

## Ejercicio y redes fisiológicas y bioquímicas en la hipertensión

 24 min.



La hipertensión arterial (HA) es considerada uno de los factores de riesgos más importante de la enfermedad cardiovascular (ECV). En este sentido, en el presente artículo realizan un estudio en pacientes hipertensos con el objetivo de estudiar cómo afecta el ejercicio físico diferentes biomarcadores característicos de esta patología. A continuación, destacan la

mejora significativa en la relación entre variables fisiológicas y bioquímicas en el grupo de ejercicio, comparado con el grupo que no hizo ejercicio.



Olga Alicia Nieto-Cárdenas<sup>1</sup>, Mérida del Pilar Zárate<sup>2</sup>, Patricia Landázuri<sup>3</sup>

1 Médica. Doctora en Ciencias Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud; Universidad del

Quindío.

2 Licenciada en Biología y Educación Ambiental. Facultad de Ciencias de la Salud; Universidad del Quindío.

3 Licenciada en Biología-Química. Doctora en Ciencias Biológicas. Facultad de Ciencias de la Salud; Universidad del Quindío. Colombia.

Acta Bioquím Clín Latinoam 2015; 49 (4): 383-92  
Incorporada al Chemical Abstract Service.  
Código bibliográfico: ABCLDL.  
ISSN 0325-2957

 **BD Vacutainer®**

Líder en Soluciones Preanalíticas

Calidad y Bioseguridad:  
Su interés y nuestro compromiso

Para contactarse, llámenos al: 0800-444-55BD (23)  
o escribanos a: [vacutainer@bd.com](mailto:vacutainer@bd.com)





## Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del ejercicio sobre varios biomarcadores. Por primera vez se investigaron los cambios causados por el ejercicio en algunas variables bioquímicas y fisiológicas utilizando un análisis estructural. Los pacientes hipertensos fueron divididos en grupo de ejercicio (EXG) y grupo de no ejercicio (NoEXG). Se determinaron el perfil lipídico, subpoblaciones de HDL, apoA1, MMP-2 y MMP-9, al inicio del estudio y después de 8 semanas de intervención. Los datos muestran una variación significativa relacionada con el ejercicio en HDL3 ( $p=0,0236$ ) y la presión sistólica ( $p=0,0448$ ). También muestran que antes de hacer ejercicio las variables bioquímicas y fisiológicas estaban compartimentalizadas e independientes, mientras que después del ejercicio se establecieron relaciones entre ellas. Este estudio demuestra que un programa de entrenamiento regula la presión arterial y las HDL3, HDL2 y MMP-2. Pero la principal conclusión es que el ejercicio físico es eficaz en la generación o restauración de la red de relaciones entre las variables fisiológicas y las variables bioquímicas tales como presión sanguínea MMP-2, MMP-9, apoA-I, HDL2 y HDL3.

**Palabras clave:** ejercicio \* hipertensión \* metaloproteinasas \* matriz extracelular \* subpoblaciones de HDL

## Introducción

La hipertensión arterial (HA) es considerada el más importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en el mundo y está asociada con un daño progresivo de órganos y con enfermedad arterial coronaria (1,2).

Las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) son una familia de endoproteasas que pueden romper varios componentes de la matriz extracelular (MEC); las MMP son responsables de la remodelación, degradación y acúmulo de productos en la MEC en los órganos blanco durante el desarrollo de la enfermedad hipertensiva (3,4).

Algunas MMP tienen particular relevancia en la remodelación miocárdica y vascular en HA y ECV (3-5). Los datos muestran que la MMP-9 tiene potentes propiedades aterogénicas, mientras que la MMP-2 tiene propiedades prohomeostáticas (6-7). La MMP-9 está involucrada en la enfermedad coronaria porque degrada componentes de la capa fibrosa y causa desestabilización de la placa aterosclerótica (8,9). La asociación entre enfermedad coronaria, hipertensión y aumento de los niveles séricos de MMP-9 ha sido establecida (10); pero, la función de la MMP-2 en la enfermedad coronaria es controversial; sin embargo, esta metaloproteinasa está presente en condiciones patológicas que requieren remodelación y restauración de la MEC y de la homeostasis de los cardiomiocitos (9,10) y además juega un rol clave en las fases de recuperación del infarto del miocardio.

Varios estudios muestran a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) como un poderoso predictor epidemiológico de riesgo cardiovascular (RCV). Las HDL incluyen un grupo heterogéneo de subpoblaciones de lipoproteínas (11), que proveen información adicional con respecto al RCV (12-14). El mayor componente de las HDL es la apoA-I. Algunos estudios muestran que las MMP-1-3-7 y 12, pero no la MMP-9, pueden degradar la apoA-I de las HDL3 y bloquear el eflujo del colesterol en los macrófagos humanos *in vitro* (14,15).

De otro lado, la evidencia ha mostrado que las personas que realizan ejercicio en forma regular tienen menor riesgo de HA, y que el ejercicio disminuye la presión en pacientes hipertensos (16). Además, el ejercicio constante mejora algunas de las funciones cardíacas: en efecto, el ejercicio tiene acciones "pleiotrópicas" en el sistema cardiovascular (17,18); sin embargo, los factores responsables de los efectos benéficos del ejercicio aún no se han aclarado.

Por lo anterior, el presente estudio fue diseñado para evaluar el efecto del ejercicio en biomarcadores como MMP-2, MMP-9, subpoblaciones de HDL y apoA-I. Por primera vez, se investigaron los cambios causados por el ejercicio en las relaciones fisiológicas y bioquímicas utilizando el

análisis estructural.

## Materiales y Métodos

### POBLACIÓN

El estudio incluyó 160 sujetos de investigación con diagnóstico de hipertensión esencial, (basado en 3 mediciones de presión arterial mayor 140/90 mmHg), que fueron seleccionados aleatoriamente de la base de datos de RCV de la empresa prestadora de servicios de salud de primer nivel de atención (Red Salud-Armenia). La Figura 1 ilustra el flujograma de selección y participación de los individuos en el estudio. La elegibilidad de los mismos fue determinada en la visita inicial. Todos las personas seleccionadas continuaron tomando sus medicamentos durante los 4 meses del estudio. Los pacientes con historia clínica de enfermedad coronaria, artrosis y enfermedades crónicas (como cáncer, diabetes y enfermedades autoinmunes) fueron excluidos del estudio, al igual que quienes usaban corticoides y tetraciclinas. Los sujetos firmaron el consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Quindío, Colombia. Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

### PROGRAMA DE INTERVENCIÓN

Consistió en un programa de ejercicio durante 8 semanas. Los sujetos en estudio fueron asignados a un grupo de ejercicio (EXG,  $n=70$ ) o a un grupo de no ejercicio (NoEXG,  $n=90$ ) y aportaron una muestra de sangre al comienzo y al finalizar. Cada participante escogió voluntariamente en qué grupo estar.

### PROTOCOLO DE EJERCICIO FÍSICO

Las personas del grupo de ejercicio se sometieron a un programa de entrenamiento de acuerdo con los siguientes criterios: cada sesión comenzó con 10 minutos de calentamiento, seguidos de 30 minutos de ejercicio aeróbico, 10 minutos de estiramiento de todos los segmentos corporales y una corta charla de manejo del RCV. El entrenador supervisó

todas las actividades. El protocolo de ejercicio incluyó una sesión por 3 días de la semana, durante un periodo de 8 semanas. La intensidad del ejercicio fue de 60-70% sobre la frecuencia cardíaca máxima. La meta fue completar 150 minutos de ejercicio semanal controlado de moderada intensidad. Los participantes del grupo NoEXG fueron aconsejados para mantener sus actividades habituales durante el estudio, pero también recibieron la educación sobre el manejo de la hipertensión durante cada entrevista.

#### VARIABLES CLÍNICAS

El mismo médico tomó las medidas de las variables clínicas como peso, talla, perímetro abdominal, presión arterial, al comienzo y al final del estudio.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó con la fórmula de peso sobre talla al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). El perímetro abdominal se tomó en un punto medio entre el borde de la última costilla y la cresta ilíaca. La presión arterial fue tomada dos veces, con la persona en reposo durante 15 minutos y un intervalo de 5 minutos entre las dos mediciones y se calculó el promedio para los análisis del estudio. Los medicamentos antihipertensivos no se cambiaron durante el estudio.

#### VARIABLES BIOQUÍMICAS

##### Medición de MMP-2, MMP-9, HDL2, HDL3, APOA-I y perfil lipídico

La muestra de sangre se tomó después de una noche de ayuno. Se pidió a las personas abstenerse de realizar ejercicio

48 horas antes de la toma de la muestra de sangre. Al final del estudio las muestras se obtuvieron 48 horas después de terminar el ejercicio.

Los niveles séricos de MMP-2 y MMP-9 se midieron por ELISA con el Quantikine Immunoassay (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, EE.UU.), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

El perfil lipídico se determinó en suero usando los valores de referencia según el ATP III (19). El colesterol total, los triglicéridos y las HDL se midieron por métodos enzimáticos (Human Kits). Para los que tuvieron los triglicéridos por debajo de 400 mg/dL el colesterol LDL (LDL-c) se calculó con la ecuación de Friedewald (20) y las VLDL = triglicéridos/5.

Los niveles séricos de ApoA-I se midieron con la técnica de nefelometría con anticuerpo específico de acuerdo con el protocolo del fabricante (BindingSite®).

Las subpoblaciones de HDL se analizaron usando el método del precipitado de Gidez, *et al.* (21) modificado por Berglund, *et al.* (22). Brevemente, a un volumen de 1000  $\mu\text{L}$  del sobrenadante obtenido en la cuantificación de HDL total se le agregó un volumen de 100  $\mu\text{L}$  de dextran sulfato (peso molecular de 50000; Genzyme, Cambridge, MA) para tener una concentración de 0,09 mg/ mL. Se incubaron las muestras por 20 min a temperatura ambiente y se centrifugaron a 5000 rpm 4 °C por 30 min. En el sobrenadante se midieron las concentraciones de HDL3. Y la concentración de HDL2 se calculó con la diferencia entre la HDL total menos la concentración del HDL3.

En cada ensayo se hicieron 2 mediciones y el promedio se utilizó para los análisis del estudio. Adicionalmente se hicieron controles en intervalos cada 20 muestras. El coeficiente de variación fue menor de 10% para todos los ensayos. (MMP, perfil lipídico, ApoA-I y subpoblaciones de HDL).

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se llevó a cabo un estudio cuasi experimental y comunitario. La muestra se calculó con un error del 5%, con un nivel de confianza del 95%, basada en la prevalencia de hipertensión en la población general (20%) de acuerdo a la guía del Ministerio de Salud de Colombia (23). Los datos se presentan con promedio  $\pm$  desviación estándar. Las comparaciones de las muestras antes y después del ejercicio se calcularon usando ANOVA. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

Se hizo un análisis bivariado para chequear el efecto del ejercicio en el cambio de las variables que mostraron una variación significativa. Y un modelo de regresión logística para ver el efecto del ejercicio en las variables que tuvieron variación significativa, controlando las variables intervinientes.

Con los resultados de la regresión múltiple y la regresión logística se llevó a cabo un análisis estructural con el *software* MicMac para identificar y analizar el poder y la dependencia de las variables y construir los diagramas.

El análisis estadístico se hizo utili-

# MEG@NALIZAR

Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

- Endocrinología
- Química Clínica
- Marcadores Tumorales
- Marcadores Virales
- Hematología
- Inmunología
- Drogas Anticonvulsionantes
- Inmunosupresores

#### ● Serología

- El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo
- Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad

Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día



zando el programa Statgraphics Centurion (versión 15).

**Resultados**

Un total de 266 personas hipertensas se incluyeron en el estudio. Sin embargo, sólo 160 acudieron a la cita; de ellas, 90 escogieron voluntariamente el grupo de no ejercicio y 70 el grupo de ejercicio. El análisis final incluyó 125 personas, 35 en el grupo EXG y 90 en el grupo NoEXG (Figura 1).

Las características de los sujetos del estudio en la línea base están descritas en la Tabla I.



**Tabla I. Características generales de la población – Línea Base (n=160).**

Variable	Resultados
Edad (años)	61,28±13,37
Género (M/F)	M: 30,63% - F: 69,38%
Fumador (Si/No) (%)	84% / 16%
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,46±4,72
Perímetro abdominal (PAb) (cm)	93,43±0,85
Presión sistólica (PS) (mmHg)	134,37±1,5
Presión diastólica (PD) (mmHg)	81,18±0,75
Colesterol total (CT) (mg/dL)	188,33 ± 2,76
Triglicéridos (TG) (mg/dL)	131,83±7,15
HDL-C (mg/dL)	31,85±8,26
Apo A-I (g/L)	1,40±0,20
HDL3 (mg/dL)	19,41±0,41
HDL2 (mg/dL)	12,36±0,51
MMP-2 (ng/mL)	42,41±0,97
MMP-9 (ng/mL)	4,99±0,27

IMC: Índice de masa corporal, PAb: Perímetro abdominal, PS: Presión sistólica, PD: Presión diastólica, CT: Colesterol total, TG: Triglicéridos, HDL-C: Lipoproteínas de alta densidad, apoA-I: apolipoproteína A-I, HDL2: Lipoproteínas de alta densidad subpoblación 2, HDL3: Lipoproteínas de alta densidad subpoblación 3, MMP-2: metaloproteínasa 2, MMP-9: metaloproteínasa 9.



**Figura 1. Diagrama de flujo para la selección y participación de los pacientes hipertensos en el estudio.**



EXCG = grupo de ejercicio; No EXCG=grupo de no ejercicio.

Después de un periodo de dos meses de intervención, algunas variables clínicas, como presión sistólica (PS) y presión diastólica (PD) y algunas variables bioquímicas (HDL-c) mejoraron en ambos grupos EXG y NoEXG (Tabla II).

Sin embargo, la presión arterial (PS y PD), disminuyó en ambos grupos; esta reducción fue mayor en el grupo que hizo ejercicio (13 y 7 mmHg respectivamente), comparada con el grupo que no hizo ejercicio (10 y 5 mmHg respectivamente).

Por otro lado, MMP-2, MMP-9 y la HDL2 tuvieron cambios significativos en ambos grupos EXG y NEXG, pero la HDL3 disminuyó significativamente en el EXG comparada con el NoEXG (p<0,05). Los cambios en la MMP-2 y la MMP-9 fueron dependientes del ejercicio sólo en las personas que hicieron ejercicio de 150 minutos por semana (odds ratio, 95% CI, 1.96, 2,05), respectivamente (Tabla III).

Como algunas variables cambiaron significativamente en ambos grupos, se llevó a cabo un análisis bivariado y una regresión logística para establecer el efecto del ejercicio en esos cambios. El análisis bivariado mostró una influencia significativa en la variación de la HDL3 (p=0,0236) y en la presión sistólica (p=0,0448) (Tabla IV).

Con los resultados de la regresión logística se hizo un análisis de la relación entre las variables incluidas en el estudio (Tabla V). Las Figuras 2A y 2B muestran las relaciones antes y después del ejercicio. La dirección y dependencia que muestran las flechas fue determinada por análisis estructural.



**Tabla II. Efecto del ejercicio en las variables clínicas y bioquímicas, en todos los sujetos de investigación.**

IMC: Índice de masa corporal, PAb: Perímetro abdominal, PS: Presión sistólica, PD: Presión diastólica, CT: Colesterol total, TG: Triglicéridos, apoA-I: apolipoproteína A-I.

Variable	Grupo de No Ejercicio (n = 90)		P	Grupo de Ejercicio (n = 35)		P
	Línea Base	2 meses		Línea Base	2 meses	
PS (mmHg)	134,37±1,5	129,0±18,38	0,00	134,91±18,3	132,36±18,9	0,00
PD (mmHg)	81,18±0,75	76,90±6,99	0,00	82,43±7,89	79,88±6,28	0,00
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,29±4,73	26,98±4,25	0,88	26,67±4,63	26,93±4,67	0,89
CT (mg/dL)	188,33±2,76	187,89±6,95	0,88	187,76±11,79	187,26±11,28	0,84
CT (mg/dL)	187,73±37,2	193,34±35,8	0,21	190,6±31,3	190,6±31,28	0,89
HDL-C (mg/dL)	31,85±8,26	31,93±16,36	0,86	32,26±10,76	32,90±10,39	0,59
TG (mg/dL)	131,83±7,15	140,88±11,8	0,00	131,5±10,8	140,43±11,6	0,94
apoA-I (g/L)	1,40±0,20	1,45±0,26	0,21	1,43±0,221	1,49±0,224	0,33
HDL-C (mg/dL)	31,85±8,26	24,96±6,7	0,00	33,37±7,79	36,43±7,87	0,10



**Tabla III. Efecto del ejercicio en las subpoblaciones de HDL2 HDL3, MMP-2 y MMP-9, en todos los sujetos de investigación.**

HDL2: Lipoproteínas de alta densidad subpoblación 2, HDL3: Lipoproteínas de alta densidad subpoblación 3, MMP-2: metaloproteínasa 2, MMP-9: metaloproteínasa 9.

Variable	Grupo de No Ejercicio (n = 90)		P	Grupo de Ejercicio (n = 35)		P
	Línea Base	2 meses		Línea Base	2 meses	
HDL2 (mg/dL)	12,36±0,51	12,33±0,7	0,02	12,32±0,49	12,32±0,49	0,00
HDL3 (mg/dL)	19,41±0,41	18,86±0,4	0,04	19,42±0,41	17,22±0,44	0,01
MMP-2 (ng/mL)	42,41±0,97	44,06±0,62	0,17	42,41±0,97	44,11±0,91	0,00
MMP-9 (ng/mL)	4,99±0,27	5,09±0,1	0,14	4,99±0,27	5,09±0,1	0,00



**Tabla IV. Efecto del ejercicio físico en las variables que tuvieron un cambio significativo.**

PS: Presión sistólica, PD: Presión diastólica, HDL2: Lipoproteínas de alta densidad subpoblación 2, HDL3: Lipoproteínas de alta densidad subpoblación 3, MMP-2: metaloproteínasa 2, MMP-9: metaloproteínasa 9.

Variable	Chi cuadrado	P
PS	8,06	0,0448
PD	3,08	0,3798
HDL2	1,97	0,5794
HDL3	9,48	0,0236
MMP-2	3,23	0,2571
MMP-9	3,21	0,3610

**Discusión y Conclusiones**

La hipertensión es una enfermedad cardiovascular que se ha asociado con un aumento del riesgo de infarto y accidente cerebrovascular. Los beneficios del ejercicio en el manejo de la hipertensión son bien conocidos e incluyen mejoría del gasto cardiaco, cambios positivos en la estructura de los vasos, aumento del índice arterial (un índice de la rigidez arterial que mide la onda reflejada en la aorta) y en general ha mostrado disminución de los factores de riesgo cardiovascular (16,24,25).



**Tabla V. Relaciones entre las variables antes**



# Analizador Multiparamétrico Totalmente automatizado

## CHORUS TRIO



- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:  
La muestra se dispensa manualmente.  
ELISA: Mínimo de muestra 60 uL.  
Fijación de complemento: Mínimo de muestra 120 uL.

### Enfermedades Infecciosas

Adenovirus IgG	Legionella Pneumophyla 1-6 IgG
Adenovirus IgA	Measles IgG
Chlamydia Pneumoniae IgG	Measles IgM
Chlamydia Pneumoniae IgM	Mycoplasma Pneumoniae IgA
Chlamydia Pneumoniae IgA	Mycoplasma Pneumoniae IgG
Cytomegalovirus IgG	Mycoplasma Pneumoniae IgM
Cytomegalovirus IgG Avidity	Mumps IgG
Cytomegalovirus IgM	Mumps IgM
Epstein-Barr VCA IgG	Respiratory Syncytial Virus IgG
Epstein-Barr VCA IgM	Respiratory Syncytial Virus IgG
Epstein-Barr EBNA IgG	Rubella IgG
Epstein-Barr Early Antigen IgG	Rubella IgG Avidity
Epstein-Barr Early Antigen IgM	Rubella IgM
Helicobacter Pylori IgG	Syphilis Screen Recombi
Helicobacter Pylori IgA	Treponema IgG
HSV 1 Screen	Treponema IgM
HSV 2 Screen	Toscana Virus IgG (Sandfly Fever Virus)
Herpes Simplex 1+2 IGM	Toscana Virus IgM (Sandfly Fever Virus)
Herpes Simplex 1+2 IgG	Toxoplasma IgG
Influenza A IgG	Toxoplasma IgG Avidity
Influenza A IgG	Toxoplasma IgM
Influenza B IgG	Toxoplasma IgA
Influenza B IgG	Varicella IgG
Legionella Pneumophyla IgM	Varicella IgM
Legionella Pneumophyla 1 IgG	

### Autoinmunidad

ANA-B	Glutadin-B
ENA-6-S	Deaminated Glutadin
ANA Screen	Preptide-G
SM	Deaminated Glutadin
SS-A	Preptide -A
SS-B	ITg-A
Scl-70	ITg-G
Cemp-B	ASCA-A
Jo-1	ASCA-G
dsDNA-G	PR3
dsDNA-M	MPO
CCP	GBM
RF-G	a-TG
RF-M	a-TPO
Cardiolipin-IgG	TG
Cardiolipin-IgM	LKM-1
Beta 2-Glycoprotein-G	AMA-M2
Beta2-Glycoprotein -M	Insulin
Glutadin-A	

### Fijación del Complemento

Bordetella Pertussis	Chlamydia
Borrelia	Echo Virus P Mix
Brucella	Influenza A Virus
Campylobacter Jejuni	Influenza B Virus
Legionella Pneumophila	Mycoplasma Pneumoniae
Leptospira Mix	Parainfluenza Mix
Listeria Monocytogenes	O-Fever
Shigella Flexneri	Reovirus
Yersinia Enterocolitica	Respiratory Syncytial Virus
Echo Virus N Mix	Coxsackie Virus A Mix
Poliovirus Mix	Coxsackie Virus B Mix
Adenovirus	Achinococcus

Próximamente disponibles: Borellia IgG - IgM, Vitamina D, Chlamydia Trachomatis IgG - IgA, Parvovirus IgG - IgM, Panel Vacunacion (Tetanos - Difteria - polio IgG), EBV VCA Recombinante.



y después de ejercicio.

ND= No dependiente; PS: Presión sistólica, PD: Presión diastólica; HDL2: Lipoproteínas de alta densidad subpoblación 2, HDL3: Lipoproteínas de alta densidad subpoblación 3, MMP-2: metaloproteína 2, MMP-9: metaloproteína 9.

ANTES DEL EJERCICIO										DESPUÉS DEL EJERCICIO											
Variable	PS	PD	MMP-2	MMP-9	LDL	HDL2	HDL3	ApoA-I	PS	PD	MMP-2	MMP-9	LDL	HDL2	HDL3	ApoA-I	PS	PD	MMP-2	MMP-9	
PS	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
PD	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
MMP-2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
MMP-9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
LDL	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
HDL2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
HDL3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ApoA-I	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Sin embargo, los estudios en hiper-tensión y ejercicio se han enfocado principalmente en la reducción de la presión, la función vascular y el mejoramiento de la condición física cardiovascular, pero pocos de ellos han comparado o evaluado la efectividad del ejercicio o la recuperación de las relaciones entre las variables fisiológicas y bioquímicas en la hipertensión.

Este estudio encontró que el ejercicio reduce la presión sistólica y diastólica en ambos grupos. Sin embargo, la reducción fue mayor en el grupo de ejercicio. El análisis estadístico mostró que en este grupo la disminución de la presión sanguínea fue resultado del ejercicio.

Hay varias explicaciones que soportan la disminución de la presión arterial en el grupo de no ejercicio. La más simple es que la participación en el proyecto mejoró la adherencia al tratamiento; otras explicaciones están basadas en el proceso de educación y motivación recibidas para la prevención de factores de riesgo; pero la respuesta puede ser una combinación de varias de ellas, como ha sido demostrado por varios autores (26-28).

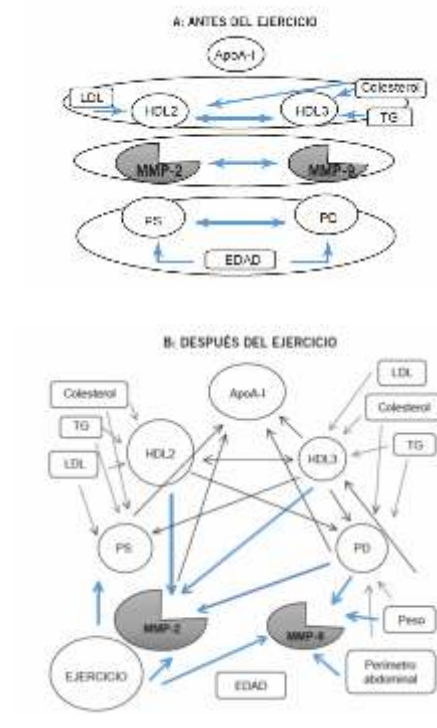


**Figura 2.** Relación y significancia de variables antes y después del ejercicio.

La Figura 2A muestra las variables antes del ejercicio físico. En ella hay 3 grupos de variables que están relacionados dentro del grupo, pero no entre ellas. El grupo superior muestra la interdependencia entre las variables del perfil lipídico, este grupo excluye la apoA-I. El grupo medio muestra MMP-2 y MMP-9 dependiendo entre ellas. Mientras el grupo inferior muestra las variables de PS y PD, dependiendo de la edad.

La Figura 2B muestra la relación entre todas las variables, con mayor dependencia e intensidad entre el ejercicio y MMP y entre éstos y HDL2 y HDL3, creando una red de

relaciones entre las MMP y otras variables. Las flechas muestran la dirección y la intensidad de la dependencia de las variables. LDL: lipoproteínas de baja densidad; PS: Presión sistólica; PD: Presión diastólica; TG: Triglicéridos, apoA-I: apolipoproteína A-I, HDL2: Lipoproteínas de alta densidad subpoblación 2, HDL3: Lipoproteínas de alta densidad subpoblación 3, MMP-2: metaloproteína 2, MMP-9: metaloproteína 9. Tabla V es la fuente de los datos en la Figura 2.



De manera similar, en este estudio la concentración de MMP cambió en ambos grupos: La MMP-2 aumentó y la MMP-9 disminuyó, ambas significativamente. Varios estudios han mostrado que las MMP pueden modificarse en la hipertensión, así Zervoudaki, *et al.* (29), describen que la MMP-2 y MMP-9 aumentaron en respuesta al tratamiento con medicamentos antihipertensivos como el amlodipino, pero Onal, *et al.* mostraron que la MMP-9 disminuyó en pacientes hipertensos tratados con candesartan y lisinopril (4). En el presente estudio muchos pacientes fueron tratados con terapias similares, por lo tanto, los cambios en los dos grupos de nuevo pueden ser atribuidos a la adherencia al tratamiento y al programa de educación; pero en el grupo de ejercicio el análisis estadístico mostró que el aumento de la MMP-2 fue resultado del ejercicio. Este último resultado está de acuerdo con el trabajo de Shigemoto en ratas, quien demostró un aumento en la actividad de la MMP-2 en ratas crónicamente

entrenadas; de igual forma encontró un descenso en la actividad de la metaloproteína en ratas ovariectomizadas sedentarias, comparadas con ratas sedentarias no ovariectomizadas (30).

Los resultados de este estudio también fueron consistentes con los hallazgos de Shon (31) y Kadoglu (32), quienes concluyeron que el ejercicio reduce la actividad de la MMP-9 en ratas y pacientes diabéticos respectivamente.

Adicionalmente en este estudio, el ejercicio aumentó la subpoblación HDL2 (31,92%,  $p < 0,00008$ ) y disminuyó la subpoblación HDL3 (15,19%,  $p < 0,00001$ ), como fue publicado previamente (33). Es tentador especular que la reducción de las HDL3 puede atribuirse a su transformación en HDL2, debido al efecto protector del ejercicio, sin embargo, se necesita más sustentación. A este respecto, Thuahnei concluyó que las partículas grandes de HDL (posiblemente HDL2), promueven mejor el eflujo de colesterol desde las células vías receptor SRB1 que las subclases más pequeñas (34). Chei, *et al.* también concluyen que los niveles de colesterol de las pequeñas HDL y las HDL medianas están inversamente asociados con el riesgo de accidente cerebrovascular, mientras que las partículas de HDL grandes no se asociaron con este riesgo (35). Apoyadas en estas observaciones podría especularse que el ejercicio redujo el riesgo cardiovascular de los pacientes del estudio al aumentar las HDL2 y reducir las HDL3, pero de nuevo se requiere más experimentación y análisis.

¿Cómo se relacionan los cambios encontrados en los niveles de MMP-2, MMP-9, HDL2, HDL3 y apoA-I con el ejercicio?

Las MMP se han implicado en la progresión de la placa aterosclerótica, de acuerdo con varios estudios (14,15,36-39); las MMP en su forma activa pueden contribuir a la migración de las células musculares lisas con formación de nueva íntima y disrupción de la placa (40). Algunos estudios como el Lindstedt (14) y Eberini (15) han mostrado que varios miembros de la familia de las MMP (MMP3, MMP7, MMP12) pueden degradar las HDL, especialmente la HDL3, reduciendo su habilidad para promover el eflujo de colesterol desde los macrófagos; esos

mismos estudios muestran que la degradación de las subclases de HDL se basa en la hidrólisis de la apoA-I en su región amino terminal. El presente trabajo no tiene evidencia para atribuir la disminución significativa en HDL3 a la acción de MMP, pero esta es una posibilidad que puede ser considerada.

Finalmente, el principal hallazgo de este estudio es que los resultados muestran una mejoría en la relación de las variables fisiológicas y bioquímicas en el grupo de ejercicio, comparado con el grupo de no ejercicio (Figura 2A).

Los diferentes modelos estadísticos (especialmente el análisis estructural) usados para analizar los datos de este estudio, indican que un programa de ejercicio físico es efectivo en la generación y restauración de una red de relaciones entre las variables fisiológicas (presión arterial) y bioquímicas (MMP-2, MMP-9, apoA-I, HDL2 y HDL3). En la Figura 2B, por ejemplo, se observa una activa relación entre la apoA-I y la HDL. El incremento de la HDL2 y la disminución de las HDL3 influye en la disminución de la presión diastólica y ésta influye en el aumento de la MMP-2, mientras que algunas variables antropométricas como el perímetro abdominal influyen en la disminución de la MMP-9.

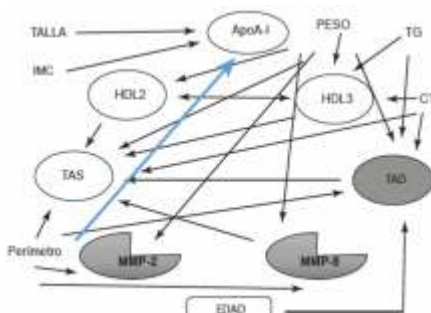
En un estudio previo utilizando la misma metodología, Nieto, *et al.* demostraron que existe una relación e integración

entre las variables bioquímicas y fisiológicas en individuos jóvenes, lo cual se muestra en la Figura 3 (41). Estos hallazgos y la comparación con resultados previos, sugieren que el ejercicio en personas hipertensas, restaura redes funcionales, entre las variables bioquímicas y fisiológicas y las lleva a estados comparables a los de personas jóvenes sin enfermedades identificadas.



**Figura 3.** Relación entre las variables fisiológicas y bioquímicas en individuos jóvenes sin enfermedad demostrada.

IMC: Índice de masa corporal; PS: Presión sistólica, PD: Presión diastólica, CT: colesterol Total; TG: Triglicéridos, ApoA-I: apolipoproteína A-I, HDL2: Lipoproteínas de alta densidad subpoblación 2, HDL3: Lipoproteínas de alta densidad subpoblación 3, MMP-2: metaloproteína 2, MMP-9: metaloproteína 9. Modificado de Nieto y colaboradores (40).



Sin embargo, este trabajo tiene algunas limitaciones, siendo la principal la duración del estudio que podría explicar por

qué no fue posible demostrar cambios en algunas variables. La elección voluntaria del grupo de ejercicio o no-ejercicio es otra limitación de este estudio, que no permite equilibrar número y características de los individuos en los grupos, lo cual fue compensado parcialmente con la selección aleatoria de los pacientes en una base de datos grande, lo cual es característico de un estudio con un diseño cuasi-experimental.

El presente estudio refuerza el valor del ejercicio en personas hipertensas y demuestra que un programa de ejercicio reduce significativamente la presión sistólica y las HDL3 e incrementa las HDL2 y la MMP-2. Sin embargo, el principal hallazgo es que el ejercicio genera una significativa mejora en la relación entre variables fisiológicas y bioquímicas en el grupo de ejercicio, comparado con el grupo que no hizo ejercicio. La actividad física fue efectiva en la generación o restauración de una red de relaciones entre variables fisiológicas como la presión sistólica y bioquímicas como las MMP-2, MMP-9, apoA-I, HDL2 y HDL3.

#### CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen conflictos de intereses en relación con este artículo.

#### AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por la Universidad del Quindío. También los autores agradecen el apoyo para el análisis



**QuantiFERON® TB Gold Plus**

**GOLD STANDARD para la detección de infecciones por Tuberculosis Latente**

**tecnolab**

#### VALIDADO

Cuenta con amplio respaldo clínico y científico

#### PRECISO

Test con mayor exactitud del mercado, menos del 2% de resultados indeterminados

#### SIMPLE

Requiere una única visita del paciente

#### ALCANCE

La OMS tiene como objetivo erradicar la Tuberculosis para el año 2025



ANMAT



Sample to Insight

estadístico de los profesores Hernando Hurtado y Dolly García.

## CORRESPONDENCIA

DRA. PATRICIA LANDÁZURI

Kra 15 # 12N ARMENIA, Colombia.

E-mail: plandazu@uniquindio.edu.co



## Referencias bibliográficas

- Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: Therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 81-98.
- Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: A review. *Can J Cardiol* 2007; 23(2): 132-8.
- Lyer RP, Patterson NL, Fields GB, Lindsey ML. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303: H919-30.
- Onal IK, Altun B, Demir E, Kırkpantur A, Gul S, Turgan C. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment. *Eur J Inter Med* 2009; 20: 369-72.
- Li-Saw-Hee FL, Edmunds E, Blann AD, Beevers DG, Lip GYH. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension. Relationship to left ventricular mass and anti-hypertensive therapy. *Int J Cardiol* 2000; 75: 43-7.
- Ram M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. *J Clin Immunol* 2006; 26(4): 299-07.
- PE Van den Steen, Dubois B, Nelissen I, Rudd PM, Dwek RA, Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2002; 37(6): 375-536.
- Halade GV, Jin Y-F, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: A proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation. *Pharmacology & Therapeutics* 2013; 139: 32-40.
- Konstantino Y, Nguyen TT, Wolk R, Aiello RJ, Terra SG, Fryburg DA. Potential implications of matrix metalloproteinase-9 in assessment and treatment of coronary artery disease. *Biomarkers* 2009; 14: 118-29.
- Linask KK, Han M, Cai DH, Brauer PR, Maisastry SM. Cardiac morphogenesis: Matrix metalloproteinase coordination of cellular mechanisms underlying heart tube formation and directionality of looping. *Developmental Dynamics* 2005; 233(3): 739-53.
- McPherson PAC, Young IS, McKibben B, McEneny J. High density lipoprotein subfractions: isolation, composition, and their duplicitous role in oxidation. *J Lipid Res* 2007; 48: 86-95.
- Davidson WS, Gangani RA, Silva D, Chantepie S, Lagor WR, Chapman MJ, *et al.* Proteomic analysis of defined HDL subpopulations reveals particle-specific protein clusters relevance to antioxidative function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 870-6.
- Rye KA, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res* 2009; 50: S195-00.
- Lindstedt L, Saarinen J, Kalkkinen N, Welgus H, Kovanen PT. Matrix metalloproteinases-3,7, and 12, but not 9, reduce High Density Lipoprotein-induced cholesterol efflux from Human macrophage foam cells by truncation of the carboxyl terminus of Apolipoprotein A-I. *J Biol Chem* 1999; 274: 22627-34.
- Eberini I, Calabresi L, Wait R, Tedeschi G, Pirillo A, Puglisi L, *et al.* Macrophage metalloproteinases degrade high-density-lipoprotein-associated apolipoprotein A-I at both the N- and C-termini. *Biochem J* 2002; 362: 627-34.
- Pal S, Radavelli-Bagatini S, Ho S. Potential benefits of exercise on blood pressure and vascular function. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7(6) 494-06.
- Campos JC, Gomes KMS, Ferreira JCB. Impact of exercise training on redox signaling in cardiovascular diseases. *Food Chem Toxicol* 2013; 62: 107-19.
- Blanco-Rivero J, Roque FR, Sastre E, Caracul L, Couto GK, Avendano, *et al.* Aerobic exercise training increases neuronal nitric oxide release and bioavailability and decreases noradrenaline release in mesenteric artery from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2013; 31: 916-26.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education program Adult Treatment III. *JAMA* 2001; 285: 2486-98.
- Friedewald WF, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1977; 18: 499-02.
- Gidez LI, Miller GJ, Burstein M, Slagle S, Eder HA. Separation and quantitation of human plasma high density lipoproteins by a simple precipitation procedure. *J Lipid Res* 1982; 23: 1206-23.
- Berglund L, Oliver EH, Fontanez N, Holleran S, Matthews K, Roheim PS, *et al.* HDL-subpopulation patterns in response to reductions in dietary total and saturated fat intakes in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 992-00.
- Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de Práctica Clínica Hipertensión Arterial Primaria (HTA). Guía No. 18. 2013.
- Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, *et al.* Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1005-11.
- Fagard RH. Exercise Therapy in Hypertensive Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovas Dis* 2011; 53: 404-11.
- Feldman R, Bacher M, Campbell N, Drover A, Chockalingam A. Adherence to pharmacologic management of hypertension. *Can J Public Health* 1998; 89: 116-8.
- Golin CE, DiMatteo MR, Gelberg L. The role of patient participation in the doctor visit: implications for adherence to diabetes care. *Diabetes Care* 1996; 19: 1153-64.
- Shon KH, Park SS. Medication and symptom management education program for the rehabilitation of psychiatric patients in Korea: the effects of promoting schedule on self-efficacy theory. *Yonsei Med J* 2002; 43: 579-89.
- Zervoudaki A, Economou E, Stefanadis C, Pitsavos C, Tsioufis K, Aggeli C, *et al.* Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment. *Hypertension* 2003; 17: 119-24.
- Shigemoto GE, Prestes J, Leite RD, Pereira GB, Pontes CL, D'Ávila FV, *et al.* Effects of resistance training on matrix metalloproteinase-2 activity and biomechanical and physical properties of bone in ovariectomized and intact rats. *Scand J Med Sci Sports* 2012; 22: 607-17.
- Shon SM, Park JH, Nahrendorf M, Schellinghout D, Kim JY, Kang BT, *et al.* Exercise attenuates matrix metalloproteinase activity in preexisting atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2011; 216: 67-73.
- Kadoglou V, Vrabas IS, Sailer N, Kapelouzou A, Fotiadis G, Noussios G, *et al.* Exercise ameliorates serum MMP-9 and TIMP-2 levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 2010; 36: 144-51.
- Nieto OA, García DM, Jiménez JA, Landázuri P. Efecto del ejercicio en subpoblaciones de lipoproteínas de alta densidad y en la presión arterial. *Rev Salud Pública*. 2013; 15 (1): 12-22.
- Thuahnai ST, Lund-Katz S, Dhanasekaran P, De la Llerama M, Connolly MA, Williams DL, *et al.* Scavenger receptor class B type I-mediated cholesterol ester-selective uptake and efflux of unesterified cholesterol. Influence of high density lipoprotein size and structure. *J Biol Chem* 2004; 279: 12448-55.
- Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, *et al.* High-density Lipoprotein Subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: The Circulatory Risk in Communities Study. *Stroke* 2013; 44: 327-33.
- Robbesyn F, Augé N, Cantero VC, Barbaras R, Negre-Salvayre A, Salvayre R, *et al.* High-Density lipoproteins prevent the oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial Growth Factor Receptor activation and subsequent matrix metalloproteinase-2 upregulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1206-12.
- Chow AK, Cena J, Schulz R. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 189-05.
- Overall CM. Dilating the degradome: matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) cuts to the heart of the matter. *Biochem J* 2004; 383: e5-7.
- Kuzuya M, Iguchi A. Role of metalloproteinases in vascular remodeling. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10: 275-82.
- Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hijnen DJ, de Klein DPV, Teepen H, van der Wal AC, *et al.* Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1,2 and 9 in the human coronary artery. *Atherosclerosis* 2000; 150: 245-53.
- Nieto OA, Jiménez JA, García DM, Giraldo AM, Landázuri P. Metaloproteinasas de la matriz extracelular y lipoproteínas de alta densidad en individuos jóvenes. *Rev Invest Univ Quindío* 2012; 23: 8-16. [www.uniquindio.edu.co/uniquindio/revistainvestigaciones/articulos](http://www.uniquindio.edu.co/uniquindio/revistainvestigaciones/articulos).