10)

Figura 6. Esquema de la síntesis de óxido nítrico en la que participan: eNOS (enzima óxido nítrico sintetasa endotelial), GC (guanilato ciclasa), GTP (guanosín trifosfato) y GMPc (guanosín monofosfato cíclico).

Fuente: Adaptado de: Förstermann y Sessa, 2012.

Prostaglandinas

Existen otras sustancias que completan la función vasomotora del endotelio, como son las prostaglandinas, unos metabolitos del ácido araquidónico sintetizados gracias a la enzima ciclooxigenasa. En este caso no se producen en el endotelio y se liberan en condiciones de “shear stress” que es un proceso en el cual existe una tensión tangencial por parte de la columna de sangre sobre la estructura del endotelio, provocando una alteración tanto estructural como funcional de éste y generando en un futuro posibles disfunciones. Las prostaglandinas tienen un papel similar al NO, pero en este caso el efecto se produce gracias a la interacción con receptores específicos de la membrana del vaso, generando un aumento del AMPc (adenosín monofosfato cíclico) que es otro segundo mensajero y provocando relajación muscular al bajar la concentración de calcio intracelular.(11)

Prostaciclina

La prostaciclina (PGI₂) es un eicosanoide producido en las células endoteliales a partir del ácido araquidónico por acción de la ciclooxigenasas COX1 y COX2 y la prostaciclina sintetasa. (12)

La COX-1 está presente de forma constitutiva y es responsable de los niveles de prostanoïdes en los procesos fisiológicos. La COX-2 sólo se expresa cuando existen estímulos proinflamatorios. Una vez sintetizada la PGI₂ producirá un aumento de los niveles de AMPc, por activación de la adenilato ciclasa, inhibiendo la agregación plaquetaria y produciendo vasodilatación (12)

Factor Hiperpolarizante

Para cerrar el grupo de sustancias vasodilatadoras hablamos del Factor Hiperpolarizante Derivado del Endotelio. En este caso su origen proviene del ácido eicosatrienoico, que mediante la acción de la enzima P450 epoxigenasa da lugar a un metabolito, el ácido epoxi eicosatrienoico (EETs). Su mecanismo se basa en la apertura de canales de potasio dependiente de calcio en las células musculares, de manera que al hiperpolarizarse la membrana se produce la relajación de los vasos. (12)

1.6 Factores vasoconstrictores

Tromboxano A2

El tromboxano (TXA₂), al igual que la prostaciclina, es producido en la célula endotelial a partir de la prostaglandina H₂, sintetizada por las ciclooxigenasas con el ácido araquidónico como sustrato. La tromboxano sintasa actúa sobre la PGH₂ y genera tromboxano A₂. (12)

La principal acción del TXA₂ es la agregación plaquetaria y la coagulación vascular. Además, posee un fuerte efecto vasoconstrictor. En situaciones fisiológicas, existe un equilibrio entre la acción de la PGI₂ y el TXA₂ que sirve para regular la función plaquetaria normal (12)

Endotelina

La endotelina, ET-1, es producida en el citosol de las células endoteliales mayoritariamente, a partir de proendotelina por la enzima convertidora de endotelina (ECE).

Los estimulantes más potentes de su síntesis son la hipoxia, la isquemia y la fuerza de rozamiento vascular. La PGI₂ y el NO son inhibidores de su síntesis. (12)

Posee un fuerte efecto vasoconstrictor y agregante plaquetario. Una vez sintetizado ejerce su acción en los receptores de endotelinas A y B. La ET-1 tiene cien veces más afinidad por el receptor de endotelina A, responsable de la vasoconstricción, que para el receptor de endotelina B, responsable de la vasodilatación. Su efecto vasoconstrictor se debe también a un aumento de los niveles de calcio en el citosol de las células del músculo liso. La ET-1 se une al receptor de endotelina A, ETA y activa la fosfolipasa C, que generará dos segundos mensajeros IP₃ y diacilglicerol (DAG), que serán responsables del aumento de calcio intracelular. La vía del DAG activa a la proteinquinasa C (PKC), esencial para la vasoconstricción. Además, la endotelina 1 ejerce una acción indirecta, favorece una mayor liberación de angiotensina II, la serotonina y la noradrenalina, produciendo vasoconstricción también por ese medio. La ET-1 tiene también un efecto antagónico con el NO y la PGI₂. (12)

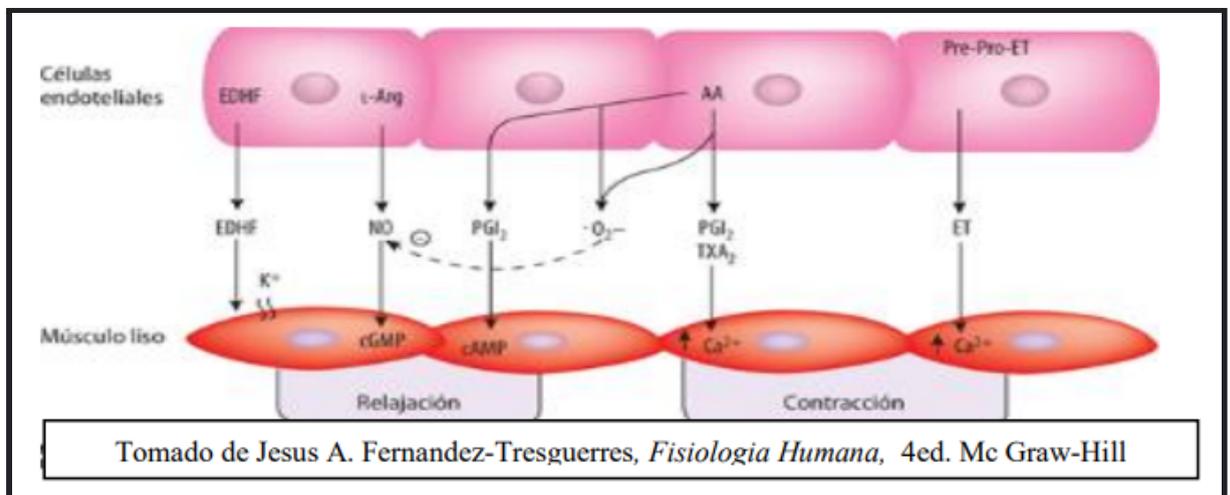


Figura 7
fuente: Jesus A. Fernandez-Tresguerres, *Fisiología Humana*, 4ed. Mc Graw-Hill.

1.7 Factores inmunológicos

Moléculas de adhesión

En situaciones fisiológicas normales el endotelio es antiadherente, pero en presencia de citoquinas proinflamatorias se expresan moléculas de adhesión (CAM) que actúan como marcadores de actividad endotelial. Las moléculas de adhesión se dividen en cuatro grupos principales: (12)

a) Superfamilia de las inmunoglobulinas, son las mayoritarias, existen de adhesión intracelular (ICAM1 y ICAM 2), de adhesión de células vasculares (VCAM) y de adhesión plaqueta-célula endotelial (PECAM). ICAM2 y PECAM son constitutivos y VCAM1 y ICAM1 son inducibles por citoquinas.

b) Integrinas, son proteínas de membrana que participan en la interacción célula-célula y célula-matriz extracelular.

c) Selectinas, se exponen en las superficies células y se nombran con la inicial de la célula que la expresa, E-Selectina en la célula endotelial, P-Selectina en las plaquetas y L-selectina en los leucocitos. La E-selectina se activa en presencia de citoquinas inflamatorias.

d) Caderinas, promueven la adhesión célula-célula mediada por calcio.

(12)

1.8 Función anticoagulante

El endotelio es capaz de controlar la fluidez de la sangre y la coagulación gracias a la síntesis de factores que regulan la actividad plaquetaria, la cascada de la coagulación y el sistema fibrinolítico. (13)

En condiciones fisiológicas el endotelio previene la trombosis evitando la unión de células y proteínas coagulantes. La coagulación se regula de muchas formas, pero una de las principales es mediante la activación de las proteínas PAR (receptores activados por proteasas). Estas proteínas se manifiestan a través de varias isoformas: PAR-1; PAR2; PAR-3 y PAR-4 y se expresan en células endoteliales de arterias y venas fundamentalmente. (13)

Durante una acción endotelial correcta, lo normal es que se expresen proteínas anticoagulantes tales como: TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular), trombosmodulina, proteína de membrana que inhibe a la trombina uniéndose a ella y a su vez, esta unión activa a la proteína C, que es un potente antiagregante, EPCR (receptor endotelial de la proteína C) y HLP (proteoglicanos similares a la heparina) (14)

1.9 Factores coagulantes

Como el factor tisular o el factor VIII, que intervienen en la cascada de coagulación y que se expresan en caso de daño vascular. El factor Von Willebrand es sintetizado de forma mayoritaria en las células endoteliales y en menor medida por las plaquetas. (12)

2.- Disfunción endotelial.

Se conoce como disfunción endotelial a la presencia de un fenotipo endotelial alterado caracterizado por una biodisponibilidad reducida de NO, estrés oxidativo aumentado, expresión aumentada de factores protrombóticos y proinflamatorios y una vasorreactividad aumentada. (15)

En condiciones normales hay un balance entre las sustancias con propiedades vasodilatadoras, anti trombogénicas, antimutagénicas y las sustancias con propiedades proliferativas, vasoconstrictoras. En la disfunción endotelial se rompe este delicado balance y prevalece un estado vasoconstrictor, proinflamatorio, prooxidante protrombótico o pro-coagulante y con características de adhesión provascular. (15)

Generalmente la pérdida o disminución de la biodisponibilidad de NO es indicativo de una disfunción endotelial profunda, que altera muchas propiedades del endotelio. (7)

La DE puede ser vista como una condición sistémica y la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular se asocian a esta. (14)

El endotelio mantiene un tono y una fluidez vascular normales, con poca o ninguna expresión de factores proinflamatorios bajo condiciones homeostáticas normales. En la DE el tono y la fluidez vascular se alteran. (14)

En el estado de disfunción endotelial la CE activada participa en la activación de la trombina a través de la expresión de factores procoagulantes que contribuyen tanto a la iniciación como a la generación de trombina. Se puede citar que la CE activada expresa el factor tisular, necesario para la generación de la trombina a través de la activación del factor VII. Además, expresa una variedad de moléculas y de receptores que incrementan la adhesión plaquetaria al sitio de lesión, como el factor de von Willebrand. (14)

El proceso de aterosclerosis comienza temprano en la vida y la disfunción endotelial contribuye a la aterogénesis en cada fase de la aterosclerosis. (16)

El estrés oxidativo es el mecanismo celular subyacente para el desarrollo de la disfunción endotelial. La inflamación es otro mecanismo subyacente a la disfunción endotelial. Hay una relación causal entre el estrés oxidativo y la inflamación. El estrés oxidativo puede amplificar las vías de señalización vasculares inflamatorias y la inflamación incrementa el estrés oxidativo. La función endotelial puede ser medida mediante su capacidad para ejecutar varias funciones, incluyendo el tono vasomotor, la expresión de moléculas de adhesión y el mantenimiento de un microambiente antitrombótico. (2)

1.11 Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo asociados a la DE pueden contarse los factores de riesgo cardiovascular incluyendo el fumar, el envejecimiento, la dislipidemia, la hipertensión, la hiperglucemia y una historia familiar de aterosclerosis . Otros factores que pueden llevar a esta condición son las fuerzas biomecánicas, que pueden afectar la estructura y la función del endotelio.(17)

La capa endotelial es la primera barrera contra la aterosclerosis y la disfunción endotelial está frecuentemente involucrada en dicha enfermedad. De hecho este estado endotelial disfuncional es considerado como el evento inicial de la aterogénesis, pues ocasiona una expresión celular aumentada de moléculas de adhesión a la superficie endotelial, tales como VCAM-1, ICAM-1 y Selectina E. Esta mayor expresión facilita un mayor reclutamiento y unión de leucocitos a la superficie endotelial, como requisito previo a su paso a través del endotelio hasta alcanzar el interior de la capa íntima(2)

La activación endotelial también ocasiona una mayor permeabilidad endotelial que promueve el paso y la deposición de partículas de LDL en la íntima. Dentro de la íntima ocurre la modificación de estas lipoproteínas, generando LDL oxidadas, que presentan propiedades proinflamatorias aumentando la expresión de las moléculas de adhesión y posibilitando un mayor paso de leucocitos. Favoreciendo el paso de las partículas de LDL, de lipoproteínas y de leucocitos hacia la íntima promoviendo la disfunción endotelial y la aterogénesis. (12)

Es de destacar que la evidencia clínica muestra que los principales factores de riesgo implicados en el deterioro de la función cardiovascular están asociados con la disfunción endotelial. La hiperglucemia y la diabetes también son actores importantes en el desarrollo de

la aterosclerosis y sus complicaciones ocasionando una DE cuyo origen pueden situarse en la presencia de un estado de estrés oxidativo.(12)

1.12 Fisiología de la disfunción endotelial

El estrés oxidativo (EO) parece ser un mecanismo celular común para el desarrollo de la DE entre todos los factores de riesgo citados anteriormente. Todos estos factores de riesgo están asociados con una activación de las fuentes de ROS (especies reactivas del oxígeno), especialmente de la NADPH oxidasa (17)

La generación incrementada de O₂⁻ (superóxido) consume el NO producido, llevando a la producción del peroxinitrito, una especie reactiva de nitrógeno. Los altos niveles de peroxinitrito son deletéreos a la célula, pues generan daño oxidativo a lípidos, proteínas y ADN. Además, dicha molécula altera la estructura de la eNOS, ocasionando el desacoplamiento de esta enzima. El desacoplamiento de la eNOS genera más superóxido y más peroxinitrito, perpetuando el círculo vicioso de la DE. Además, con el estrés oxidativo el BH₄, un cofactor en la producción del NO, es oxidado, resultando en el desacoplamiento de la eNOS y una producción reducida de NO. La ausencia de BH₄ perpetúa un ciclo de EO por medio de la transferencia de electrones al O₂, originando más superóxido y más peroxinitrito, que termina consumiendo el NO e incrementando el EO (2)

El principal sitio de producción de los ROS es la mitocondria y la producción aumentada de estas especies en dicha organela es también uno de los principales actores en la generación de un estado de estrés oxidativo. La mitocondria es esencial para la DE causada por la hiperglucemia a través de tres mecanismos: producción de ROS, la memoria del daño y la apoptosis. Además, los ROS mitocondriales activan vías protrombóticas y pro-inflamatorias en el endotelio vascular, un proceso que se manifiesta inicialmente como una DE, y si persiste puede llevar al desarrollo de las placas de ateroma. (2)

La inflamación crónica es otro mecanismo subyacente a la DE. Una de las vías propuestas es a través del factor de necrosis tumoral α (TNF- α , del inglés “tumoral necrosis factor α ”). El TNF- α es un conocido mediador de la inflamación y entre sus efectos lleva a una expresión y una actividad disminuida de la eNOS. El TNF- α también impide la degradación de ADMA, un inhibidor de la eNOS. La consecuencia de todo lo anterior es una menor producción de NO. (2)

La inflamación puede alterar las tasas de síntesis y de degradación de vasoconstrictores y vasodilatadores, incluyendo el NO. La PCR, proteína C reactiva, una molécula característica de la inflamación, atenúa la producción de NO por medio de la desestabilización del ARNm de la eNOS. Es de destacar que la inflamación y el estrés oxidativo están fuertemente relacionados y de hecho constituyen un círculo vicioso. El EO puede amplificar las vías de señalización de la inflamación y las células inflamatorias producen mayores niveles de superóxido. Adicionalmente, el TNF- α promueve una producción aumentada de ROS, a través de la activación de la NADPH oxidasa. Davis y colegas mediante experimentos han mostrado que el endotelio atero susceptible se caracteriza por presentar una inflamación crónica de bajo nivel, señalando la importancia de la inflamación en la génesis de la aterosclerosis. (2)

Steyers y Miller citan otros dos mecanismos causantes de la DE, la dislipidemia y los autoanticuerpos. En el caso de la dislipidemia un bajo nivel de HDL se correlaciona con una función endotelial deteriorada. Entre las funciones de la lipoproteína HDL se cuenta la de brindar protección al endotelio y ser una partícula con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. La presencia de anticuerpos contra diferentes estructuras de la CE ha sido identificada en algunas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico. Estos anticuerpos han sido implicados en la generación de un proceso inflamatorio por medio de la inducción de la vía de NF-kB y por medio de esta vía favorecen la DE. (2)

Cuando la función endotelial se altera cualquiera de sus funciones puede deteriorarse. Generalmente, la pérdida de la biodisponibilidad de NO indica un fenotipo endotelial profundamente disfuncional en muchas de sus propiedades. (15)

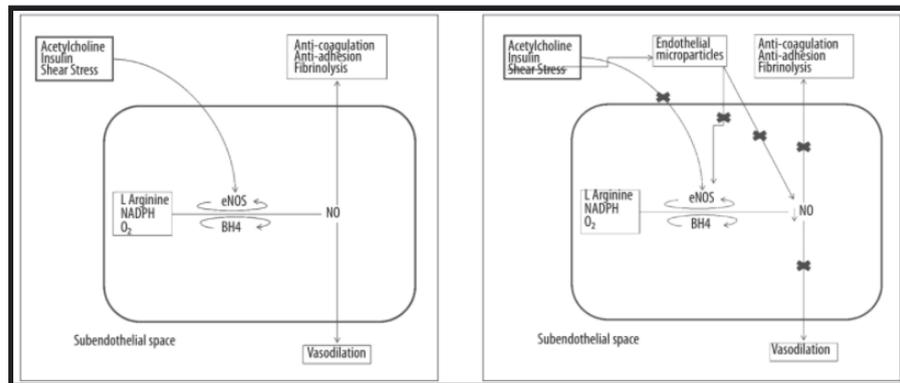


Figura 8A. Funcionamiento normal del esfuerzo cortante, acetilcolina y mecanismo de NO mediado por insulina en la célula endotelial. En presencia del esfuerzo cortante laminar, acetilcolina e insulina, se produce NO a partir de L-arginina. Este óxido nítrico funciona como molécula antioxidante. También realiza la función de anticoagulante, antiadherente, antifibrinolítico y vasodilatador del entorno endotelial.

Figura 8B. Resultados de esfuerzo cortante bajos en lesión endotelial y la liberación de micropartículas endoteliales. La tensión de cizallamiento alterada afecta directa e indirectamente la biodisponibilidad del óxido nítrico, lo que da como resultado un estrés oxidativo y disminución de las funciones anti-ateroscleróticas lo que da como resultado una disfunción endotelial y un entorno pro-aterosclerótico. Las marcas X representan la disminución o bloqueo de una función en particular.

Fuente: (15)

2. Actividad física y ejercicio

El cuerpo del ser humano está preparado para moverse, más aún, tiene la necesidad de hacerlo. No obstante, a pesar de esta necesidad, la práctica de actividad física en la población es cada vez menos frecuente, muy especialmente en niños. Estos bajos niveles de práctica de actividad física conlleva el sedentarismo de buena parte de la población, lo que unido a unos hábitos alimentarios nada idóneos han provocado el aumento alarmante de diferentes patologías (obesidad, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico...) que, en algunos casos, se han convertido en un auténtico problema de Salud Pública. (18)

La **actividad física** es cualquier movimiento voluntario producido por los músculos y que tiene como consecuencia el gasto de energía. El **ejercicio** es el aumento en la movilidad del cuerpo pero es una **actividad** planeada y repetitiva con el fin de mejorar el funcionamiento del organismo, para mantener y mejorar nuestra forma física; entendiendo por forma física el nivel de energía y vitalidad que nos permite llevar a cabo las tareas cotidianas habituales (18)

La actividad física es un predictor de la mortalidad cardiovascular independiente de la Presión Arterial (PA) y de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Por tanto, el aumento de la práctica de Ejercicio Físico (EF) en la población produce importantes beneficios para la salud al ayudar a controlar los principales FRCV . (19)

Existe evidencia de que la inactividad física la cual definimos como el no cumplimiento de las recomendaciones mínimas internacionales de actividad física para la salud de la población, supone mayor riesgo de muerte que el tabaco, la obesidad, el colesterol y la HTA entre hombres adultos. De forma que en este segmento etario, la práctica regular de EF disminuye hasta un 40% el riesgo de mortalidad, contribuyendo a la disminución de la

edad biológica, provocando que individuos activos mayores de ochenta años, tengan un riesgo de muerte similar a los inactivos de 60. (27)

Un bajo nivel de actividad física supone mayor riesgo de mortalidad que la obesidad moderada, de forma, que el riesgo es menor en individuos activos con mayor sobrepeso que en inactivos con sobrepeso moderado. (27)

Ejercicios moderados son conocidos como estimulantes de la liberación de ON; delante de eso, el ejercicio físico regular puede ser considerado como "protector" contra enfermedades cardiovasculares. Como el endotelio vascular está constantemente expuesto a varios estreses químicos y mecánicos, las células endoteliales poseen una variedad de defensas; entre tanto, el desarrollo de varias enfermedades asociadas al sistema cardiovascular puede superar esas defensas, causando daños estructurales y subsecuente falla en la función. La complejidad y la importancia del endotelio vascular en la enfermedad sugieren que múltiples procesos están envueltos en las adaptaciones endoteliales al ejercicio. Evidencias apoyan el efecto protector del ejercicio físico en la disminución del estrés oxidativo, lo que proporciona impacto directo en la utilización de esa actividad como tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. (27)

2.1 Resistencia cardiorrespiratoria

La resistencia o aptitud cardiorrespiratoria indica el nivel de salud aeróbica y la condición física de una persona. Tener una alta resistencia cardiorrespiratoria suele indicar que una persona puede realizar ejercicios de alta intensidad durante más tiempo. (27)

Un aumento de la resistencia cardiorrespiratoria reduce la probabilidades de desarrollar presión arterial alta. También se sabe que aumenta el rendimiento en multitarea en

adultos mayores y que disminuye el riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas (27)

Los principales beneficios asociados al trabajo de la resistencia cardiorrespiratoria son: (27)

- Disminución de fatiga en las actividades cotidianas.
- Mejora del rendimiento en el trabajo físico, actividades recreativas y deportes.
- Disminución del riesgo de: Mortalidad general, Enfermedades cardíacas coronarias, Cáncer de colon y mama, HTA, Osteoporosis, Ansiedad y Depresión.
- Mejora en el perfil lipídico.
- Mejora de la respuesta inmunológica.
- Disminución de la resistencia a la insulina, previniendo o retrasando la aparición de diabetes tipo II.
- Mejora de la composición corporal.
- Aumento de la percepción de bienestar por el individuo

Hacer ejercicio regularmente ayuda a mejorar la resistencia cardiorrespiratoria. El entrenamiento de resistencia, el entrenamiento en circuito y el entrenamiento de intervalos de alta intensidad han demostrado ser los entrenamientos más eficaces (27)

2.2 Ejercicio aeróbico.

Una buena capacidad cardiorrespiratoria física o “fitness cardiorrespiratorio”, es sinónimo de buena condición física y constituye el indicador fisiológico más importante para la salud y forma física del individuo. (27)

El ejercicio aeróbico agudo previene la alteración de la dilatación mediada por el flujo (FMD) inducida por el sedentarismo. Además, la evidencia sugiere que el deterioro del endotelio inducido por el sedentarismo se produce a través de un mecanismo dependiente del estrés oxidativo que altera la función endotelial (27)

Entrenamientos con EF aeróbico con intensidades entre el 40% y 70% del VO₂max disminuyen la TA (tensión arterial), tanto como los realizados a intensidades mayores. El EF aeróbico reduce la PA entre 5 y 7 mm de Hg, manteniendo el efecto durante las 22 horas siguientes. La reducción es mayor entre aquellos con mayores cifras de PA. (27)

Un trabajo conducido por Hambrecht demostraron, por medio de angiografía, que el ejercicio físico aeróbico de alta intensidad mejora la función endotelial y la circulación coronaria asociada a la aterosclerosis coronaria no estenótica, y que su probable causa sería el reclutamiento de vasos colaterales y posible aumento del flujo sanguíneo en las áreas isquémicas del miocardio. En ese estudio, los pacientes fueron sometidos a un programa de ejercicio de 4 semanas, 6 veces por semana, 10 minutos, con intensidad de 80% de la FC máxima. Los resultados revelaron una reducción de 54% en la vasodilatación paradójica de las arterias coronarias en respuesta a la infusión de Ach en el grupo de ejercicio cuando es comparado con el control. El ejercicio físico también resultó en una mejora significativa en la reserva de flujo coronario y vasodilatación coronaria flujo dependiente, y ningún cambio en el grupo control. Ese trabajo fue el primero en demostrar una mejora en la función endotelial con ejercicios físicos aeróbicos de alta intensidad en arterias coronarias de pacientes con EAC y disfunción endotelial documentada. (22)

2.3 Beneficios del ejercicio físico sobre la salud endotelial.

La disfunción endotelial (DE) es un marcador temprano de arterosclerosis, apreciándose antes de que exista evidencia angiográfica de placas de ateroma. Constituye el denominador común del desequilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras que actúan sobre la pared vascular, provocado por los FRCV. La función del endotelio vascular está alterada de forma crónica por el sedentarismo, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, el tabaquismo y la HTA, afectando de forma aguda el EF, la privación de sueño, el ciclo menstrual, modificaciones hormonales y la dieta. (23)

Varios estudios han demostrado que diversas intervenciones que mejoren la función endotelial, incluido el tratamiento hipolipemiante, el tratamiento antioxidante, la inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o el bloqueo del receptor de angiotensina II, son igual de eficaces como dejar de fumar, realizar EF y modificar las conductas nutricionales. A nivel bioquímico, el EF incrementa el flujo sanguíneo y aumenta la tensión de roce o fricción de la sangre en el endotelio, estimulando precursores como L-arginina y enzimas mediadoras (por ejemplo eNOS) de la producción del NO, lo cual favorece la vasodilatación. Esto se ha demostrado mediante correlaciones entre EF regular y aumento del diámetro de arteria coronaria en modelos animales y correlación con intensidad del EF y función enzimática oxidativa (fig. 9). (23)

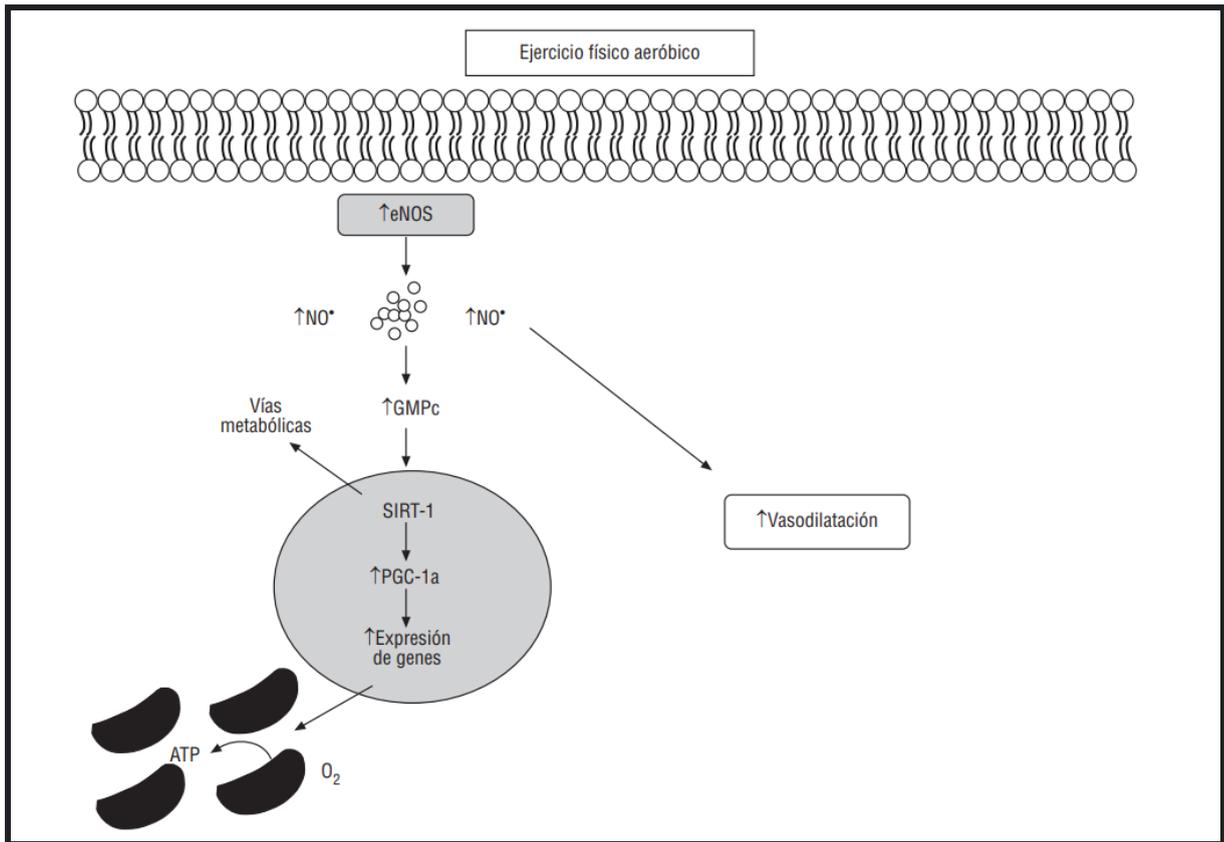


Figura 9 . Efectos del ejercicio físico aeróbico sobre la vasodilatación y el metabolismo oxidativo. La contracción muscular induce la producción de guanosín monofosfato cíclico (GMPC) a través del aumento de los valores de la óxido nítrico (NO) sintasa endotelial (eNOS) en el lecho vascular produciendo vasodilatación. Genes nucleares implicados en la biogénesis mitocondrial, incluidos el PGC-1 α y el SIRT-1 como consecuencia del ejercicio físico, mejoran el metabolismo y la oxidación de lípidos implicados en la disfunción endotelial. PGC-1 α : coactivador-1-alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas. SIRT-1: sirtuina 1.

Fuente: (23)

Otros hallazgos son el aumento de metabolitos estables del NO (nitritos y nitratos) y guanósín monofosfato cíclico (GMPc) (segundo mensajero del NO) en individuos físicamente activos comparados con sedentarios. En las investigaciones que han evaluado el cambio de la función endotelial por el EF, mediante técnicas no invasivas, como la VMF (vasodilatación mediada por flujo), en la que se mide el diámetro de la arteria después de hiperemia reactiva para cuantificar la capacidad de vasodilatación antes y después del EF, se han encontrado incrementos significativos, acompañados de cambios en la función metabólica. Como se mencionó anteriormente, una reducción en la VMF manifiesta una condición patológica denominada DE, que puede presentarse como una respuesta disminuida al NO o una disminución en la producción de éste; por dicho motivo, la activación de la guanilato ciclasa por esta vía se encuentra reducida y la producción de GMPc, alterada. Varios autores han demostrado que el EF regular tiene un efecto protector en la disminución de la VMF, restaurando los niveles previos en varones de mediana edad y mayores sedentarios, y cuando se compara a varones aeróbicamente entrenados y varones sedentarios, los primeros presentan mejor VMF con relación a los sedentarios. De esta manera, se indica que el EF mejora el índice de VMF en poblaciones sin enfermedades y en individuos con HTA y SM. En militares con buena salud, Clarkson et al encontraron resultados positivos de un programa de 10 semanas de EF aeróbico y anaeróbico sobre la VMF, al estudiar a personas con HTA esencial sometidas a 12 semanas de EF aeróbico (30 minutos, 5 sesiones por semana) con intensidades entre el 50 y el 60% del VO₂máx. Higashi et al encontraron un aumento significativo de la VMF en respuesta a la acetilcolina y al dinitrato de isosorbide (vasodilatador independiente del endotelio). En otro estudio con individuos con infarto agudo de miocardio y sometidos a 3 meses de EF aeróbico (en cicloergómetro) a intensidades del 75% de la frecuencia cardíaca

pico de ejercicio, se demostró un aumento de la VMF. Al analizar el efecto de diferentes intensidades de EF aeróbico en las arterias coronarias, Goto et al verificaron que la intensidad moderada (50% del VO₂máx) fue la única capaz de mejorar la VMF, comparada con el ejercicio de intensidad leve (25% del VO₂máx) y/o de alta intensidad (75% del VO₂máx). Sin embargo, los resultados de este trabajo contradicen lo reportado por otros autores del beneficio del EF en la función endotelial sistémica. A pesar de que varios estudios demostraron que el EF regular es la causa de la modificación del índice de la VMF, en ese contexto aparece una cuestión fundamental: ¿cuánto debe ser el VO₂máx de entrenamiento que explica esas modificaciones? Lakka et al demostraron que unos valores mejores del VO₂máx están relacionados con una progresión menor de enfermedad aterosclerótica en varones. Rinder et al reportaron que en individuos mayores entrenados (68,5 años) comparados con individuos sedentarios (64,7 años), a medida que la capacidad aeróbica por VO₂máx aumentaba, el diámetro arterial era igualmente mayor ($r = 0,66$, $p < 0,002$) durante el estado de hiperemia reactiva. Este efecto sólo pudo demostrarse en EF aeróbico a intensidades moderadas y no con entrenamiento de fuerza muscular. (23)

El EF facilita la vasodilatación arterial por el efecto que la fricción de la sangre produce sobre el endotelio, facilitando la liberación de enzimas y sustancias vasodilatadoras como la arginina y el óxido nítrico. La mejora de la función endotelial se produce por factores como: el tratamiento hipolipemiente, uso de inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, el bloqueo de los receptores de la angiotensina II, el tratamiento antioxidante, abandono del tabaco, cambios nutricionales y la práctica de EF (23)

Existe un precedente en la literatura que apoya la idea de que un mayor esfuerzo cortante puede proteger la vasculatura de sucesivas "agresiones". Por ejemplo, los estudios en cultivo de células endoteliales demuestran que la preexposición de las células al esfuerzo

cortante previene la expresión inducida por CD40 de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 y la apoptosis inducida por angiotensina II. Los estudios en arterias profundas aisladas también indican que el pretratamiento con esfuerzo cortante previene la inflamación inducida por TNF alfa. (24)

El aumento de la actividad de "bombeo muscular" al estar de pie puede contrarrestar la acumulación de sangre venosa asociada con estar sentado. Aunque no es estadísticamente significativo, debe tenerse en cuenta que estar de pie también resulta en una pequeña reducción en el flujo sanguíneo de la pierna y en la tasa de cizallamiento en relación con la posición supina basal. Esta pequeña reducción en el flujo sanguíneo de la pierna puede atribuirse en parte al aumento de la actividad del nervio simpático, la constricción miogénica inducida por la presión hidrostática y / o la constricción arterial inducida por la distensión venosa durante la postura erguida. (24)

Razonamos que la flexión de las caderas y las rodillas al sentarse, y la "flexión arterial" asociada, pueden dificultar el flujo sanguíneo de las extremidades como resultado del aumento de la resistencia. (24)

A pesar de los conocidos riesgos para la salud de un estilo de vida sedentario, pocos estudios han investigado los efectos de estar sentado durante mucho tiempo en la vasculatura. (24)

3. Sedentarismo.

En los últimos años, numerosos estudios epidemiológicos y experimentales han confirmado que la inactividad es causa de enfermedad y que existe una relación dosis/respuesta entre actividad física y/o forma física y mortalidad global (Marquez et al, 2006) No obstante, durante la última década el “sedentarismo” se ha convertido en otro potente factor de riesgo asociado a enfermedades crónicas no transmisibles y mortalidad. Si bien ambos conceptos (“inactividad física” y “sedentarismo”) se relacionan, es crucial entender que no son lo mismo, y que ambos actúan de forma independiente sobre nuestra salud. (25)

La conducta sedentaria es definida como la carencia de movimiento durante las horas de vigilia a lo largo del día, y es caracterizada por actividades que sobrepasan levemente el gasto energético basal (-1 MET), como: ver televisión, estar acostado o sentado. (25)

A su vez, la inactividad física se define como el no cumplimiento de las recomendaciones mínimas internacionales de AF para la salud de la población (≥ 150 min de actividad física de intensidad moderada o vigorosa por semana, o bien, lograr un gasto energético ≥ 600 MET/min/semana). Personas cuya AF esté por debajo de estas recomendaciones se consideran “inactivas físicamente”.(25)

Por ende, es importante que el sedentarismo no se confunda con la inactividad física, ya que una persona puede cumplir con las recomendaciones de AF, pero al mismo tiempo puede destinar la mayor parte del día a actividades de tipo sedentarias. Un claro ejemplo de esto es el trabajador que realiza 40 min de actividad física moderada-vigorosa diariamente, pero acumula cerca de 15h diarias entre estar sentado frente al computador, conduciendo al trabajo, descansando viendo televisión, etc. (25)

Esto último es una característica emergente de la población chilena, la cual destina en promedio 64% del tiempo diario a actividades sedentarias, 29% a AF ligera, 4% a AF

moderada y 3% a AF vigorosa. Cabe señalar que, en Chile, 31% de la población no es físicamente activa o realiza < 150 min a la semana de AF de intensidad moderada a vigorosa.

(25)

3.1 RCV asociado a sedentarismo prolongado.

Los comportamientos sedentarios, particularmente el tiempo que pasan sentados, son comunes. Esto es preocupante ya que la evidencia epidemiológica sugiere una relación entre la cantidad de tiempo que se pasa sentado y la enfermedad cardiovascular (ECV) y la mortalidad por todas las causas. (25)

3.2 Efecto del sedentarismo sobre la salud endotelial.

La enfermedad de las arterias periféricas se desarrolla preferentemente en la vasculatura de las extremidades inferiores. Es plausible que estar demasiado sentado y la consiguiente disfunción endotelial de las piernas deje la vasculatura de las extremidades inferiores vulnerable a la enfermedad. los episodios repetidos pero prolongados de flujo sanguíneo reducido en las piernas y tensión cortante durante el sentado son los culpables de que la vasculatura de las piernas corra un mayor riesgo de aterogénesis; que se manifiestan cuando se superponen factores de riesgo adicionales (obesidad, hiperglucemia, envejecimiento, etc.). Respecto a esto, recientemente se ha demostrado que estar sentado durante mucho tiempo conduce a una disfunción endotelial transitoria en las extremidades

inferiores, lo que probablemente se deba a la reducción marcada y sostenida del flujo sanguíneo de las piernas y al esfuerzo cortante al sentarse. (24)

Estudios han demostrado que la vasodilatación mediada por el endotelio vascular es reducida inicialmente en el proceso de aterosclerosis, hasta aun antes de cambios morfológicos angiográficos. Esa vasodilatación progresivamente disminuye a medida que la severidad de la aterosclerosis aumenta y también en razón de factores de riesgo asociados, como hipertensión, dislipidemia y sedentarismo. (22)

El endotelio vascular, cuando es agredido por factores de riesgo, pierde progresivamente su función fisiológica de protección, pasando a ser fuente de elementos que participan de la progresión de la aterosclerosis. Esos daños - activación del endotelio - alteran la respuesta vasodilatadora, reduciendo la actividad antitrombótica, ocasionando alteraciones estructurales y, obviamente, provocando daño vascular. (22)

4. Índice de masa corporal (IMC).

4.1 Clasificación y definición por IMC.

El diagnóstico de la obesidad se realiza mayoritariamente con el IMC (índice de masa corporal), que se calcula como el cociente entre el peso (kg) y la talla (metros) al cuadrado. Según la OMS, se considera normopeso a un IMC comprendido entre 18,5 y 24,9; sobrepeso entre 25 y 29,9 y obesidad a partir de 30. (28)

4.2 Sobrepeso/Obesidad asociado a una resistencia a la insulina.

La obesidad es una patología sistémica, caracterizada por un exceso de grasa corporal debido a un desequilibrio entre una excesiva ingesta calórica y su gasto energético. La OMS define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. (12)

Actualmente, la obesidad es considerada como un estado proinflamatorio crónico. El tejido adiposo en los pacientes obesos se encuentra alterado, los adipocitos hipertróficos liberan una mayor cantidad de ácidos grasos a la circulación y el perfil de secreción normal de adipoquinas y una menor producción de adiponectina. Los ácidos grasos libres circulantes tienen capacidad para unirse a receptores de membrana como los receptores Toll-like (TLRs), estos activan al $\text{NF}\kappa\beta$ y se liberan citoquinas proinflamatorias como IL-6 y $\text{TNF-}\alpha$. (12)

Las adipoquinas como la leptina, la resistina, angiotensina y citoquinas, que aumentan el estado pro-inflamatorio y alteran el metabolismo lipídico y glucídico. La adiponectina tiene un efecto opuesto por lo que al encontrarse disminuida también favorece el estado pro-inflamatorio de la obesidad. Como consecuencia de este estado pro-inflamatorio, el tejido

adiposo es infiltrado por monocitos que se transformarán en macrófagos y estos, a su vez, generarán más sustancias pro-inflamatorias. (12)

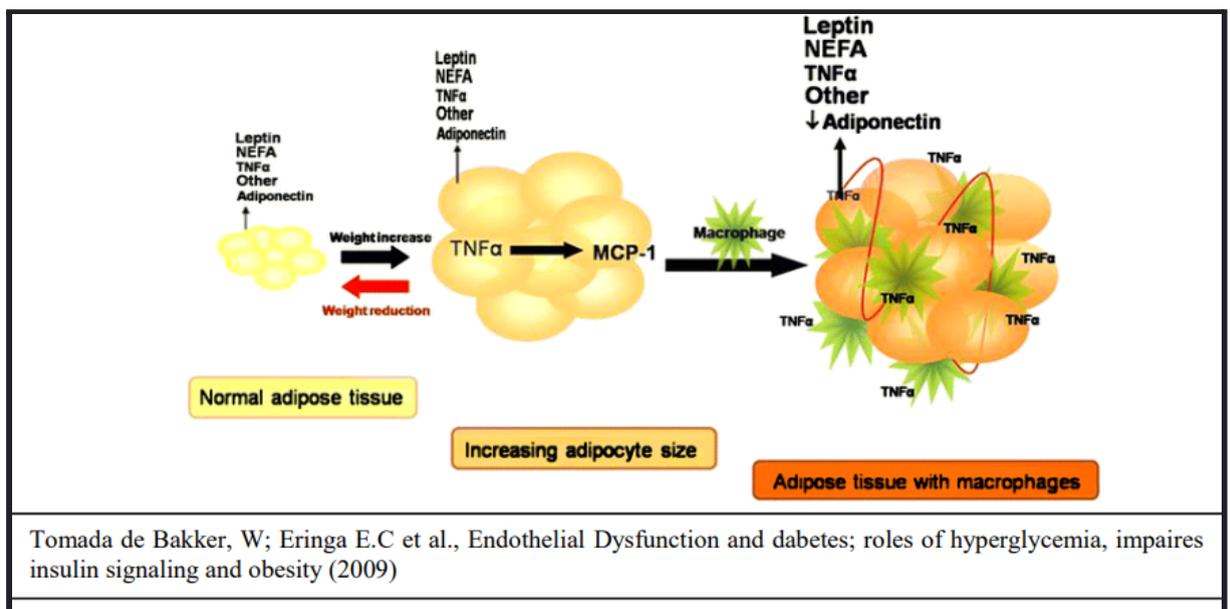


Figura 10

Fuente: (26)

Ahora bien se define resistencia a la insulina al defecto de la hormona para llevar a cabo su acción tisular, lo que inicialmente provoca un aumento de la insulina basal para mantener la glucemia en unos valores normales. (12)

El desarrollo de resistencia a la insulina está relacionado con la inflamación y con desórdenes del metabolismo lipídico. En estados fisiológicos de salud, el factor $\text{NF-}\kappa\text{B}$ se encuentra inactivo unido a su inhibidor $\text{I}\kappa\text{B}$ en el citosol. En estados proinflamatorios se unen a sus receptores de membrana celular y la proteína IKK induce la degradación de $\text{I}\kappa\text{B}$, por lo que $\text{NF-}\kappa\text{B}$ se activa y migrará al núcleo, desencadenando la síntesis de nuevos mediadores inflamatorios. En condiciones normales, el sustrato de receptor de insulina 1, IRS 1 es

fosforilado por Akt en su residuo tirosina y esto desencadena la cascada de señalización de insulina. La proteína IKK en estados proinflamatorios también fosforila al IRS1, pero lo hace en residuo serina, por lo que se inhibe la transducción de señal de insulina, disminuyendo la captación tisular de glucosa. Para contrarrestar la hiperglucemia se produce hipersecreción de insulina. (12)

La hiperglucemia en sí misma se asocia a incremento de la mortalidad, siendo mayor cuanto mayor es la glucemia. La diabetes aumenta el riesgo cardiovascular, favoreciendo la alteración macro y microvascular, habiéndose demostrado que el control intensivo de las cifras de glucemia mejora la morbilidad y mortalidad de la población afectada. (12)

En reposo el músculo utiliza como fuentes de energía para producir adenosín trifosfato (ATP), principalmente la oxidación de ácidos grasos (AGL), además de glucosa y cuerpos cetónicos. El combustible más eficiente para el músculo es aquel que genera mayor cantidad de moléculas de ATP por molécula de oxígeno consumido (O₂). De forma que la generación de energía por molécula de oxígeno es casi un 11% mayor, cuando se oxida glucosa que cuando lo hacen ácidos grasos. (27)

La contracción muscular aumenta las necesidades de energía, provocando que su obtención se desplace desde la principal fuente durante el reposo que son los AGL, hasta la utilización de glucosa, grasas, glucógeno muscular y algunos aminoácidos. Por tanto, el uso predominante de uno u otro combustible depende de la intensidad y tiempo de EF. (27)

Conforme aumenta la intensidad del EF se produce mayor utilización de hidratos de carbono. Al inicio de la actividad los músculos utilizan mayoritariamente el glucógeno almacenado en la propia célula, absorbiendo posteriormente glucosa de la sangre y ácidos grasos libres proporcionados por el tejido adiposo. (27)

El mantenimiento de los niveles de glucemia para compensar la absorción muscular se realiza mediante la glucogenolisis hepática y cuando el EF prolongado agota las reservas de glucógeno hepático, la producción de glucosa también se desplaza de la glucogenolisis hepática a la gluconeogénesis. Los beneficios del EF para la salud en individuos diabéticos tipo 1 y 2, incluyen el aumento de la sensibilidad a la insulina y captación de glucosa por el músculo, incluso cuando existe un déficit de insulina, traduciéndose en la mejora de la tolerancia a la glucosa, disminución de la hemoglobina glicosilada y disminución de las necesidades totales de insulina. Además, retrasa la evolución a diabetes en los individuos con glucosa basal alterada o tolerancia anormal a la glucosa. (27)

La obesidad actúa como factor de RCV independiente, con la característica de estar asociado a otros factores como desencadenante o modificador de la gravedad de los mismos, como son: hipertrofia de ventrículo izquierdo, HTA, disfunción ventricular sistólica, hipervolemia compensadora, insuficiencia cardíaca e infiltración grasa pericárdica y miocárdica, la aparición de algunos tipos de cáncer, modificación del perfil lipídico haciéndolo más aterogénico y el aumento de factores inflamatorios como la proteína C que se han asociado a la aparición de enfermedad vascular. (27)

Cualquier aumento de la actividad física puede favorecer la pérdida de peso, aunque tiempos de EF aeróbico <150 min semanales producen poco efecto, mejoran la capacidad aeróbica y el bienestar general en comparación con los controles. ACSM recomienda que los adultos realicen al menos 150 min semanales de intensidad moderada de EF para evitar el aumento de peso y reducir los factores de riesgo de enfermedades crónicas asociadas. (27)

El efecto de una sesión de EF en la mejora de la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa dura más de 24 horas disminuyendo progresivamente hasta las 72 horas, de ahí la conveniencia en insistir en que no hayan más de 2 días consecutivos de inactividad. (27)

El sobrepeso y la obesidad son estados que se asocian al desarrollo de insulino resistencia (IR), diabetes tipo 2 (DT2) y enfermedad cardiovascular (ECV). Adicionalmente, el sedentarismo ha sido señalado como otro factor relevante en el aumento de estas patologías. En Chile, 93% de las mujeres son sedentarias y 64% presentan sobrepeso u obesidad y actualmente las ECV constituyen la principal causa de muerte en el país. (12)

Capítulo 3

Revisión de literatura

Con el propósito de conocer la evidencia actual que se relaciona con nuestro tema de interés, se realizó una búsqueda en fuentes destacadas de área de la medicina, con la finalidad de saber si existen artículos que respondan a nuestra pregunta de búsqueda.

Pregunta de búsqueda

¿Es eficaz el ejercicio aeróbico previo al sitting prolongado en la prevención de la disfunción endotelial de la extremidad inferior en personas con sobrepeso?

Área de estudio epidemiológico

Prevención

Protocolo de búsqueda

A continuación se explicará el procedimiento de búsqueda realizado en las fuentes de datos virtuales de acuerdo al PiCoR que realizamos con anterioridad.

Búsqueda en base de datos

Pubmed

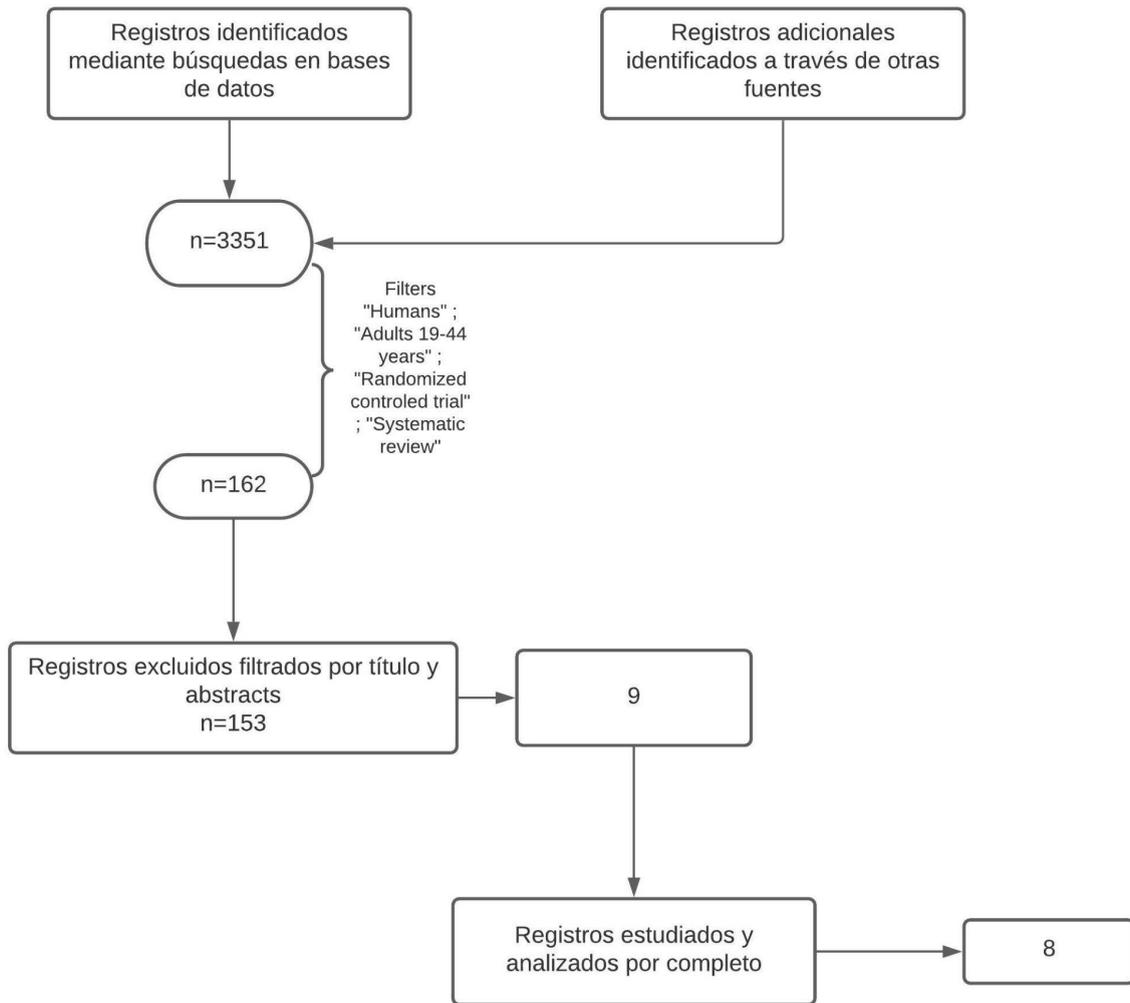
Lo primero fue definir qué términos serían los que utilizamos para nuestra búsqueda para luego, buscar todos los sinónimos de cada uno de estos, luego de esto separamos cada término según: Paciente, la intervención que se realizó y los resultados relevantes para la investigación.

- Pacientes: “Obesity” “Sedentary Lifestyle” “Sedentary Behavior”,
- Intervención: “Exercise/Therapy” “Aerobic Exercise” “Exercise Therapy”
- Resultados: “Endothelial Dysfunction” “Endothelial Function”

Luego de que se juntaran los términos, se toma cada uno de ellos para introducirlos en la plataforma Pubmed como terminología “Mesh” adjuntando cada sinónimo con el operador booleano “OR”, este procedimiento se repetiría con pacientes, intervenciones y resultados.

Para concluir se juntarían los resultados de la búsqueda anterior separando entre sí, cada uno de ellos con el operador booleano “AND” con lo que entrega el resultado final.

La búsqueda arrojó un total de 3.351 resultados a los cuales se le aplicaría el filtro de “Humans” y “Adult: 18-40 years”, también se le agregaría el filtro de “Randomized controlled trial” y “Systematic Review” lo cual arrojaría un total de 162 artículos de los que se revisarán y se hará filtro por títulos quedando así un total de 9 artículos de lectura completa. De estos 9 artículos se descartó uno debido a que mencionaba de que forma afecta el ejercicio previo en la disfunción endotelial aguda pero enfocado en mujeres embarazadas por lo que este criterio no estaba dentro de la población de nuestra búsqueda.



ANÁLISIS CRÍTICO DE LA LITERATURA

Con el fin de justificar y apoyar la pregunta de investigación se realizará un análisis crítico de la lectura científica actual pertinente con el tema mencionado. El análisis crítico es un proceso fundamental para el profesional de la salud para poder así abordar las situaciones de toma de decisiones en su ámbito laboral. Para realizar el análisis objetivamente se utilizará la guía de valoración crítica CaSPe.

Artículo 1: Prior exercise and standing as strategies to circumvent sitting induced leg endothelial dysfunction

Autores: Takuma Morishima, Robert M. Restaino, Lauren K. Walsh, Jill A. Kanaley, Jaume Padilla.

En el presente artículo se buscó comprobar la hipótesis de búsqueda la cual plantea que con ejercicio previo se podría evitar la disfunción endotelial inducida por un periodo de sedentarismo prolongado de 3 horas. Por otra parte también comprobar que el estar de pie sin presencia de ejercicio sería una alternativa eficaz para conservar la función endotelial. La investigación se realizó en 15 personas jóvenes y sanas (10 Hombres y 5 mujeres) complementando 3 ensayos experimentales: 1) Sentados sin ejercicio previo 2) Sentados con ejercicio previo y 3) De pie sin ejercicio previo.

La investigación propone 3 situaciones a evaluar ya mencionadas centrando en cómo prevenir la disfunción endotelial inducida por el sedentarismo prolongado con diferentes alternativas.

La población a evaluar esta segmentada en personas jóvenes de ambos sexo (Edad: $26,7 \pm 0,5$ años; Altura $170,2 \pm 1,7$ cm; Peso: $75,4 \pm 2,6$ kg; IMC: $25,4 \pm 0,5$ kg/m².) Todos ellos eran sujetos recreativamente activos, no fumadores, sin enfermedades cardiovasculares, respiratorias, metabólicas o neurológicas lo cual se determinó a partir de cuestionarios de antecedentes médicos. Se les solicitó asistir sin haber realizado ejercicio previo en las últimas 24 horas, no haber consumido cafeína o alcohol en las últimas 12 horas y que su última comida fuera ligera al menos 2 horas antes del estudio. Esta evaluación busca determinar el efecto favorable y beneficioso para la salud de los participantes y en general de la población en caso de comprobarse.

La forma de evaluar y comprobar esta hipótesis es correcta debido a las diferentes intervenciones que se les realiza a los sujetos desde la actividad física, el estar de pie y otro grupo estando sentado sin ningún tipo de acción. Si bien no hubo una clasificación adecuada y equitativa de la población entre hombres y mujeres conociendo sus diferencias fisiológicas cumplen bien las características de salud para el estudio evitando que presenten enfermedades que puedan alterar los resultados de la investigación como lo podría ser una enfermedad cardiovascular o metabólica, entre otras. La evaluación se realizó en una habitación con temperatura estable de 22° - 23° con mediciones periódicas de la presión arterial. Las evaluaciones vasculares fueron realizadas en la arteria poplítea de una de las extremidades seleccionadas al azar entre los participantes. El diámetro de la arteria poplítea y la velocidad de la sangre se midieron mediante la ecografía Doppler.

Los resultados de la investigación demostraron que luego del ejercicio el flujo sanguíneo y la velocidad de cizallamiento se elevaron en relación con la medición de base y con estar sentado sin ejercicio previo. Sin embargo, pese a esta elevación inicial el hecho de sentarse produjo una clara reducción del flujo y velocidad de cizallamiento. El estar de pie resultó en

una reducción del flujo sanguíneo de la pierna y la velocidad de cizallamiento sin embargo la reducción de ésta fue menor que la producida por sentarse.

Los hallazgos encontrados demuestran que la disfunción endotelial de la pierna causado por el estar sentado durante un tiempo prolongado podría evitarse mediante una sesión de ejercicio previo como también en ausencia de esta una alternativa viable sería estar en bipedestación.

Comentario: En la revisión del artículo se expone claramente el tema a tratar, la metodología a utilizar junto a su desglose, exhibiendo las características de la población a estudiar. Se define claramente el ensayo experimental aleatorizando a los participantes de similares características en 3 grupos con diferentes intervenciones. Explicando así su hipótesis “ la disfunción endotelial de la pierna inducida por sentarse se podría evitar con ejercicio físico previo”.

Se destaca la mención de los autores de este artículo anteriormente realizaron una investigación donde el calentamiento localizado o las oscilaciones periódicas de una pierna previenen la disfunción endotelial en la extremidad estudiada. Por lo que luego de esta investigación se plantean la hipótesis actual.

Las conclusiones y discusiones de este artículo entregan diferentes hallazgos como lo es la disfunción endotelial de la pierna por estar sentado en un periodo prolongado si se podría prevenir con ejercicio previo en bicicleta. Otro hallazgo destaca que en ausencia de ejercicio, el estar de pie puede ser una alternativa eficaz para preservar la función endotelial. Este artículo entrega información clara en dos escenarios claros de cómo se comporta el endotelio frente a diferentes estímulos por lo que abre nuevas hipótesis para estudiar.

Artículo 2:

Efectos agudos de diferentes tipos de ejercicio aeróbico sobre la función endotelial y la rigidez arterial

Gerasimos Siasos^{1,2}, Dimitrios Athanasiou¹, Gerasimos Terzis³, Aggeliki Stasinaki³, Evangelos Oikonomou¹, Stavroula Tsitkanou³, Theodora Kolokytha¹, Konstantinos Spengos⁴, Athanasios G Papavassiliou⁵ and Dimitris Tousoulis¹

El objetivo de este documento fue comprobar el efecto favorable que tienen las sesiones de ejercicio aeróbico continuo de intensidad moderada y el ejercicio aeróbico en intervalos de alta intensidad sobre la función endotelial. Se realizó una búsqueda en PubMed donde los resultados fueron seleccionados respecto a los siguientes criterios, personas en un rango etario de 18-40 años y que no sean activos físicamente, y como requisito de exclusión a cualquier persona que tuviese presente algún tipo de enfermedad cardiovascular.

Para este estudio se reclutó a 20 hombres sanos entre 22-33 años de edad los cuales fueron sometidos a dos tipos de sesiones: ejercicio aeróbico continuo de intensidad moderada (CAE) y el ejercicio aeróbico en intervalos de alta intensidad (hIAE) para ver de qué manera influye esto, en la función endotelial. Se determinó trabajo aeróbico en un cicloergómetro donde cada uno de los 20 participantes participó en dos sesiones donde hubo un intervalo de 1 semana entre una sesión y otra. Los participantes fueron elegidos al azar para ver con cual comenzaba cada uno donde se les solicitó a cada uno de los 20 participantes llegar en ayuno y no haber realizado ningún tipo de actividad física con 48 horas de antelación a la sesión.

Las mediciones se realizaron antes de la sesión, y 15 minutos de reposo al haber terminado ésta, la medición se realizó en posición supina y en una habitación oscura y con temperatura

controlada a 22°C. La función endotelial se evaluó estimando la dilatación mediada por flujo (FMD) en la arteria braquial utilizando un transductor de ultrasonido de matriz lineal. Los resultados mostraron que, inmediatamente después del ejercicio, ambos tipos de ejercicio pueden afectar favorablemente la función endotelial y la rigidez arterial periférica. Tanto las sesiones CAE como hIAE resultaron en una mejora significativa en la FMD (dilatación mediada por flujo) en comparación con las mediciones de la línea de base, sin diferencias significativas entre los dos tipos de ejercicio. Se sugiere que el entrenamiento físico aumenta el flujo sanguíneo y el shear stress, estimulando la producción de óxido nítrico endotelial. Esto se logra principalmente aumentando la fosforilación de la óxido nítrico sintasa endotelial. Las moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión de células endoteliales plaquetarias-1 y el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular de tirosina quinasa, que activan la fosfoinositida-3 quinasa, pueden mediar en las adaptaciones de la óxido nítrico sintasa endotelial en el ejercicio y el esfuerzo cortante. También es importante la deformación del glicocálix endotelial por el aumento de las fuerzas lumbinales, lo que permite la señalización directa.

Artículo 3: Sitting and endothelial dysfunction: The role of shear stress

Autores: Saurabh S. Thosar, Blair D. Johnson, Jeanne D. Johnston, Janet P. Wallace.

El objetivo de este artículo fue comprobar cómo el estar sentado mucho tiempo (sitting) ya sea en horarios libres o de trabajo afecta negativamente en la función endotelial debido a múltiples cambios hemodinámicos. El sentarse, o permanecer sentado altera el shear stress lo que predispone a las extremidades inferiores a un mayor estrés oxidativo, disfunción endotelial y, posteriormente aterosclerosis.

En este documento se usaron varios modelos de inactividad física para identificar los posibles mecanismos que pueden estar asociados con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ACVD), así se confirmó que, el sentarse o sitting representa el modelo experimental de inactividad más aplicado debido a la gran cantidad de personas que se dedican a permanecer sentadas durante mucho tiempo en el trabajo o durante el tiempo libre.

Hoy en día, la mayoría de los trabajos y las actividades de ocio implican horas de estar sentado continuamente. La naturaleza subyacente de sentarse no promueve las contracciones musculares, el aumento del gasto de energía o el aumento del flujo sanguíneo. Sentarse también cambia el ángulo en el que corren las arterias principales (femoral y poplítea); en comparación con una postura de pie o supina. Las curvas dentro del árbol arterial alteran los patrones de flujo que se ha demostrado que afectan el proceso aterosclerótico. Se dice también que el estar sentado de forma repetitiva y su alteración en el shear stress predisponen la extremidad inferior a la aterosclerosis.

Comentario: En el presente artículo se comprueba la disfunción endotelial en situaciones de sedentarismo prolongado y como este es un precursor para enfermedades ateroscleróticas. Se destaca como la disfunción endotelial se produce por un estrés oxidativo y las principales sustancias como el óxido nítrico es clave en el funcionamiento de este.

Se menciona la investigación de los efectos fisiológicos y hemodinámicos de estar sentado del autor Padilla y colaboradores. Sin embargo, no se explica de manera clara la población a estudiar, sus características y metodología de investigación, tampoco se cuantifica la población que se estudió ni si fue un estudio aleatorizado. Como fuente de referencia para la comprensión de la función endotelial y como se ve afectada con el sedentarismo este artículo resulta útil para responder la pregunta de investigación y realizar los objetivos planteados.

CAPÍTULO 4

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

6. Pregunta de investigación:

¿Es eficaz el ejercicio aeróbico previo al sedentarismo prolongado, en la prevención de la disfunción endotelial aguda de la extremidad inferior en adultos con sobrepeso/ obeso entre 18 - 40 años de edad?

7.1 Objetivo General:

Determinar la eficacia del ejercicio aeróbico previo al sedentarismo prolongado de 3 horas en la prevención de la disfunción endotelial aguda en adultos con sobrepeso u obesos entre los 18 a 40 años de edad.

7.2 Objetivos específicos

- a) Determinar el porcentaje de vasodilatación mediada por flujo de la función endotelial luego de 3 horas de sitting prolongado.
- b) Identificar los cambios en la presión arterial previo y post al sitting prolongado de 3 horas.
- c) Determinar la variación de flujo sanguíneo durante el periodo previo y posterior al sitting prolongado.

Justificación de la investigación.

Desde el año 2017 al año 2020 el incremento del IMC en la población adulta chilena fue considerable, incrementando de 24,2 a 28,1 Kg/m² en hombres y de 24,8 a 29,4 kg/m² en mujeres. La encuesta nacional de salud, el 74% de los adultos en Chile estaría en condiciones de sobrepeso u obesidad. Las estadísticas nos entregan la cantidad de población en condiciones de sobrepeso u obesidad por lo que la investigación tiene un amplio número de individuos para el estudio. (20)

El factor de riesgo cardiovascular y su relación con la función endotelial se evaluarán realizando ecografía Doppler como también una toma de presión arterial lo cual entrega información subjetiva pero no menos relevante sobre la función endotelial. El Hospital Hernán Henríquez Aravena (HHHA) en la ciudad de Temuco, Chile es el establecimiento pertinente y factible que posee el método de evaluación Ecografía Doppler.

Como estudiantes de la carrera de Kinesiología UFRO se plantea una propuesta de convenio para realizar la investigación con la institución. El sobrepeso, las enfermedades cardiovasculares y los malos estilos de vida en la población actual, demuestran un gran problema de políticas y educación en la población por lo que sería de gran interés estudiar esta variable sobre las enfermedades cardiovasculares (ECV) para así poder implementar nuevas estrategias y conocimientos.

La evidencia muestra como el 1% de la disminución de la función endotelial conlleva a un aumento del 13% riesgo cardiovascular. Padilla *et al.* Realizaron un estudio donde se comparó las extremidades inferiores de un individuo en una de ellas la realización de fidgeting o contracciones musculares periódicas en periodos de 1. Activo por 4 min. De descanso mientras que la otra pierna estaba en total reposo. Los resultados arrojaron un leve aumento de la velocidad de cizallamiento que preservó la función endotelial. Si hay evidencia

de que un movimiento tan simple como contracciones periódicas demuestra una protección a la función endotelial sería interesante evaluar como una sesión de ejercicio físico va a influir en esta. (21)

En la actualidad hay evidencia de la relación del sedentarismo prolongado y el índice de masa corporal (IMC) de la población sobre la función endotelial. Sin embargo, la literatura no muestra una relación entre el ejercicio físico aeróbico previo y como este busca la prevalencia de la función endotelial ante un periodo de sedentarismo prolongado. Demostrar y determinar la variación que existiría en la función endotelial al realizar ejercicio físico aeróbico previo al sedentarismo prolongado abriría nuevos caminos a investigar sobre la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

La población por evaluar serán personas de sexo masculino entre los 18 a 40 años con IMC que los categoricen como personas con sobrepeso u obesidad. Los individuos tendrán la libertad de querer o no participar. Los evaluadores tendrán el deber de informar y detallar el procedimiento a realizar y con qué objetivos se hará. Presentando un documento de consentimiento informado de este a la población a evaluar cumpliendo así el principio de autonomía. Los individuos al ser personas con IMC elevados la realización de ejercicio físico deberá ser prescritas por profesionales capacitados en el área adaptándose a las capacidades de cada individuo.

Los métodos de evaluación ya sea ecografía Doppler y la medición de presión arterial se medirán previo a la actividad física, luego de ella y posterior al periodo de sedentarismo prolongado. Estos métodos de evaluación son no invasivos por lo que no habría un daño a la integridad de los individuos a evaluar. La realización de ejercicio físico prescrito por profesionales siempre será beneficioso para la salud, promoviendo la realización de este.

El educar a los individuos sobre su beneficio espera motivar a que previo sus jornadas laborales donde realizan un sedentarismo prolongado realicen ejercicio físico. Siendo una población con un IMC que los clasifica como sobrepeso/obeso y que sus jornadas diarias son en su mayoría con un hábito sedentario, disminuir el riesgo cardiovascular (RCV) que estos factores de riesgo generan mediante el ejercicio. La discriminación de la población ya sea por sexo, etnia, religión, nacionalidad u otros no es relevante en la población por lo que el principio de justicia se cumpliría. Las acciones realizadas en la investigación como ya se mencionaron estarán informadas y dentro del margen legal del país. Al ser personas con un RCV aumentado, habrá personal capacitado para cualquier emergencia médica que se requiera de manera pertinente.

El realizar de manera eficaz nuestros objetivos principales como secundarios y poder comprobar nuestra hipótesis sobre si el ejercicio aeróbico previo a una sesión de sedentarismo prolongado de 3 horas es eficaz en la prevención de la disfunción endotelial aguda en personas con sobrepeso u obeso nos entregará información relevante y concreta para abarcar de mejor manera las ECV desde las primeras etapas del problema. Esa información es clave para plantear nuevas políticas públicas de hábitos saludables y de jornadas donde implique realizar un sedentarismo prolongado como trabajos de oficina o establecimientos educacionales. Así poder educar sobre los beneficios de la actividad y ejercicio físico promoviendo su realización previa a estas jornadas.

Capítulo 5 : Material y método

9. Diseño de la investigación.

Estudio de casos cruzados(crossover trial).

Se realizará un ensayo cruzado donde los participantes completaran 2 intervenciones. estas se describen a continuación:

- a. Intervención A (sedentarismo prolongado) Los participantes de la investigación deberán realizar una sesión de sedentarismo prolongado por un periodo de 3 horas. sin realizar ningún tipo de acción con la extremidad inferior.
- b. Intervención B (ejercicio físico aeróbico previo al sedentarismo prolongado) Los participantes deberán realizar ejercicio aeróbico de 40 minutos previo a realizar el sedentarismo prolongado por 3 horas sin realizar ningún tipo de acción con la extremidad inferior.

Previo al inicio de las intervenciones los participantes deberán estar en reposo durante 30 minutos para realizar la recolección de medidas basales del estudio. Se les darán indicaciones de abstenerse a realizar ejercicio 24 horas antes del inicio de las mediciones y haber consumido una dieta hipercalórica.

La función endotelial se medirá a través del porcentaje de vasodilatación mediada por flujo (%VMF) de la arteria femoral superficial utilizando un ultrasonido Doppler, esta medición se realizará al inicio y al final de cada intervención.

Las intervenciones estarán separadas por al menos 72 horas entre sí, lo que llamamos fase de blanqueo o “wash-out” para controlar un efecto de arrastre por la realización del sedentarismo prolongado.

Durante la primera visita de los participantes al laboratorio se realizarán las mediciones de composición corporal y cardiovasculares basales como la frecuencia cardiaca en reposo y la presión arterial.

Justificación del diseño

Se utilizará un ensayo clínico cruzado o crossover clinical trial, para así poder valorar si la exposición inusual ha desencadenado un evento agudo a corto plazo. Este tipo de ensayo estimula un mejor control de la población y mejora la validez interna de este.

10. Población y muestra.

10.1. Población objetivo.

Adultos de sexo masculino que tenga entre los 18 y 40 años de edad que según su IMC sea clasificado con sobrepeso u obesidad.

10.2. Población accesible.

Adultos de sexo masculino que sea clasificado con sobrepeso u obesidad que tengan entre 18 y 40 años de edad y residan en la ciudad de Temuco.

10.3. Criterios de elegibilidad.

10.3.1. Criterios de inclusión.

- Hombres entre los 18 y 40 años de edad.
- IMC entre los 25.0 Kg/m² y 34.5 Kg/m².
- Residente de la ciudad de Temuco, Chile.
- Inactivos físicamente.
- Estar informados y aceptar el consentimiento informado.

10.3.2. Criterios de exclusión.

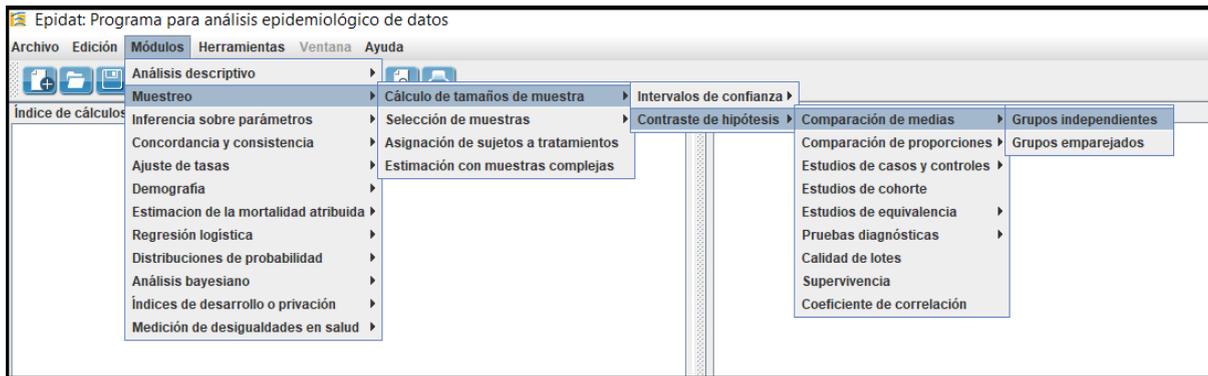
- Presentar patologías cardiovasculares como Bradicardia, Taquicardia, Arritmias cardiacas o historial de IAM.
- Presentar patologías respiratorias como EPOC o Asma que limiten el poder realizar ejercicio físico.
- Diabetes.
- Nefropatías.
- Presente contraindicaciones para realizar ejercicio físico.

10.4. Reclutamiento.

Se solicitará participantes de la ciudad de Temuco mediante la entrega de información por medios escritos y radiales como también redes sociales junto con la difusión del estudio en medios de comunicación de la universidad justificando la razón del estudio y promulgando la participación en este y así poder reclutar la cantidad de personas suficientes para la validez de la investigación.

10.5 Muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa EPIDAT 4.2 en donde se utilizó el procedimiento de selección de: Módulo, muestreo, cálculo de tamaño de muestra, contraste de hipótesis, comparación de medias y grupos independientes.



Como fuente de referencia para el cálculo de la muestra se tomó un estudio relevante al tema presente. “The Effects of Acute Exposure to Prolonged Sitting, With and Without Interruption, on Vascular Function Among Adults: A Meta-analysis (Craig Paterson, Simon Fryer, Gabriel Zieff, Keeron Stone, Daniel P. Credeur, Bethany Barone Gibb, Jaume Padilla, John K. Parker, Lee Stoner)”.

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó varianzas iguales para ambos grupos con una diferencia de media a detectar de 1,910 con una desviación estándar de 1,510 , una razón entre tamaños muestrales de 1; un nivel de confianza del 95% (aceptando un margen de error del 5%) y una potencia del 80%. Al ingresar los datos ya mencionados a la plataforma EPIDAT este arrojó un número de 11 participantes por grupo lo cual nos da un total de 22 sujetos para el estudio.

Variables y mediciones

Variables de exposición

Ejercicio físico

Definición conceptual: es una actividad planificada, estructurada y repetitiva, cuyo fin es mantener y mejorar nuestra forma física.

Intervención: Para la medición y realización de ejercicio físico se deberá utilizar un cicloergómetro el cual el asiento debe estar en la medida correcta para cada participante dependiendo de cual sea su estatura, enseñar el ritmo de pedaleo y como debe ser durante toda la intervención.

Para que la intervención sea con la misma intensidad y carga se determinará la carga del cicloergómetro en watts según corresponda con la escala de carga de Astrand para luego realizar el cálculo del 60%-70% de la FC máxima de cada individuo en específico y lograr sea la misma intensidad/carga logrando resultados representativos para la investigación, para esta estimación se utilizará la fórmula de Karvonen.

Es necesario este cálculo para que el resultado entre los participantes sea representativo ya que es una intervención “dosis dependiente” lo que quiere decir que si realizan más ejercicio el porcentaje de vasodilatación aumenta directamente.

Sitting prolongado

Definición conceptual:

Tipo de variable: Continua

Instrumento: Cronómetro

Definición operacional: Se medirá el sitting prolongado post intervenciones en ambos grupos para consignar posibles variaciones con el ejercicio.

Unidad de medida: Tiempo (horas)

Definición operacional: Se explicará a los participantes que deberán estar sentados sin mover las piernas durante un periodo de 3 horas donde un grupo habrá realizado previamente la actividad del cicloergómetro durante 40 minutos. Los participantes podrán mover sus brazos pero sin realizar movimientos demasiado bruscos o activos que no generen una alteración de su ritmo cardíaco.

Variables de resultado

Vasodilatación mediada por flujo (VMF)

Definición conceptual: La vasodilatación mediada por flujo indica el efecto vasodilatador derivado de la producción local de óxido nítrico en el momento de la reperfusión.

Tipo de variable: Continua

Instrumento: Ecografía Doppler

Definición operacional:

La ecografía Doppler es una prueba no invasiva que calcula el flujo de la sangre en los vasos sanguíneos haciendo rebotar ondas sonoras de alta frecuencia (ecografía) en los glóbulos rojos circulantes. Esta será realizada por el kinesiólogo a cargo del estudio antes y después de la intervención, Durante la ecografía Doppler, el kinesiólogo presionara un pequeño dispositivo de mano (transductor) del tamaño

aproximado de una barra de jabón sobre la piel de la parte del cuerpo que se está examinando y lo moverá según sea necesario.

Presión arterial

Definición conceptual: La presión arterial mide la fuerza ejercida de la sangre impulsada por el corazón contra una unidad de superficie de la pared del vaso.

Tipo de variable: Continua

Instrumento: T

Definición operacional:

La toma y registro de la presión arterial la realizará el kinesiólogo encargado de la intervención con el procedimiento y recomendaciones establecidas por la OMS. Para esto el uso de monitor automático validado y calibrado es importante por lo que se considera utilizar un tensiómetro. Esta medición se debe realizar en un lugar tranquilo y sin ruido para evitar alteración en la medición. El paciente debe estar sentado con la espalda apoyada en el respaldo y ambas piernas tocando el suelo. El participante debe estar en silencio durante el procedimiento con el brazo izquierdo descubierto y apoyado a la altura del corazón. El manguito debe estar en una correcta posición y de un tamaño adecuado para la contextura del participante.

Shear stress

Definición conceptual: El shear stress o tensión tangencial es la tensión que ejerce la columna de sangre sobre la superficie endotelial en dirección tangencial generando una deformación de esta superficie o strain (deformación del mismo).

Tipo de variable: Continua

Instrumento: Ecografía Doppler

Definición operacional:

La ecografía doppler puede calcular la rapidez del flujo sanguíneo al medir la proporción de cambios en su tono (frecuencia).

Variables de control

IMC

Definición conceptual: el índice de masa corporal, es un número que se calcula con el peso, altura, diámetro, perímetros y pliegues cutáneos.

Tipo de variable: Continua

Instrumento: Antropometría.

Unidad de medida: Kg/m²

Definición operacional:

Se medirá de manera específica el índice de masa corporal(IMC) de los participantes mediante la calculadora de IMC el cual nos solicita peso, edad, altura y sexo del participante para entregarnos datos los cuales correlacionamos con la tabla de clasificación d el IMC.

Edad

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona.

Tipo de variable: Continua.

Instrumento: Encuesta.

Definición operacional: Se calculará al principio del estudio.

Unidad de medida: Años

Capítulo 6: Propuesta de análisis estadístico?

6.1 Hipótesis del estudio:

El ejercicio aeróbico previo a una sesión de sedentarismo prolongado de 3 horas es eficaz en la prevención de la disfunción endotelial aguda en personas entre los 18 a 40 años de edad que presenten sobrepeso u obesidad.

6.2 Hipótesis estadísticas

6.2.1 Hipótesis Nula:

No existe evidencia estadísticamente significativa entre el ejercicio aeróbico previo al sedentarismo prolongado de 3 horas en la prevención de la disfunción endotelial aguda en personas entre los 18 a 40 años de edad que presenten sobrepeso u obesidad.

6.2.2 Hipótesis alternativa:

Existe evidencia estadísticamente significativa entre el ejercicio aeróbico previo al sedentarismo prolongado de 3 horas en la prevención de la disfunción endotelial aguda en personas entre los 18 a 40 años de edad que presenten sobrepeso u obesidad.

Estadística descriptiva

La población son hombres entre los 18 - 40 años de edad de la ciudad de Temuco, Chile. los cuales presentaron un IMC que los clasifiquen como personas con sobrepeso u obesos sin comorbilidades asociadas. posterior a la descripción de la muestra se plantea calcular las

medidas de tendencia central, analizando los datos y migrarlos a un paquete de datos estadísticos.

Estadística inferencial

Para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, sobre las variables de exposición, se calculará la normalidad con la campana de Gauss ingresando datos de moda, media y mediana para identificar si los datos se comportan de manera normal o no normal, en caso de presentarse una normalidad se utilizaran pruebas paramétricas por lo que se realizará la prueba estadística de T de student. En caso de ser una no normal se realizan pruebas no paramétricas por lo que estimamos conveniente utilizar la prueba de U de Mann-Whitney.

Capítulo 7: Ética en investigación

1. Ética.

Debido a la realización de esta investigación relacionada al área de la salud donde se implica la participación de personas, se debe garantizar que la investigación sea fiable para los participantes para esto se debe regir con los principios de la bioética así asegurar a los sujetos su autonomía de decisión, informar sobre los beneficios, los riesgos y los criterios de justicia de esta.

1.1 Principio de autonomía

La autonomía corresponde a un acto de elección del participante y debe cumplir 3 requisitos: intencionalidad, conocimiento o comprensión del acto a realizar y ausencia de algún tipo de control externo como por ejemplo la manipulación o persuasión, es decir cada persona tiene la capacidad de deliberar sobre su actuar, en este caso el individuo podrá decidir participar o no del estudio, para esto se le dará a conocer mediante el consentimiento informado el objetivo del estudio, su metodología, los beneficios esperados para el y la sociedad, y el conocimiento de que puede retirarse en cualquier momento.

1.2 Principio de beneficencia

Se buscará actuar en pro al bienestar del participante, realizando cada intervención de manera apropiada y buscando los más altos beneficios de esta. Existirán espacios adecuados para llevar a cabo las intervenciones y se capacitará al personal encargado.

1.3 Principio de no maleficencia

Este principio consiste en no producir daño y respetar la integridad de la vida humana mediante la evasión de todo acto que atente contra el bien del participante. En este estudio procuraremos no infringir ningún tipo de daño a los participantes, ni exponerlos a riesgos innecesarios y contaremos con el personal capacitado para cada rol asignado dentro de este.

1.4 Principio de Justicia

Se cumplirá con este principio ya que todos los postulantes serán tratados con respeto y sometidos a los mismos requisitos de ingreso, sin establecer diferencias entre ellos, siendo aceptados por orden de llegada mientras se cumplan dichos requisitos. La realización de la intervención será de la misma forma para todos y no se ofrecerá ningún tipo de incentivo por participar del estudio.

Capítulo 8: Administración y presupuesto del estudio

Para el correcto protocolo de investigación y gestión de esta se utilizó la carta Gantt la cual nos permite organizar y determinar el tiempo estimado para realizar la investigación y así poder determinar el personal, materiales y la distribución de presupuesto de manera correcta y transparente.

Convenios

Para poder realizar la investigación se necesitará el uso de laboratorios clínicos de la universidad perteneciente a la Universidad de la Frontera la cual cuenta con dichos espacios y pertinente infraestructura. Para conseguir estos espacios se coordinará una reunión con las autoridades de la universidad para solicitar la prestación de los espacios y así lograr llevar a cabo la investigación en un lugar seguro y confiable tanto para los investigadores como para los participantes.

Para la investigación se deberá tener diferentes implementos para la correcta medición y ejecución de los protocolos a investigar. por lo que también se requerirá solicitar convenio con Hospital Hernan Henriquez Aravena para(HHHA) para la prestación de un Eco Doppler.

Recursos Materiales

Para la toma de datos de la ecografía doppler se debe optar por la compra de un software para la transcripción e interpretación de los datos entregados para poder llegar a las conclusiones comparativas de los resultados entregados y así entregar la información al personal estadístico de la investigación. ANEXO DE COTIZACIÓN.

Para la investigación se deberá tener diferentes implementos para la correcta medición y ejecución de los protocolos a investigar. por lo que también se requerirá solicitar convenio con Hospital Hernan Henriquez Aravena para(HHHA) para la prestación de un Eco Doppler.

Dentro de los materiales que se requerirán para realizar las intervenciones de la investigación se utilizará 1 cicloergómetro el cual se solicitara la prestación a la universidad de la Frontera y por otro lado se realiza la cotización y compra de 2 tensiómetro(Yuwell Brazo), 1 cronómetro y 2 balanzas(Ecomed Medisana).

Tabla de recursos materiales

Instrumento	Cantidad	Valor unidad	Total
Cicloergómetro		----	
Tensiómetro Yuwell (Brazo)	2	\$29.990	\$59.980
Licencia de software para medición	1	\$8.592.533	\$8.592.533
Balanza Ecomed Medisana	2	\$19.990	\$39.980
Cronómetro	1	\$5.990	\$5.990
TOTAL			\$8.698.483

Recursos Humanos

En la investigación el profesional encargado será 1 Kinesiólogo el cual deberá gestionar el área administrativa, el diseño de la planificación de las diferentes intervenciones, permisos y

reuniones con diferentes autoridades pertinentes y la gestión como distribución del presupuesto.

Se requerirá la participación de 2 Kinesiólogos los cuales realizarán el ingreso, evaluación y entregarán la información recaudada durante la anamnesis, signos vitales y toma de IMC de los participantes para comprobar si cumplen los requisitos de inclusión para la investigación. Los cuales también están a cargo de la intervención de los 22 participantes así poder explicar de manera correcta todo lo que deben y no deben hacer. Para finalizar con un especialista el cual realice la intervención de Eco Doppler y utilización del Software junto a un estadístico.

Tabla recursos Humanos

Profesional	Cantidad	Meses de trabajo	Valor por mensual	Total
Kinesiólogo(a) administrativo(a).	1	24	\$730.000	\$17.520.000
Kinesiólogo(a) de intervención	2	2	\$600.000	\$2.400.000
Especialista	1	4	\$1.500.000	\$6.000.000
Estadístico	1	7	\$600.000	\$4.200.000
TOTAL				\$30.120.000

Financiamiento.

Para obtención de recursos se postulará al concurso nacional de proyectos de investigación y desarrollo en salud(FONIS). El cual entrega un financiamiento para un proyecto el cual no

debe ser superior a los \$20.000.000(Veinte millones de pesos) por cada año de duración del proyecto.

Al ser un proyecto vinculado a la universidad de la frontera se cumple con el requisito para postular al ser una institución legalmente constituida.

(29)

Planificación de sesiones.

El periodo para realizar las intervenciones será en un periodo de 2 meses aproximadamente donde se realizarán días lunes y martes para respetar los días de wash-out o lavado y luego realizar día jueves y viernes respectivamente el cruzamiento de las intervenciones y tomar las mediciones respectivas.

Se solicitará a los participantes días antes mediante correo electrónico que no realicen actividades físicas 24 horas antes de la intervención.

Hora	Procedimiento
08:00 - 09:00	Hora de inicio Entrevista y evaluación de signos vitales e IMC Explicación de las intervenciones
09:00 - 09:40	Inicio Intervención A con ejercicio físico en cicloergómetro
09:45 - 11:45	Inicio sitting prolongado de intervención A y B
11:45 - 12:30	Mediciones post intervenciones.

Carta Gantt

El estudio se planea realizar en un periodo de 24 meses, las actividades por realizar se especifican en las siguientes tablas, donde se expresa el tiempo de duración de cada actividad en meses.

Tabla 1. Cronograma de actividades primer año

Meses	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Creación del proyecto												
Envío del proyecto al comité de ética												
Obtención de fondos												
Búsqueda de arriendo de espacios												
Búsqueda de profesionales												
Búsqueda de participantes												
Entrega del consentimiento informado												
Recolección de datos basales												
Intervenciones												

Tabla 2. Cronograma de actividades segundo año

Meses	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Medición de variables post intervención												
Ingreso de resultados a base de datos												
Análisis estadístico												
Conclusiones del estudio												
Informar resultados												

ANEXO 1.

Consentimiento informado

Estimado participante:

Se le ha invitado a participar del estudio “Eficacia del ejercicio aeróbico previo al sedentarismo prolongado, en la prevención de la disfunción endotelial aguda de la extremidad inferior en adultos con sobrepeso/obeso entre 18 - 40 años de edad” realizado por Franco Bahamonde Soto, Catalina Huenchual Quintana y Nicolas Stuardo Carrillo, estudiantes de 4º año de la carrera de Kinesiología de la Universidad de La Frontera y dirigido por el Klgo. Francisco Soto Rodriguez, académico...

Este formulario de consentimiento explicará los detalles de la investigación a realizar. léalo detenidamente y realice las preguntas que usted estime conveniente. su participación en este estudio es absolutamente voluntaria y si desea puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin ninguna consecuencia.

El objetivo de este estudio es determinar la eficacia del ejercicio aeróbico previo al sedentarismo prolongado de 3 horas en la prevención de la disfunción endotelial aguda en adultos con sobrepeso u obesos entre los 18 a 40 años de edad.

Los criterios para ser incluido en este estudio son: Ser hombre entre los 18 y 40 años de edad, tener un índice de masa corporal (IMC) entre los 25.0 kg/m² y 34,5 kg/m², ser residente de la ciudad de Temuco, Chile; ser inactivo físicamente, definido como el incumplimiento de las

recomendaciones de la OMS que indican un mínimo de entre 150 y 300 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada, o bien un mínimo de 75 y 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad vigorosa por semana y aceptar el conocimiento informado.

Los criterios de exclusión de este estudio son: presentar patologías cardiovasculares como bradicardia, taquicardia, arritmias cardíacas o historial de IAM; presentar patologías respiratorias como EPOC o asma que limiten el poder realizar ejercicio físico; diabetes; nefropatías y presentes contraindicaciones para realizar ejercicio físico.

Esta investigación se realizará en los laboratorios clínicos de la Universidad de La Frontera y necesitará de su participación aproximadamente de 1 semana.

Si usted acepta participar en esta investigación se le realizarán las siguientes intervenciones:

Se le pedirá que asista a una primera visita en las dependencias de la Universidad de La Frontera para realizar las mediciones de composición corporal y cardiovasculares basales como la frecuencia cardíaca en reposo y la presión arterial; de igual forma se les dará indicaciones de abstenerse a realizar ejercicio 24 horas antes del inicio de las mediciones y de haber consumido una dieta hipercalórica.

Previo al inicio de las intervenciones, usted deberá estar en reposo durante 30 minutos para realizar la recolección de medidas basales del estudio. La función endotelial se medirá a través del porcentaje de vasodilatación mediada por flujo (%VMF) de la arteria femoral superficial utilizando un ultrasonido Doppler, esta medición se realizará al inicio y al final de cada intervención.

El estudio se divide en dos grupos, usted participará en ambas; en la intervención A deberá realizar una sesión de sedentarismo prolongado por un periodo de 3 horas, sin realizar ningún tipo de acción con la extremidad inferior; y en la intervención B deberá realizar ejercicio aeróbico de 40 minutos previo a realizar el sedentarismo prolongado por 3 horas sin realizar ningún tipo de acción con la extremidad inferior; ambas intervenciones estarán separadas por al menos 72 horas entre sí, lo que llamamos fase de blanqueo para controlar un efecto de arrastre entre ambas intervenciones.

Los beneficios que podemos conseguir al encontrar resultados positivos lo beneficiarán directamente a usted, a la población y al área de la salud en general.

Ninguna de las intervenciones que se realizarán en este estudio tendrán costo para usted. Los resultados individuales y globales de la investigación serán entregados a usted al finalizar el estudio.

Sus datos serán entregados de forma anónima para el análisis de los resultados, para resguardar la confidencialidad de los participantes

En claro conocimiento de lo anterior

YO: _____

Rut: _____

Acepto participar voluntariamente de la investigación y declaro haber sido informado de lo que implica mi participación en el estudio, y estar en conocimiento de que puedo abandonar en cualquier momento la investigación sin ninguna consecuencia para mi persona.

Firma Participante

Firma Investigador

ANEXO 2.

Recomendación OMS para toma de presión arterial.
1. Usar monitores automáticos validados o aneroides calibrados
2. Medir la presión arterial en un lugar tranquilo y libre de ruidos.
3. Seguir protocolo: <ul style="list-style-type: none">- No conversar, esto puede agregar hasta 10 mmHg- Apoyar el brazo a la altura del corazón, no apoyarlo podría agregar hasta 10 mmHg- Colocar el manguito en el brazo sin ropa, la ropa gruesa agrega entre 5-50 mmHg- Uso correcto del tamaño de manguito adecuado, usar un manguito pequeño agrega de 2 a 10 mmHg- Apoyar los pies, no apoyar los pies puede agregar hasta 6 mmHg- No cruzar las piernas, cruzarlas puede agregar de 2 a 8 mmHg- Tener la vejiga vacía, el retener la orina puede agregar hasta 10 mmHg- Apoyar la espalda, una mala postura puede agregar hasta 6 mmHg
Fuente: Organización mundial de la salud

ANEXO 3.



QUIPU SRL
VIA MORUZZI 1
PISA I-56124
ITALY

TAX ID / VAT: IT 01995110507
R.E.A. n° PI-172009
Cap. Soc. € 20,000 - vers. € 10,000
Ph: +39.050.3152612
Fax: +39.050.0988763
admin@quipu.eu www.quipu.eu

QUOTATION	
NUMBER	DATE (DD/MM/YY)
101	03/07/2021

TERMS OF PAYMENT	CURRENCY OF SALE
Wire Transfer, Credit Car	EURO
TERMS OF SALE (Intercom)	SHIPPED VIA
DAP - Delivered at Place	DHL

TO
Dr. Mg. Klgo. Francisco Soto Rodríguez Carrera de Kinesiología Dpto. Medicina Interna Universidad de La Frontera Temuco Chile

REMIT TO
Account Name: QUIPU S.R.L. Name of Bank: Banca Nazionale del Lavoro Spa Bank Address: piazza Manin, 10 Pisa, I-56122, ITALY IBAN: IT 12 A 01005 14004 000000001252 BIC-SWIFT: BNLIITRR



CODE	DESCRIPTION	Q.TY	UNIT PRICE	DISCOUNT %	LINE TOTAL
QL008	Cardiovascular Suite 4 - FMD Studio software license (Mac OS X / Windows).	1	6.950,00		6.950,00
QA200	Quipu License Key	1	80,00		80,00
QA103	Mechanical arm with 3-axes positioning stage.	1	1.740,00		1.740,00
QVKIT7	Video CAPTURE KIT	1	680,00		680,00
QL101	One year software upgrade subscription "Cardiovascular Suite: FMD Studio"	1	1.400,00	100	0,00
QS002	Online training	1	250,00	100	0,00
QSHIP	Handling and Shipping via DHL courier service	1	240,00	100	0,00
Please consider that all prices mentioned in this quotation are excluding any possible National or Federal Taxes, Withholdings and Customs Duties. Thus, in case any tax, custom duty or withholding should apply, all these expenses will be considered as extra and will be at your charge.					
SUBTOTAL					€ 9.450,00
SALES TAX (non imponibili – esportazioni)					€ 0,00
TOTAL					€ 9.450,00

NOTES
Advance payment or Net 30 days upon receipt of an official PO. Delivery time within 10 days from advance payment or receipt of an official PO. This quotation remains valid for 30 days.

ANEXO 4.

Cargas para el Test de Astrand.

Edad en años	Hombres	Mujeres
< 35	100-150 w.	100-125 w.
35-55	100-125 w.	75-100 w.
> 55	75-100 w.	50-75 w.

ANEXO 5.

Clasificación del IMC	
Insuficiencia ponderal	< 18.5
Intervalo normal	18.5 - 24.9
Sobrepeso	≥ 25.0
Preobesidad	25.0 - 29.9
Obesidad	≥ 30.0
Obesidad de clase I	30.0 - 34.9
Obesidad de clase II	35.0 - 39.9
Obesidad de clase III	≥ 40.0

ANEXO 6.

RESUMEN BÚSQUEDA PuBMED

((("Obesity "(MESH)) OR (sedentary lifestyle)) OR (sedentary behavior)) OR ("sedentary behavior/epidemiology"[Mesh])) AND ("Exercise/therapy"[Mesh])) OR (aerobic exercise)) OR (exercise therapy)) AND (endothelial dysfunction) OR (endothelial function)

Filters: Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans,

Adult: 19-44 years

Referencias Bibliograficas.

1. Albala C. Obesidad en el adulto | INTA [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://inta.cl/obesidad-en-el-adulto/>
2. Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 11]. p. 11. Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200090
3. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: Lifestyle intervention. *Biomed Res Int*. 2014 Feb 26;2014.
4. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2013 Nov 9 [cited 2021 Nov 11];9(10):1057–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24250251/>
5. Goveia J, Stapor P, Carmeliet P. Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease.

EMBO Mol Med [Internet]. 2014 Sep 6 [cited 2021 Nov 11];6(9):1105–20.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25063693/>

6. Widlansky ME, Gutterman DD. Regulation of Endothelial Function by Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Antioxid Redox Signal* [Internet].

2011 Sep 15 [cited 2021 Nov 11];15(6):1517. Available from:

</pmc/articles/PMC3151425/>

7. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* [Internet]. 2012 May [cited 2021 Nov 11];23(4):10. Available from: </pmc/articles/PMC3721957/>

8. Kolka CM, Bergman RN. The barrier within: endothelial transport of hormones. *Physiology (Bethesda)* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 Nov 11];27(4):237–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22875454/>

9. Hamilton SJ, Watts GF. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment. *Rev Diabet Stud* [Internet]. 2013 Aug [cited 2021 Nov 11];10(2–3):133–56. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24380089/>

10. Strijdom H, Chamane N, Lochner A. Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions. *Cardiovasc J Afr* [Internet]. 2009 Sep [cited 2021 Nov 11];20(5):303. Available from: [/pmc/articles/PMC3721819/](#)
11. Collins C, Tzima E. Hemodynamic forces in Endothelial Dysfunction and Vascular Aging. *Exp Gerontol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Nov 11];46(2–3):185. Available from: [/pmc/articles/PMC3026900/](#)
12. Ayuso Arias P. Disfuncion Endotelial en obesidad y estados de resistencia a la insulina. [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 11]. Available from: [https://www.google.com/search?q=PALOMA+CLARA+AYUSO+ARIAS+DE%2C+OBesidad+y+RI+\(1\).pdf&rlz=1C1UEAD_esCL977CL977&oq=PALOMA+CLARA+AYUSO+ARIAS+DE%2C+OBesidad+y+RI+\(1\).pdf&aqs=chrome..69i59.280j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=PALOMA+CLARA+AYUSO+ARIAS+DE%2C+OBesidad+y+RI+(1).pdf&rlz=1C1UEAD_esCL977CL977&oq=PALOMA+CLARA+AYUSO+ARIAS+DE%2C+OBesidad+y+RI+(1).pdf&aqs=chrome..69i59.280j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
13. Heiss C, Rodriguez-Mateos A, Kelm M. Central Role of eNOS in the Maintenance of Endothelial Homeostasis. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2015 May 10 [cited 2021 Nov 11];22(14):1230. Available from: [/pmc/articles/PMC4410282/](#)

14. Thim T, Maeng M, Lassen JF, Kalsoft A, Jensen LO, Ravkilde J, et al. Clinical outcomes after treatment of multiple lesions with zotarolimus-eluting versus sirolimus-eluting coronary stents (a SORT OUT III substudy). *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2012 Mar 19 [cited 2021 Nov 11];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429474/>
15. Thosar SS, Johnson BD, Johnston JD, Wallace JP. Sitting and endothelial dysfunction: the role of shear stress. *Med Sci Monit*. 2012 Dec 1;18(12).
16. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2021 Nov 11];123(2):540–1. Available from: <http://www.jci.org>
17. Irribarra P V, Germain A A, Cuevas M A, Faúndez G L, Valdés S G. Disfunción endotelial como alteración primaria en las patologías vasculares. *Rev Med Chil* [Internet]. 2000 Jun [cited 2021 Nov 11];128(6):659–70. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-9887200000060014&lng=es&nrm=iso&tlng=e

18. Escalante Y. Actividad física, ejercicio físico y condición física en el ámbito de la salud pública [Internet]. Revista Española de Salud Pública .

2011 [cited 2021 Nov 11]. Available from:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-5727201100040001

19. Terrados N, Valcárcel G, Veta R. Los nuevos factores de riesgo cardiovascular y la actividad física Nicolás Terrados a,* , Gracia Valcárcel b y Rafael Venta - Buscar con Google [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 11].

Available from:

https://g-se.com/uploads/blog_adjuntos/nuevos_factores_riesgo_cv.pdf

20. Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, Villagrán M, Ulloa N, Nazar G, Troncoso-Pantoja C, et al. Desde una mirada global al contexto chileno: ¿Qué factores han repercutido en el desarrollo de obesidad en Chile? (Parte 1). Rev Chil Nutr [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Nov 12];47(2):299–306. Available from:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182020000200299&lng=es&nrm=iso&tlng=en

21. Trinity JD. Something is definitely better than nothing: simple strategies to prevent vascular dysfunction. Clin Sci (Lond) [Internet]. 2017 Apr [cited 2021 Nov 12];131(11):1055–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28490600/>

22. Lima de Melo Ghisi G, Durieux A, Pinho R. Ejercicio Físico y Disfunción Endotelial gabriela lima - Buscar con Google. 2010 Mar [cited 2021 Nov 12];8. Available from:

<https://www.scielo.br/j/abc/a/5Ttc7D7t4nrqcmGPVNqQxxM/?format=pdf&lang=es>

23. Ramírez-Velez R, Da Silva-Grigoletto M., Fernández J. Evidencia actual de intervenciones con ejercicio físico en factores de riesgo cardiovascular. 2010 Mar [cited 2021 Nov 12]; Available from:

<https://www.elsevier.es/pt-revista-revista-andaluza-medicina-del-deporte-284-articulo-evidencia-actual-intervenciones-con-ejercicio-X1888754611937861>

24. Morishima T, Restaino RM, Walsh LK, Kanaley JA, Padilla J. Prior exercise and standing as strategies to circumvent sitting-induced leg endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2017 May 10 [cited 2021 Nov 12];131(11):1045–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385735/>
25. Cristi-Montero C, Celis-Morales C, Ramírez-Campillo R, Aguilar-Farías N, Álvarez C, Rodríguez-Rodríguez F. ¡Sedentarismo e inactividad física no son lo mismo!: una actualización de conceptos orientada a la prescripción del ejercicio físico para la salud. *Rev Med Chil* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2021 Nov 12];143(8):1089–90. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000800021&lng=es&nrm=iso&tlng=es
26. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, Van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and diabetes: Roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2009 Jan 22 [cited 2021 Nov 12];335(1):165–89. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00441-008-0685-6>
27. Alemán J, Andujar P de B, Ortín E. Guía para la prescripción de ejercicio físico en pacientes con riesgo cardiovascular. 2014 [cited 2021 Nov

12]; Available from:

<https://www.academia.edu/download/63813618/guiaejerciciorc20200702-68918-11g2g5.pdf>

28. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso

[Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 12]. Available from:

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

29. Ministerio de Educación. Concurso Nacional de proyectos de investigación y desarrollo en salud, Fonis | Fondef [Internet]. [cited 2021 Nov 12]. Available from:

<https://www.conicyt.cl/fondef/lineas-de-programa/instrumentos-vigentes/concurso-nacional-de-proyectos-de-investigacion-y-desarrollo-en-salud-fonis/>