



## Impacto de la actividad física en la EPOC

Cristóbal Esteban

Servicio de Neumología, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**

Actividad física  
Enfermedad cardiovascular  
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La actividad física (AF) se ha convertido en un objetivo prioritario en los planes de salud de las autoridades sanitarias en el mundo industrializado. La importancia de la AF radica, por un lado, en su relación directa con diversos resultados de salud tanto en personas sanas como en la población general, con independencia de la edad y el sexo, y, por otro, en su relación con importantes y prevalentes enfermedades crónicas entre las que podemos incluir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La información sobre la trascendencia de la AF en la EPOC es creciente especialmente en los últimos años, si bien quedan importantes cuestiones por responder. Este artículo pretende actualizar los trabajos más importantes sobre la AF en la EPOC. Además, esbozaremos el mayor conocimiento existente sobre la importancia de la AF en la población general y su relación con la enfermedad cardiovascular, con el objetivo de situar el grado de información de que disponemos sobre este tema en la EPOC.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Role of physical activity in chronic obstructive pulmonary disease

#### ABSTRACT

**Keywords:**

Physical activity  
Cardiovascular disease  
Chronic obstructive pulmonary disease

Physical activity has become a priority in the health plans of healthcare authorities in the industrialized world. The importance of physical activity lies in its direct relation with several health outcomes both in healthy individuals and in the general population, independently of age or sex, and in its association with prevalent chronic diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Information on the importance of physical activity in COPD has grown, especially in the last few years, although major questions remain to be answered. The present article aims to provide an update on the most important studies of physical activity in COPD. In addition, we outline current knowledge about the importance of physical activity in the general population and its association with cardiovascular disease, with a view to identifying the strength of evidence currently available on this subject in COPD.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La actividad física (AF) se define como cualquier movimiento voluntario llevado a cabo por la musculatura esquelética que origine un gasto de energía más allá del que se produce en reposo<sup>1,2</sup>.

Las guías establecen 30 min de AF de moderada intensidad, que debe realizarse, si no todos los días de la semana, al menos la mayoría (equivalente a 1.000-1.400 kcal/semana), para mantener o conseguir los beneficios que produce<sup>3</sup>. De tal manera que no cumplir este requisito mínimo se considera que implica un grado de AF insuficiente.

La AF en la vida diaria es un concepto de creciente interés por su estrecha relación con la salud. De este modo, uno de los objetivos

prioritarios de las políticas sanitarias a nivel mundial está siendo la promoción de la AF como una medida para mejorar la salud. Existen numerosas evidencias en la población general, e incluso en personas sanas, que avalan el concepto de que a mayor nivel de AF, mayor nivel de salud. Además, la inactividad física es el más prevalente entre los factores de riesgo potencialmente modificables relacionados con el desarrollo de enfermedades crónicas<sup>4</sup>.

Las enfermedades crónicas que guardan una estrecha relación con la inactividad son importantes y prevalentes, y van desde las cardiovasculares (enfermedad coronaria e ictus) hasta la depresión, pasando por diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, obesidad, osteoporosis y algunos cánceres (mama y colon)<sup>4</sup>. A este grupo de enfermedades crónicas potencialmente prevenibles a través de la AF podríamos sumar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a la luz de las evidencias recientes<sup>5</sup>. En la EPOC, la inactividad forma parte del círculo vicioso cuyos componentes serían disnea, inactivi-

Correo electrónico: cristobal\_esteban@yahoo.es

dad y pérdida de una mínima preparación física; de este modo, actuando sobre la AF podríamos romper este escenario.

### Actividad física frente a capacidad de ejercicio

Un punto de interés es que *actividad física* no es necesariamente lo mismo que *capacidad de ejercicio* (CE). La CE se podría definir como la facultad del aparato respiratorio y circulatorio de aportar oxígeno durante una AF sostenida<sup>2</sup>. Implica, por consiguiente, una adecuada capacidad cardiocirculatoria, respiratoria y muscular. Por lo tanto, la AF es un comportamiento y la CE es un estado de bienestar alcanzado que permite al sujeto cumplir con los requerimientos de la vida diaria, y que podría incluir la posibilidad de realizar deporte<sup>6</sup>. En resumen, la CE representaría lo que el sujeto es "capaz de hacer", mientras la AF es lo que hace realmente.

La CE viene determinada por el grado de AF en las últimas semanas o meses, y por otros factores como los genéticos, la presencia de enfermedad subclínica o factores ambientales o de comportamiento. Cabe señalar que en el estudio de Jacobs et al<sup>7</sup>, sólo el 35% de la varianza de la CE se explicaba por la AF.

En algunos estudios epidemiológicos se han utilizado indistintamente ambos conceptos, o bien resultados derivados de estudios sobre la CE han sido extrapolados a otros, en los cuales la variable principal analizada fue la AF<sup>8</sup>.

Ambas parecen tener un comportamiento similar respecto a la morbilidad y la mortalidad; de hecho, ambos son buenos factores pronósticos de mortalidad. Sin embargo, parece que la CE se relaciona mejor con determinados resultados de salud<sup>9,10</sup>. En un estudio con 842 pacientes a los que se realizó una prueba de esfuerzo, Myers et al<sup>9</sup> encontraron asociación entre la AF y la CE con la mortalidad, aunque la relación fue más intensa para la CE: *hazard ratio* (HR) de 0,56 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,38-0,83) frente a 0,68 (IC del 95%: 0,49-0,95). Un aspecto intrigante del artículo son las interacciones entre la AF y la CE, de tal manera que estar poco entrenado se asoció con una mayor mortalidad incluso entre los que se mostraron activos, y por otro lado, ser poco activo se asoció a una mayor mortalidad con independencia del nivel de entrenamiento<sup>9</sup>. Este comportamiento de la CE y de la AF se ha demostrado también para otros resultados analizados como el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular o coronaria. De tal forma que aunque ambas se asociaron a una disminución de riesgo, la disminución fue del doble para la CE que para la AF<sup>8</sup>. El motivo por el cual la CE es mejor factor pronóstico de mortalidad y de otros resultados de salud que la AF probablemente esté relacionado con que la cuantificación de la primera es más objetiva que de la segunda.

A lo largo de esta revisión nos referiremos exclusivamente a la AF, no a la CE ni al entrenamiento.

### Cómo medir la actividad física

La cuantificación de la AF se puede realizar mediante la observación directa, midiendo el gasto energético, utilizando diarios o cuestionarios de AF y mediante sensores de movimiento. Como patrón de referencia se utiliza la cuantificación del gasto energético y, en concreto, el método del agua doblemente marcada<sup>11</sup>. Sin embargo, este método no se emplea en la práctica clínica por su elevado coste. Otros sistemas utilizados más habitualmente son los cuestionarios de AF, y cada vez con más frecuencia los sensores de movimiento (podómetros y acelerómetros). Los cuestionarios presentan la limitación de ser la AF autorreferida, y son más idóneos para valorar los resultados de grupos que para valorar los de los individuos. Serían más adecuados para medir la AF de intensidad alta más que AF baja o moderada, lo cual los convertiría en instrumentos menos apropiados para valorar enfermos con importantes limitaciones como son los pacientes con EPOC<sup>12</sup>.

Los podómetros son sensores de movimiento vertical y, por lo tanto, miden pasos. Los acelerómetros son instrumentos más avan-

zados que miden la aceleración del tronco y extremidades entre uno y tres planos según las características de los instrumentos, miden la cantidad y la intensidad de la AF. Estos últimos instrumentos quizá sean los más adecuados para ser utilizados en pacientes con bajos grados de AF dada su mayor capacidad para detectar actividades de baja intensidad.

La reproducibilidad, validez y sensibilidad al cambio de todos estos instrumentos no han sido suficientemente estudiados en pacientes con EPOC. Existe una exhaustiva revisión sobre este tema en la EPOC<sup>12</sup>.

### Actividad física, mortalidad general y enfermedad cardiovascular como referencia

La relación entre la AF y la mortalidad general se ha evaluado en numerosos estudios prospectivos. En un estudio poblacional dentro del *Copenhagen City Heart Study* que incluyó a 13.375 mujeres y a 17.265 hombres, seguidos durante una media de 14,5 años, se establecieron cuatro niveles de AF. Después de ajustar por edad y sexo, y tomando como referencia al grupo clasificado como sedentario, las tasas de mortalidad relacionadas con la AF durante el tiempo libre fueron 0,68, 0,61 y 0,53, de menor a mayor grado de AF. Es decir, comparado con el grupo de sujetos inactivos, los tres grupos que realizaban AF presentaban menores tasas de mortalidad, y esto fue extensible a todos los grupos de edad y a ambos sexos. Además, dentro de los que eran activos físicamente, el hecho de realizar deporte suponía una disminución de las tasas de mortalidad tanto en mujeres -HR: 0,47 (IC del 95%: 0,34-0,66)- como en hombres -HR: 0,63 (IC del 95%: 0,51-0,79)- cuando se compararon ambos grupos con aquellos que realizaban una AF más moderada<sup>13</sup>.

En el mundo industrializado, la enfermedad cardiovascular ha sido y continúa siendo la primera causa de morbimortalidad. Éste es el motivo por el cual existen numerosos estudios en población general con relación a la AF, especialmente referidos a riesgo cardiovascular. Inicialmente los estudios se limitaban a evaluar profesiones activas frente a profesiones inactivas o sujetos activos frente a inactivos. El primer trabajo en este sentido fue el de Morris et al, que demostró cómo los carteros y los revisores de autobús, profesiones que implicaban una mayor AF, tenían significativamente menos riesgo de enfermedad coronaria que otras profesiones con menor demanda de AF, como eran los conductores de autobús o los administrativos<sup>14</sup>. A partir de este trabajo, muchos otros han demostrado una relación causal inversa entre la AF y el riesgo de enfermedad coronaria<sup>15</sup>. Ulteriores trabajos han demostrado una relación entre diversos niveles de AF y los resultados de salud, de tal forma que podemos afirmar que existe una relación dosis-respuesta. Es decir, que los niveles más altos de AF se relacionan con menores riesgos de enfermedad cardiovascular en general, tanto en hombres como en mujeres, en especial para la enfermedad coronaria y con menor claridad para los accidentes cerebrovasculares<sup>16,17</sup>.

En un estudio poblacional en el cual se hizo un seguimiento a 7.023 pacientes, en los cuales se valoró el cambio de la AF y su relación con la mortalidad por cualquier causa, se demostró, después de ajustar por diversos factores, una asociación entre el cambio de AF y la mortalidad. De tal forma que aquellos que pasaron de un nivel de AF bajo a alto disminuyeron su riesgo (HR: 0,64; IC del 95%: 0,47-0,87) hasta hacerlo similar a los que se mantuvieron durante el seguimiento en niveles altos de AF. Por otro lado, aquellos que pasaron de un nivel de AF alto a bajo incrementaron su riesgo de mortalidad (HR: 1,82; IC del 95%: 1,27-2,61). Es decir, que los cambios en la AF se asociaron a cambios en la mortalidad<sup>18</sup>.

En pacientes con enfermedad coronaria establecida se demostró que la AF ligera está relacionada con un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa que los que permanecieron sedentarios o escasamente activos<sup>19</sup>. Asimismo, en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, la AF y el entrenamiento se han mostrado efica-

ces para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular y de la muerte prematura<sup>20</sup>.

De todo lo expuesto anteriormente podemos concluir que, en la población general, la AF se relaciona directamente con la mortalidad general y con el riesgo cardiovascular. Además, existe una relación dosis-respuesta en los beneficios de salud derivados de la AF. Además, la AF es un factor demostrado en la prevención no sólo primaria sino también secundaria de la enfermedad cardiovascular. Conviene destacar que los cambios recientes en el nivel de AF conllevan paralelamente cambios en el riesgo de mortalidad general y riesgo cardiovascular.

No obstante, hay preguntas que aún están sin respuesta como, por ejemplo, cuál sería la mínima cuantía de AF que proporcionaría beneficio. Se ha comprobado que incluso un nivel de AF por debajo del recomendado por las guías (caminar 1 h por semana) podría ser beneficioso, ya que se asociaría a una reducción del riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardiovascular. De tal forma que pasar de una situación de inactividad a niveles bajos de AF acarrearía beneficios que podrían ser potencialmente mayores si se incrementase el nivel de AF<sup>21</sup>.

Otro aspecto interesante es que a mayor nivel de AF, menor riesgo de mortalidad general. Pero hay que llamar la atención sobre el hecho de que la mayor parte de la reducción total en la mortalidad asociada al aumento de la AF (40%) se produce en el escalón entre los pacientes menos activos y el siguiente nivel de actividad. Es decir, que el mayor potencial de reducción de mortalidad estaría en el grupo de pacientes sedentarios que pasan a ser mínimamente activos; de hecho, un aumento de la AF de 1.000 kcal/semana supondría una reducción de la mortalidad del 20%<sup>9</sup>.

## EPOC y actividad física

Existe poca información sobre la AF en la EPOC, si bien es cierto que en la actualidad hay un creciente interés sobre el tema con el consiguiente aumento de las publicaciones y de la importancia de la información que éstas nos proporcionan. En las próximas líneas vamos a repasar lo que conocemos sobre la AF en la EPOC.

En primer lugar, los pacientes con EPOC desarrollan menos AF que las personas sanas de su edad. Pitta et al<sup>22</sup>, que estudiaron a 50 pacientes con EPOC (volumen espiratorio forzado durante el primer segundo [FEV<sub>1</sub>] 43 ± 18% del predicho) y a 25 controles utilizando un acelerómetro triaxial, demostraron que el tiempo que dedicaron a caminar fue de 44 ± 26 frente a 81 ± 26 min/día (p < 0,0001) y la intensidad del movimiento mientras caminaban fue de 1,8 ± 0,3 frente a 2,4 ± 0,5 m/s<sup>2</sup> (p < 0,0001), respectivamente, para los pacientes y controles. Es decir, no sólo caminaban menos sino que lo hacían un 25% más lento. Esta menor AF (un 46% menos) ya había sido previamente descrita<sup>23</sup> en 25 pacientes con EPOC (FEV<sub>1</sub> 47 ± 9% del teórico), utilizando como variable de análisis el cómputo de movimientos obtenidos a partir de un podómetro, y como grupo control, 25 personas sanas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la información sobre diferentes actividades obtenida de estos dispositivos no es tan precisa como con los acelerómetros.

García-Aymerich et al<sup>24</sup>, en un estudio transversal en el que fueron incluidos 346 pacientes de 69 años de edad media (92% hombres) y FEV<sub>1</sub> 35 ± 16% del predicho, demostraron que la AF, cuantificada mediante un cuestionario validado al español (*Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire*)<sup>25</sup>, que realizaban los pacientes con EPOC fue menor que la de los hombres del mismo rango de edad de la población general (mediana del gasto energético: 109 kcal × d<sup>-1</sup> frente a 150 kcal × d<sup>-1</sup>). Estos resultados obtenidos por los pacientes con EPOC no se alejarían de las recomendaciones que establecen un gasto energético de 150-400 kcal/día<sup>1</sup>, aunque se lograrían ya beneficios para la salud a partir de 700 kcal/semana<sup>26</sup>. Cabe destacar algunos datos de este estudio; por ejemplo, que caminar supuso el 98% del gasto de energía relacionado con la AF, que el

78% de los pacientes caminaban diariamente, que el 34% de los pacientes realizaban una AF menor del equivalente a caminar 15 min y que el 17% no llevaba a cabo ninguna AF.

De estos estudios se concluye que la AF que realizan los pacientes con EPOC grave primordialmente sería caminar, y que el grado de AF sería inferior a las personas de su edad. Las guías indican como recomendable 30 min de AF moderada, y aunque una proporción importante de pacientes en estos estudios superaría estos tiempos, sin embargo es improbable que pacientes con el grado de gravedad reflejado en estos estudios puedan llevar a cabo una actividad de moderada intensidad (p. ej., caminar a paso ligero). La cuestión que se plantea es si simplemente caminar, con una menor intensidad, podría ser útil en la EPOC.

Las limitaciones del estudio de Pitta et al<sup>22</sup> son importantes ya que no es un estudio longitudinal, en él únicamente se evaluaron 50 pacientes con EPOC grave, sin que quede claro el modo de selección de los pacientes, y tampoco se establecieron subgrupos de gravedad que permitiesen estudiar diferencias. Además, los pacientes supuestamente más graves (aquellos tratados con esteroides orales) no caminaban menos que el resto de los pacientes con EPOC. Esto podría llevar a pensar que la gravedad de la enfermedad no influiría en el grado de AF. Sin embargo, otro trabajo, también con pocos pacientes, ya esbozó que la gravedad de la enfermedad sí influiría en el grado de AF. Así, los pacientes con EPOC llevaban a cabo menor AF que los controles sanos, pero aquellos portadores de oxigenoterapia crónica (es decir, los sujetos con EPOC más graves) realizaban menor AF que el resto de los pacientes con EPOC<sup>27</sup>.

Mayor información aporta el estudio transversal de Watz et al<sup>28</sup>, en el que se incluyeron 163 pacientes (75% hombres), edad: 64 ± 6,6 años y con un FEV<sub>1</sub> de 56,3 ± 22,6% del teórico. La AF se midió mediante un acelerómetro y las variables analizadas fueron tres: pasos/día, minutos de moderada AF (definida como cualquier AF que implique un gasto de energía mayor de 3 MET [*Metabolic Equivalent Tax*]) y nivel de AF (cociente entre el gasto energético diario y el que se produce durante el sueño). Se establecieron tres niveles de AF: activo, ≥ 1,70; sedentario, 1,69-1,40, y muy inactivo, < 1,40 (este nivel se ha asociado a una disminución del riesgo de mortalidad en ancianos sanos<sup>29</sup>). Los resultados de este estudio demuestran que a medida que la gravedad de la EPOC aumentó según la escala GOLD o el índice-BODE, las tres variables que reflejaron la AF empeoraron. También la AF disminuyó al progresar el grado de disnea medida mediante la escala modificada MRC. Dando un paso más, los puntos de corte que establecieron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la AF de los pacientes con EPOC respecto al grupo control (pacientes con bronquitis crónica) fueron: el estadio GOLD II y una puntuación de 1 en el BODE para la variable pasos/día; estadio GOLD III y puntuación BODE 3-4 para la variable minutos de AF moderada, y estadio GOLD III y puntuación de 1 en el BODE para el nivel de AF. Para esta última variable (nivel de AF), aunque las diferencias estadísticamente significativas se sitúan a partir del estadio GOLD III, en los estadios GOLD I y II el porcentaje de pacientes activos es sensiblemente menor y el de sedentarios es mayor que en el grupo control. Por consiguiente, el mejor factor pronóstico de pacientes muy inactivos fue la clasificación GOLD con un área bajo la curva de 0,823, mejor que el índice BODE, el FEV<sub>1</sub>, la prueba de marcha de 6 min y la disnea. En este estudio cabe destacar que ya en fases tempranas de la enfermedad existe una disminución de la AF. Conviene señalar algunas limitaciones, como son el hecho de que los pacientes proceden de una base de pacientes seleccionados para ensayos clínicos. Por otra parte, no existe un grupo control de no fumadores sanos. Además, el hecho de que el 80% de los pacientes tuviesen una puntuación menor de 5 en el índice BODE probablemente condicionó negativamente los resultados para este índice. En cualquier caso, queda por determinar por qué sujetos con mínima alteración de la función pulmonar y de la disnea tienen ya limitaciones en la AF.

### Factores relacionados con el grado de actividad

Se han descrito varios factores relacionados con la AF. Schönhofer et al<sup>23</sup> encontraron una asociación entre la función pulmonar ( $FEV_1$ ) y la cantidad de movimientos al día de los pacientes con EPOC ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,006$ ). Esta relación no se ha confirmado en otros estudios<sup>24</sup>, aunque es probable que los resultados estén condicionados por tratarse de una muestra de pacientes seleccionada a nivel hospitalario con EPOC grave.

Pitta et al<sup>22</sup>, en el análisis univariante de los factores relacionados con el tiempo que dedicaban los pacientes a caminar, encontraron la asociación más intensa con la prueba de marcha de 6 min ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,0001$ ), mientras que otras variables presentaron correlaciones más modestas  $FEV_1$  ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ), fuerza del cuádriceps ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ) y pico de  $VO_2$  ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ). En el análisis de regresión múltiple ajustado por las comorbilidades, fue la prueba de marcha de 6 min la única de las variables analizadas que se correlacionó con el tiempo que dedicaban los pacientes con EPOC a caminar ( $R^2 = 0,56$ ;  $p < 0,0001$ ), con la intensidad del movimiento ( $R^2 = 0,23$ ;  $p < 0,0007$ ) y con el tiempo que permanecían de pie ( $R^2 = 0,35$ ;  $p < 0,0001$ ). Sin embargo, hay que puntualizar que en aquellos pacientes que realizaron una prueba de marcha por encima del 60% del teórico no encontraron correlación con el tiempo empleado en caminar. Es decir, que en los pacientes con EPOC con un aceptable nivel de CE existiría una gran variabilidad en el nivel de AF. En otro estudio la prueba de marcha de 6 min mostró una correlación con el nivel de AF ligeramente mejor que  $FEV_{1\%}$  ( $r = 0,46$  frente a  $r = 0,42$ ), pero inferior a la clasificación GOLD<sup>28</sup>. Estos resultados estarían en línea con los descritos anteriormente<sup>22</sup>, ya que la mayoría de los pacientes de este estudio caminaron más de 400 m en la prueba de marcha. Por lo tanto, en los pacientes que caminasen más de 400 m en la prueba de marcha de 6 min, este test no sería un buen factor pronóstico de la AF.

Otras variables que se han demostrado independientemente asociadas con una baja AF fueron la presencia de comorbilidad (diabetes), una menor calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la utilización de oxigenoterapia crónica domiciliaria probablemente por la limitación en la movilidad –no hubo asociación con la  $PaO_2$ – y la edad<sup>24</sup>. En este mismo estudio no se encontró relación entre el índice de masa corporal (IMC) y el grado de AF, relación que sí se ha demostrado en la población general<sup>24</sup>.

Watz et al<sup>30</sup>, en un trabajo con la misma cohorte ya comentada anteriormente<sup>28</sup>, sólo alcanzaron a explicar un poco más de un tercio (37% en el mejor modelo multivariante) de la varianza de la AF, y la función pulmonar establecida por la clasificación GOLD o el índice BODE la que explicó la mayor parte de esta varianza (el 66% del 37%), mientras que el otro tercio dependía de la inflamación sistémica y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. En este estudio, la conclusión fue que la disfunción ventricular izquierda y la inflamación sistémica –fibrinógeno y proteína C reactiva (PCR)– estaban asociadas con la AF con independencia del estadio GOLD y del índice BODE. Mientras otros factores, como la presión arterial pulmonar sistólica estimada por ecocardiografía Doppler, la presencia de enfermedad arterial periférica, la depresión, la depleción nutricional, debilidad muscular periférica o la anemia, no lo estaban. En este estudio llama la atención cómo un índice que pretende medir no sólo los efectos pulmonares de la enfermedad sino también los sistémicos, como es el índice BODE, no se mostró superior a utilizar la estadiación GOLD en la varianza explicada de la AF, máxime cuando el índice BODE incorpora una variable relacionada con la CE, lo cual traduciría quizá una no buena relación AF/CE. En cualquier caso, las limitaciones de este trabajo ya han sido comentadas anteriormente.

La historia natural de la EPOC está salpicada de exacerbaciones, especialmente en los pacientes más graves. Las exacerbaciones se han relacionado con la pérdida de función pulmonar, disminución de

la calidad de vida, aumento del gasto y con un incremento en la mortalidad. También la AF se vería afectada por las exacerbaciones como queda reflejado en un estudio<sup>31</sup> con 17 pacientes con EPOC grave ( $69 \pm 9$  años) en los cuales, en el curso de una hospitalización, y utilizando un acelerómetro, se comprobó una disminución de la AF (tiempo dedicado a caminar) entre los días 2 y 7 de su ingreso, que mejoró significativamente al cabo de 1 mes tras el alta hospitalaria, aunque continuó siendo inferior al tiempo que caminaban los pacientes con EPOC que habían permanecido estables. Además, aquellos pacientes que en el año anterior habían tenido alguna hospitalización por exacerbación caminaban menos al cabo de 1 mes tras el alta que los que no las tuvieron (mediana de 9 min/día frente a 26 min/día;  $p = 0,03$ ). Por otro lado, encontraron una correlación entre la reducción en la fuerza del cuádriceps durante la hospitalización y un menor incremento en el tiempo que dedicaban a caminar al cabo de 1 mes ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,03$ ); por todo ello, los autores especulan sobre la posible implicación de la inactividad física durante y después de la hospitalización en la pérdida de fuerza muscular, si bien probablemente otros factores también estén implicados<sup>32</sup>. Estos datos evidentemente tendrían importantes consecuencias, especialmente en los pacientes más graves, que serían los que sufrirían un mayor número de hospitalizaciones. Las limitaciones del estudio radican en el escaso número de pacientes, lo que limita las posibilidades de subanálisis, y en el diseño del estudio con ausencia de medidas previas a la hospitalización. Lo que no está establecido es cuáles son los factores que relacionan las exacerbaciones y la pérdida de AF, si este efecto es permanente o transitorio, y si impactan de igual forma en la AF las exacerbaciones de tratamiento extrahospitalario que los ingresos.

En otro estudio<sup>33</sup> con 147 pacientes (69% hombres),  $FEV_1$  40,9  $\pm$  15,7% del teórico, en el cual la información de la AF la recogían los pacientes en un diario, los pacientes que sufrieron exacerbaciones frecuentes ( $\geq 2,74$  exacerbaciones/año) disminuyeron el tiempo fuera de su domicilio significativamente respecto a los pacientes con exacerbaciones infrecuentes. Cabe señalar que esta variable (tiempo fuera de su domicilio) no necesariamente implicaría un mayor o menor grado de AF.

### Actividad física como medida terapéutica

Si recurrimos a los parámetros que se analizan para evaluar los beneficios de un fármaco, y asumiendo que en la AF no disponemos de ensayos clínicos, podemos ver cómo Garca-Aymerich et al<sup>34</sup> comunicaron por primera vez la importancia de la AF para disminuir el riesgo de reingresos por exacerbación de la EPOC. Se realizó un seguimiento durante 1 año de una cohorte de 340 pacientes que habían ingresado en hospitales terciarios. La AF fue autorreferida por los pacientes y durante el seguimiento reingresaron el 63% de los pacientes. Después de ajustar por variables de confusión, se comprobó que llevar a cabo AF en un nivel alto ( $> 232$  kcal/día, el equivalente a caminar más de 1 h/día) llevaba asociado una reducción en el riesgo de reingresar del 46%.

Otro estudio comprobó, usando acelerómetros, que aquellos pacientes que tras una hospitalización sufrían un reingreso en el año siguiente, habían caminado menos al cabo de 1 mes del ingreso inicial que los que no reingresaron (mediana de 12 min/día frente a 30 min/día;  $p = 0,03$ )<sup>31</sup>. Es decir, existiría una relación entre AF baja y reingreso, lo que corrobora de alguna forma los resultados del estudio EFRAM<sup>34</sup>.

La CVRS está disminuida en los pacientes con EPOC. Se ha demostrado una asociación directa entre la CVRS y la AF utilizando un cuestionario genérico (SF-12)<sup>24</sup>. Pero en un estudio longitudinal de 5 años de seguimiento también se ha comprobado una relación directa entre los cambios en la AF y los cambios en la CVRS<sup>35</sup>.

En un estudio poblacional<sup>36</sup> integrado en el *Copenhagen City Heart Study* se incluyó a 2.386 pacientes (edad media:  $59,5 \pm 10,9$  años), de

los cuales el 81% pertenecían a las clases I y II de GOLD, se utilizó un cuestionario sobre la AF habitual en los últimos 12 meses y el seguimiento fue de  $12 \pm 5,9$  años. Durante este período, el 22% de los pacientes sufrieron al menos un ingreso hospitalario por exacerbación de la EPOC. Fallecieron 1.425 pacientes. Se comprobó que, tomando como referencia aquellos pacientes que pertenecían al grupo de AF muy baja, el riesgo de hospitalización era significativamente menor en el grupo de pacientes que realizaban AF baja, moderada y alta, todo ello después de ajustar por otras variables de confusión (HR: 0,72; IC del 95%: 0,53-0,97;  $p = 0,03$ ). Similares diferencias se comprobaron para este último grupo de pacientes cuando se analizó el tiempo que transcurrió hasta la primera hospitalización (HR: 0,76; IC del 95%: 0,58-0,99;  $p = 0,039$ ) y la mortalidad general (HR: 0,76; IC del 95%: 0,65-0,90;  $p = 0,001$ ). Es decir, que realizar una AF baja, moderada o alta se asoció a un menor riesgo de hospitalización y de mortalidad por cualquier causa a diferencia de los que realizaban una AF muy baja. Dicho en otros términos, realizar una AF equivalente a caminar o pedalear al menos 2 h por semana se asoció a una reducción del 30-40% en el riesgo de hospitalización y de mortalidad. Cabe destacar que no se encontró una relación dosis-respuesta entre la AF y las hospitalizaciones o la mortalidad. También conviene señalar que el estudio no fue diseñado específicamente para medir los efectos de la AF.

En un estudio poblacional realizado a 6.790 individuos (43% hombres) y con edad media de 52 años, seguidos durante una media de 11 años, a los cuales se les aplicó un cuestionario de AF, García-Aymerich et al<sup>5</sup> demostraron que, dentro del grupo de fumadores activos, los que realizaban una AF moderada o alta presentaban una tasa de caída del FEV<sub>1</sub> menor que los que realizaban una AF baja. También el riesgo de desarrollar EPOC fue significativamente menor en los dos grupos con mayor AF, y los resultados eran especialmente destacables en el grupo de fumadores activos (*odds ratio* [OR]: 0,77; IC del 95%: 0,61-0,97;  $p = 0,03$ ), todo ello después de ajustar por otras variables de confusión y factores de riesgo. Además existía una curva dosis-respuesta, de tal forma que a mayor grado de AF, menor caída del FEV<sub>1</sub> o riesgo de desarrollar EPOC. En este estudio resulta interesante observar las consecuencias que causan los cambios en el nivel de AF, de tal manera que los que empeoraron su AF perdieron mayor función pulmonar e incrementaron su riesgo de padecer EPOC, y a la inversa sucedió con los que aumentaron su nivel de AF, si bien hay que reseñar que estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Según estos importantes resultados, realmente la EPOC podría incluirse en el grupo de enfermedades crónicas que las guías señalan potencialmente prevenibles (prevención primaria) mediante la AF. No tenemos en la actualidad información acerca de la posibilidad de que la AF frene la caída del FEV<sub>1</sub> en los pacientes con EPOC ya establecida.

A la vista de los datos referidos se comprueba cómo la AF proporcionaría importantes beneficios para los pacientes con EPOC.

### Mecanismos de acción de la actividad física

Realizar AF con regularidad tiene un efecto protector frente a las enfermedades crónicas a las que nos hemos referido previamente, disminuyendo su morbimortalidad y la probabilidad de desarrollarlas<sup>3</sup>. Probablemente sean varios los mecanismos biológicos que se imbrican para obtener estos resultados. La AF produciría efectos beneficiosos comunes para todas estas enfermedades que se sustentan principalmente en la disminución del riesgo cardiovascular. Así pues, se sabe que la AF aumenta el flujo coronario y el gasto cardíaco, disminuye la presión arterial, disminuye la tasa de triglicéridos y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumenta el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), mejora la sensibilidad a la insulina, disminuiría la actividad procoagulante, disminuiría la inflamación sistémica y mejoraría la función endotelial.

Sin embargo, cada día existen más evidencias de que, además de los mecanismos generales de adaptación, la AF también produciría efectos específicos para cada enfermedad.

En los últimos años, los mecanismos inflamatorios han pasado a desempeñar un papel fundamental en la patogenia de algunas enfermedades crónicas y también de la EPOC<sup>37</sup>. En estas enfermedades habría una inflamación sistémica de bajo grado, definida como un incremento entre 2 y 4 veces de los niveles basales de citocinas pro y antiinflamatorias, y de reactantes de fase aguda. Esta inflamación de bajo grado es un factor pronóstico independiente de mortalidad general y de mortalidad cardiovascular, en poblaciones de ancianos<sup>38</sup>. Lo que aún no se ha determinado es si la inflamación sistémica es la causa de estos procesos o es simplemente una manifestación de los mismos<sup>39</sup>.

Existe evidencia de que el ejercicio realizado regularmente disminuye las concentraciones basales de marcadores inflamatorios. En concreto, diversos estudios observacionales han establecido una relación independiente e inversa entre las concentraciones plasmáticas de PCR y de IL-6 y el grado de AF, tanto en hombres como en mujeres, para cualquier edad y en presencia o ausencia de enfermedad cardíaca, e independientemente del IMC<sup>40-42</sup>. No obstante, también existen estudios que no han encontrado esta relación<sup>43</sup>.

En un estudio transversal<sup>44</sup> cuyo objetivo era evaluar la relación entre la AF y varios marcadores de inflamación y variables de hemostasia, después de ajustar por la edad, consumo de alcohol y de tabaco, IMC y enfermedad cardiovascular previa y mes en que se realizó el estudio, se encontró una relación inversa entre la AF y los niveles de PCR, fibrinógeno y recuento leucocitario. Otro aspecto que hay que destacar de este estudio es que aquellos pacientes que padecían una enfermedad cardiovascular previa presentaban valores más altos en estos marcadores pero se conservaba la relación inversa con el grado de AF. Una vez excluidos los que tenían enfermedad cardiovascular previa, se analizaron los cambios en el tiempo de la AF. De tal forma que los que inicialmente eran ligeramente activos y a los 20 años no realizaban AF, tenían marcadores de inflamación similares a los que en la valoración inicial y a los 20 años continuaron siendo inactivos, mientras que aquellos que inicialmente eran inactivos pero en el seguimiento realizaban AF, tenían niveles similares a los que habían continuado activos. Es decir, que la disminución en la AF conllevó un aumento de los marcadores de inflamación, pero incluso cambios tardíos de grado de AF pueden modificar los niveles de estos marcadores.

Todavía queda por establecer de qué manera la AF disminuye los niveles de los marcadores de inflamación. El músculo esquelético está considerado como el órgano endocrino más grande ya que su contracción produce y libera citocinas (miocinas), que a su vez pueden regular la producción de citocinas en otros tejidos<sup>45</sup>. Después de un ejercicio, y directamente relacionado con su intensidad, duración y la cantidad de masa muscular participante en el mismo, la citocina que aumenta de forma más importante y más precoz en plasma es la IL-6, y lo hace con independencia del daño muscular<sup>46</sup>. Esto se asociaría a la aparición en plasma de otras citocinas antiinflamatorias como la IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 e IL-8. La función de la IL-6 podría estar relacionada con la homeostasis de la glucosa y la lipólisis durante el ejercicio y la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$ . Este supuesto efecto protector (antiinflamatorio) sería una paradoja ya que la IL-6 está directamente relacionada con la producción de PCR a nivel hepático. Es posible que los picos de IL-6 relacionados con el ejercicio tengan un efecto protector, mientras que mantener niveles ligeros y permanentemente elevados tendría un efecto perjudicial<sup>47</sup>. En cualquier caso, esto debe estudiarse en mayor profundidad.

También los adipocitos y los monocitos podrían ser la fuente de estas citocinas proinflamatorias. De este modo, el ejercicio disminuiría su producción y aumentaría las que tienen un carácter antiinflamatorio<sup>48,49</sup>. Otro mecanismo que parece intervenir en los efectos beneficiosos de la AF sería su acción sobre la función del endotelio.

La disfunción endotelial se ha asociado a varias enfermedades crónicas como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca crónica, la enfermedad cerebrovascular, la hipertensión, la diabetes tipo 2 y la obesidad, entre otras<sup>50</sup>. La AF mantenida prevendría la disfunción endotelial debida al envejecimiento a través del mantenimiento de la actividad del óxido nítrico<sup>51</sup>. Se sabe que el ejercicio estimula el estrés oxidativo; sin embargo, la AF regular tendría un efecto de hormesis que produciría una respuesta adaptativa que permitiría afrontar una AF de mayor intensidad en el futuro<sup>52</sup>.

La AF, a través de los mecanismos implicados, produciría los beneficios previamente descritos como consecuencia de fenómenos de adaptación a lo largo del tiempo. Sin embargo, existe evidencia de que episodios aislados de AF también serían beneficiosos<sup>53</sup>.

La EPOC probablemente comparta los mecanismos generales explicados anteriormente. No sabemos si existen mecanismos específicos, y en cualquier caso queda mucho por investigar en cuanto a los principios básicos de acción de la AF tanto en general como en la EPOC.

## Conclusiones

Por un lado, existe evidencia de que la AF proporciona beneficios de salud en la población general. Por otra parte, en la EPOC la inactividad física forma parte del círculo vicioso que origina las limitaciones que padecen los pacientes en la vida diaria. De tal manera que cualquiera que sea el punto de vista, la inactividad física debe considerarse como un objetivo terapéutico que debe ser abordado, probablemente, desde las fases iniciales de la enfermedad.

En cualquier caso, en la EPOC quedan muchas preguntas por responder relacionadas con la AF. Desconocemos la intensidad, la duración y la frecuencia de AF que hay que realizar. No sabemos cuál es el mínimo gasto energético que produce beneficios de salud. Necesitamos saber más sobre el tipo y la intensidad de actividades que realizan nuestros pacientes con EPOC, los factores relacionados con la AF y, sobre todo, el peso que tiene cada uno de ellos. No conocemos el impacto de la AF en determinados parámetros y en la progresión de la enfermedad. Es probable que diferentes trabajos actualmente en marcha puedan darnos las respuestas.

## Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady CJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107:3109-16.
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100:126-31.
- Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995;273:402-7.
- Warburton DE, Katzmarzyk PT, Rhodes RE, Shephard RJ. Evidence-informed physical activity guidelines for Canadian adults. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32: S16-68.
- García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:458-63.
- Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006;174:801-9.
- Jacobs DR Jr, Ainsworth BE, Hartman TJ, Leon AS. A simultaneous evaluation of 10 commonly used physical activity questionnaires. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25:81-91.
- Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:754-61.
- Myers J, Kaykha A, George S, Abella J, Zaheer N, Lear S, et al. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med*. 2004;117:912-8.
- Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:S379-99.
- Schoeller DA. Recent advances from application of doubly labeled water to measurement of human energy expenditure. *J Nutr*. 1999;129:1765-8.
- Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J*. 2006;27:1040-55.
- Andersen LB, Schnohr P, Schroll M, Hein HO. All-cause mortality associated with physical activity during leisure time, work, sports, and cycling to work. *Arch Intern Med*. 2000;160:1621-8.
- Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953;265:1111-20.
- Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1990;132:612-28.
- Kohl HW 3rd. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:S472-83.
- Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2004;26:407-18.
- Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. Changes in leisure-time physical activity and risk of death: an observational study of 7,000 men and women. *Am J Epidemiol*. 2003;158:639-44.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation*. 2000;102:1358-63.
- Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682-92.
- Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347:716-25.
- Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:972-7.
- Schönhofer B, Ardes P, Geibel M, Köhler D, Jones PW. Evaluation of a movement detector to measure daily activity in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2814-9.
- García-Aymerich J, Félez MA, Escarrabill J, Marrades RM, Morera R, Elosua R, et al. Physical activity and its determinants in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:1667-73.
- Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1197-209.
- American College of Sports Medicine. Position stand: the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30:975-91.
- Sandland CJ, Singh SJ, Curcio A, Jones PM, Morgan MD. A profile of daily activity in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005;25:181-3.
- Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:262-72.
- Manini TM, Everhart JE, Patel KV, Schoeller DA, Colbert LH, Visser M, et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA*. 2006;296:171-9.
- Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:743-51.
- Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006;129:536-44.
- Gea J, Barreiro E. Actualización de los mecanismos de disfunción muscular en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:328-37.
- Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:446-52.
- García-Aymerich J, Ferrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58:100-5.
- Esteban C, Moraza J, Aburto M, Egurola M, Pérez-Izquierdo J, Aguirregomoscorta JI, et al. Impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de los cambios en la actividad física. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(Esp Congr):57.
- García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006;61:772-8.
- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.
- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999;106:506-12.
- Montecucco F, Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *Clin Interv Aging*. 2008;3:341-9.
- Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med*. 2002;162:1286-92.
- Taafe DR, Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:M709-15.

42. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanadis C; ATTICA Study. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA Study. *Prev Med.* 2005;40:432-7.
43. Rawson ES, Freedson PS, Osganian SK, Matthews CE, Reed G, Ockene IS. Body mass index, but not physical activity, is associated with C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1160-6.
44. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002;105:1785-90.
45. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88:1379-406.
46. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 2002;16:1335-47.
47. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol.* 2005;78:819-35.
48. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003;289:1799-804.
49. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA.* 1999;281:1722-7.
50. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med.* 2003;33:1013-5.
51. Taddei S, Galetta F, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation.* 2000;10:2896-901.
52. Goto S, Naito H, Kaneko T, Chung HY, Radák Z. Hormetic effects of regular exercise in aging: correlation with oxidative stress. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32:948-53.
53. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:S438-45.