

AAU

AMERICAN ANDRAGOGY
UNIVERSITY



Genetica y Deporte

Introducción

La genética es la parte de la biología que se ocupa del estudio de las variaciones entre individuos y de las bases hereditarias; hace referencia a todo lo relativo al ADN, que son las siglas del Acido DesoxirriboNucleico, el cual está presente en el núcleo de la mayor parte de los millones de células de las que consta el organismo humano. La función principal del ADN es albergar la información genética que pasa de una generación a la siguiente. Aunque el interés por el estudio del ADN data de mucho tiempo atrás, ha sido a principios de este siglo cuando se ha producido un gran progreso en su conocimiento y ha despertado un gran interés, no solo en el campo de la medicina, sino también a nivel deportivo.

La duda que nos surge, es si las características genéticas de un individuo, pueden tener influencia en su rendimiento deportivo, dejando en el aire la típica pregunta de si, ¿el deportista nace o se hace?

Desde el punto de vista del genotipo humano, de los miles de genes que tenemos, aproximadamente 200 han mostrado alguna asociación con el rendimiento deportivo, fundamentalmente aquellos que están relacionados con la producción de energía y la estructura muscular, si bien hay tener presente que el rendimiento deportivo es la resultante de la acción combinada de una serie de variables, unas externas (entrenamiento, ambiente, nutrición, dopaje...) y otras internas, donde los principales componentes están representados por los caracteres individuales heredables, que hacen referencia a los genes.

La información codificada por el ADN de un individuo es idéntica para todas las células del organismo, sin embargo, no todos los genes se expresan por igual en las diferentes células, ni a lo largo de la vida del individuo, sino que se activan en ciertos momentos y en ciertas células de determinadas partes del cuerpo, en respuesta a una serie de señales ambientales, como pueden ser los estímulos producidos por el entrenamiento.

Podemos afirmar que, el deportista nace y se hace, lo que indica que por mucho que entrenemos como no hayamos nacido con facultades físicas adecuadas, será imposible triunfar deportivamente. De la misma manera aunque hayamos heredado la misma genética de Cristiano Ronaldo, como no entrenamos lo suficiente pasaremos totalmente desapercibidos a nivel deportivo.

Dependiendo de las modalidades deportivas, se le puede dar más importancia a los genes o al entrenamiento, así en deportes de velocidad la genética será más crucial que en los deportes de resistencia, donde el entrenamiento adquiere más relevancia, si bien en todos los deportes se cumple el denominador común que para ser un deportista extraordinario, hay que nacer con una genética privilegiada, que es algo similar a que

nos toque la lotería y además deberemos entrenar duramente, algo que depende de la capacidad de sacrificio individual. Independientemente de nuestra genética, todos vamos a obtener innumerables beneficios de hacer deporte, ya que los genes de los seres humanos están hechos para moverse y si no lo hacemos cursaremos graves enfermedades tanto físicas como mentales.

Diferencias entre Genética y Genómica

Genética: es el área de estudio de la biología que busca comprender y explicar cómo se transmite la herencia biológica de generación en generación mediante el ADN. Se trata de una de las áreas fundamentales de la biología moderna, abarcando en su interior un gran número de disciplinas propias e interdisciplinarias que se relacionan directamente con la bioquímica y la biología celular.

El principal objeto de estudio de la genética son los genes, formados por segmentos de ADN y ARN, tras la transcripción de ARN mensajero, ARN ribosómico y ARN de transferencia, los cuales se sintetizan a partir de ADN. El ADN controla la estructura y el funcionamiento de cada célula, tiene la capacidad de crear copias exactas de sí mismo tras un proceso llamado replicación.

La Genómica es un campo interdisciplinario de la ciencia dentro del campo de la biología molecular. Un genoma es un conjunto completo de ADN dentro de una sola célula de un organismo, y como tal, la genómica se enfoca en la estructura, función, evolución y mapeo de los genomas. La genómica tiene como objetivo la caracterización colectiva y la cuantificación de los genes, que dirigen la producción de proteínas con la ayuda de enzimas y moléculas mensajeras. La genómica también implica la secuenciación y el análisis de genomas. Los avances en la genómica han desencadenado una revolución en la investigación basada en el descubrimiento para comprender incluso los sistemas biológicos más complejos en la actualidad, como el cerebro. En contraste con la genética, que se refiere al estudio de los genes individuales y sus roles en la herencia, la genómica utiliza la secuenciación de ADN de alto rendimiento y la bioinformática para ensamblar y analizar la función y la estructura de genomas completos. El campo también incluye estudios de fenómenos intragenómicos (dentro del genoma) como heterosis (vigor híbrido), epistasis (efecto de un gen sobre otro), pleiotropía (un gen que afecta a más de un rasgo) y otras interacciones entre loci y alelos dentro del genoma

Conceptos Generales en Genética (Genotipos vs Fenotipos)

Genética clásica – Genética molecular

La genética clásica o formal parte del estudio del fenotipo (de lo que observamos) y deduce el

Genotipo (gen o genes que determinan un carácter), podríamos decir que estudia las funciones

de las proteínas y deduce los genes responsables de su síntesis.

La genética molecular parte del genotipo (conoce la secuencia de un gen) y deduce el fenotipo

(la secuencia de aminoácidos de una proteína que desempeña una actividad determinada).

Conceptos generales en Genética

GEN: Segmento de ADN (salvo en virus de ARN) que contiene la información necesaria para la síntesis de una proteína. Desde el punto de vista de la genética clásica, son las unidades estructurales y funcionales de la herencia, transmitidas de padres a hijos a través de los gametos, y que regulan la manifestación de los caracteres heredables.

Los genes que se encuentran en distintos cromosomas se heredan de forma independiente, al

existir muchos más caracteres que cromosomas algunos caracteres diferentes deberán ir sobre

el mismo cromosoma; estos genes se denominan ligados y, generalmente se transmiten juntos a la descendencia. En este caso no se cumple la tercera ley de Mendel.

Existen diferentes patrones de herencia según las posibles localizaciones de un gen:

Herencia autosómica: basada en la variación de genes simples en cromosomas regulares o autosomas (Mendel).

Herencia ligada al sexo: basada en la variación de genes simples en los cromosomas determinantes del sexo.

Herencia citoplásmica: basada en la variación de genes simples en cromosomas de orgánulos celulares como las mitocondrias (herencia materna).

ALELO (Alelomorfo): Cada una de las formas de expresión de un gen. Un gen (A) puede modificarse mediante mutaciones que dan lugar a la aparición de dos o más formas alélicas de dicho gen (A1, A2,.....An), denominadas alelos o alelomorfos. Se conocen generalmente varias formas alélicas de cada gen, la más abundante se denomina alelo salvaje y las restantes alelos mutados.

CARÁCTER GENÉTICO O HEREDABLE. Cada una de las características de un individuo consecuencia de la actividad de sus genes; o mejor aún, de la actividad de sus proteínas estructurales, enzimáticas, etc.

Carácter cualitativo: presenta dos alternativas fáciles de observar (semilla lisa o rugosa; normal o albino) reguladas por un único gen que presenta dos formas alélicas (excepto en el caso de las series de múltiples alelos). Por ejemplo el carácter color de la piel del guisante está regulado por un gen con formas alélicas

Carácter cuantitativo: presenta diferentes graduaciones entre valores dos extremos. El carácter enanismo o normalidad es cualitativo, pero la variación de estaturas dentro de cada uno de los dos casos es un carácter cuantitativo. Estos caracteres dependen de la acción acumulativa de muchos genes cada uno de los cuales produce un efecto pequeño, sin olvidar la importancia de los factores ambientales.

GENOTIPO: Conjunto de genes que contiene un organismo heredado de sus progenitores.

FENOTIPO: Es la manifestación externa del genotipo, lo que vemos; es decir, la suma de los caracteres observables en un individuo. El genotipo es invariable e idéntico en todas las células de un organismo; pero el fenotipo puede no ser el mismo en todas ellas, pues es el resultado de la interacción entre el genotipo y el ambiente:

Fenotipo = Genotipo + Acción ambiental

Estudio de enfermedades genéticas

Las enfermedades genéticas en el ser humano pueden ser de dos tipos: enfermedades mendelianas o enfermedades poligénicas. Las enfermedades mendelianas generalmente son causadas por un defecto en un solo gen, lo que dificulta su estudio debido a la penetrancia incompleta, aunque este factor también hace que existan distintos niveles de gravedad dependiendo del individuo. La mayoría de las enfermedades genéticas que afectan a humanos son poligénicas (enfermedades cardiovasculares, asma, cáncer, etc.) , por lo que están producidas por distintos genes, la presión ambiental y las interacciones entre estos. Hay tres maneras diferentes de llevar a cabo el mapeo de las variantes genéticas implicadas en una enfermedad: clonación funcional, estrategia del gen candidato y clonación posicional

Enfermedades Coronarias y Cardiovasculares asociadas a la genética

El **síndrome de Brugada** es una enfermedad hereditaria caracterizada por una anomalía electrocardiográfica (ECG) y un aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca. Su nombre se debe a los cardiólogos españoles Pere Brugada, Josep Brugada y Ramón Brugada. Aunque los hallazgos ECG del síndrome de Brugada fueron inicialmente descritos¹ entre supervivientes de parada cardíaca en 1989, no fue hasta 1992 cuando los hermanos Brugada² lo reconocieron como una entidad clínica distinta, causante de muerte súbita por fibrilación ventricular (una arritmia cardíaca letal). Las alteraciones electrocardiográficas consisten en una elevación del segmento ST-T en las derivaciones V1 -V3, asociado con bloqueo incompleto o completo de rama derecha y onda T negativa. Al electrocardiograma típico de un paciente con síndrome de Brugada se le conoce como aleta de tiburón. Hasta 2017 se habían registrado 5000 casos del síndrome de Brugada en todo el mundo

Muerte súbita: La defunción imprevista durante el evento deportivo pese a los anodinos controles sanitarios previos, que resultaron negativos. Las causas más frecuentes son: Miocardiopatía hipertrófica. Displasia arritmógena del ventrículo derecho. Cardiopatía isquémica. Aneurisma cerebral. La protección hormonal en mujeres antes de la menopausia es lo que probablemente condiciona que sea 8 veces más frecuente en varones entre los adultos jóvenes. Algunas veces hay predisposición genética mendeliana (Brugada, QT largo etc).

Patogenia Hay una incidencia estadísticamente mayor por la mañana y en invierno.

La cardiopatía isquémica es la causa más frecuente (más del 50 % de los casos) y el exitus suele ser por fibrilación ventricular y a veces, las menos, por bradiarritmias.

Ocasionalmente hay compresión de trayectos aberrantes por malformación de las coronarias, inadvertida hasta entonces.

El **síndrome del QT largo** (SQTL) es una anomalía estructural en los canales de potasio y sodio del corazón, que predispone a las personas afectadas a taquicardias (arritmia). Puede conducir a pérdidas de conciencia y a parada cardíaca incluso la muerte en personas jóvenes.

Usualmente hereditaria de forma autosómica dominante. En el caso del tipo 1 (LQT1), ha sido mapeado en el cromosoma 11, la mutación conduce a serios defectos estructurales en los canales de potasio que no permiten la transmisión del impulso eléctrico a través del corazón.

Genética

Los dos tipos de SQT más frecuentes son los genéticos y los asociados a fármacos. Los SQT asociados a alteraciones genéticas pueden ser debidos a mutaciones de uno o varios genes. Estas mutaciones tienden a prolongar la duración del potencial de acción ventricular alargando así el intervalo QT. Pueden ser hereditarios de forma autosómica tanto dominante como recesiva: La forma autosómica recesiva tiende a dar variantes de SQT fenotípicamente más severas, con algunas variantes teniendo asociados sindactilia (SQT8) o sordera congénita (SQT1). Específicos locus de genes han sido asociados a SQT. Los siguientes son una lista de las mutaciones más comunes.

La base genética es compleja. En primer lugar, existe una heterogeneidad de locus. El síndrome más común es el de Romano - Ward (OMIM 192500) y está causado sobre todo por mutaciones en dos loci: KCNQ1 y KCNH2, aunque también contribuye un tercer locus: SCN5A. En segundo lugar, los distintos alelos mutantes de un mismo locus pueden dar lugar a síndromes diferentes.

El síndrome de QT largo está causado normalmente por defectos de repolarización en las células cardíacas. La repolarización es un proceso controlado por un equilibrio entre las corrientes de sodio y calcio hacia dentro y las de potasio hacia fuera de las células cardíacas. un desequilibrio ocasiona el incremento o la disminución de la duración potencial de acción de las células u por lo tanto, el alargamiento o acortamiento del intervalo QT en un electrocardiograma. La mutaciones producidas son de pérdida de función.

El **síndrome de QT corto** (SQT, por sus siglas en inglés) es una enfermedad genética muy rara del sistema eléctrico del corazón y se asocia con un mayor riesgo de ritmos cardíacos anormales y muerte cardíaca súbita. 1 El síndrome recibe su nombre de un rasgo característico visto en un electrocardiograma (ECG), un acortamiento del intervalo QT. Es causada por mutaciones en los genes que codifican canales iónicos que acortan el potencial de acción cardíaco y parece heredarse en un patrón autosómico dominante. 1 La afección se diagnostica mediante un ECG de 12 derivaciones. 2 El síndrome de QT corto se puede tratar con un desfibrilador cardioversor implantable o medicamentos que incluyen quinidina. 3 El síndrome de QT corto se describió por primera vez en 2000, y la primera mutación genética asociada con la enfermedad se identificó en 2004.

Causa

El síndrome de QT corto es un trastorno genético causado por mutaciones en los genes responsables de producir ciertos canales iónicos dentro de las células de corazón. Parece que se hereda en un patrón autosómico dominante. 1 Algunas variantes genéticas causan un aumento del flujo de potasio fuera de la célula, mientras que otras reducen el flujo de calcio en la célula. 1 El efecto común de todas estas variantes es acortar el

potencial de acción cardíaco, reflejado en el ECG de superficie como un acortamiento del intervalo QT. En la siguiente tabla, se puede encontrar una lista de genes en los que se han asociado variantes con el síndrome de QT corto.

La **taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica** es una canalopatía caracterizada por la inducción de arritmias ventriculares polimórficas en presencia de catecolaminas. Deberá sospecharse en todo paciente joven, en especial niño o adolescente, que presente síncope relacionados con el ejercicio físico o el estrés emocional, que no tenga cardiopatía estructural y que su electrocardiograma muestre un intervalo QT normal. Es poco frecuente, pero importante por el riesgo elevado de muerte súbita, que en ocasiones puede ser el debut. Las arritmias ventriculares son polimórficas o bidireccionales, fácilmente inducibles con el ejercicio físico y con infusión de isuprel, tienen un umbral predecible y una complejidad progresiva. Los antecedentes patológicos familiares de muerte súbita se observan entre el 30 y 40 % de los pacientes. Se han identificado 2 mutaciones genéticas causantes de la entidad (receptores de rianodina 2, con herencia autosómica dominante y calsecuestrina 2, con herencia autosómica recesiva); pero solo entre 50-55 % de los enfermos se ha testado una mutación causal. Las mutaciones condicionan la fuga de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico que favorece el origen de posdespolarizaciones tardías, las que inducirán la actividad ectópica ventricular. Los β -bloqueadores son el tratamiento de elección. El desfibrilador automático implantable está indicado en los pacientes recuperados de un evento de muerte súbita y en los sintomáticos a pesar del tratamiento farmacológico. La denervación simpática cardíaca izquierda, el verapamilo, la flecainida y la propafenona, son opciones alternativas en los sintomáticos a pesar del uso de β -bloqueadores.

La **displasia arritmogénica** es una enfermedad catalogada dentro del grupo de las cardiopatías congénitas. Es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico dominante, es decir, basta que el sujeto tenga el gen en un cromosoma del par para sufrir la enfermedad. Frecuentemente afecta al **ventrículo derecho**.

La enfermedad se debe al reemplazo del miocardio en el ventrículo derecho por tejido cicatricial y adiposo o fibroadiposo. La corriente eléctrica que circula por el corazón se ve afectada por dicho tejido, pues la conductividad eléctrica es distinta, produciendo los latidos arrítmicos, y el desenlace en casi la totalidad de casos es la muerte súbita. Afecta a varones en un 90% de los casos registrados.

Es una enfermedad que se caracteriza por hacer acto de presencia en individuos de 20 a 30 años, sin importar factores de riesgo, como tensión arterial, colesterol, dieta o cualquier otro. Han sido muy divulgadas las muertes súbitas de deportistas que tienen una dieta sana y buena forma física.

La **miocardiopatía o cardiomiopatía hipertrófica** es una enfermedad del miocardio—el músculo del corazón—en el que una porción del él se encuentra hipertrofiado o engrosado sin causa aparente.^{1,2,3,4,5,6} A pesar de su fama como principal causa de muerte súbita cardíaca en atletas jóvenes,⁷ el cuadro reviste especial importancia por provocar muerte súbita cardíaca en cualquier grupo etario y/u originar síntomas cardíacos debilitantes.

Aunque la literatura se enfoca con predominio en los casos en Europa, América y Japón, la miocardiopatía hipertrófica aparece en todos los grupos étnicos. La incidencia de la miocardiopatía hipertrófica es aproximadamente 0,2% a 0,5% de la población general.

Genética

La cardiomiopatía hipertrófica se hereda como un rasgo autosómico dominante y se atribuye a mutaciones en uno de varios genes que codifican a las proteínas del sarcómero, que es la unidad anatómica y funcional de la fibra muscular. Entre esas proteínas diana de ciertas mutaciones se incluyen la cadena pesada de la miosina cardíaca—el primero de los genes descubiertos en relación al trastorno—, la actina cardíaca, la troponina T y la troponina I cardíacas, la proteína C ligadora de la miosina cardíaca y la cadena liviana de la miosina. Hasta ahora se conocen más de 400 mutaciones en estos genes, de los cuales aproximadamente un 45% ocurren en el gen de la cadena pesada de la miosina en el cromosoma 14 q11.2-3, mientras que un 35% involucra al gen de la proteína C ligadora de la miosina cardíaca. El pronóstico suele ser variable, en función del gen que esté mutado. En aquellas personas con un antecedente familiar de miocardiopatía hipertrófica, la causa más frecuente de este trastorno es una mutación de novo del gen que produce la cadena pesada de la miosina.

Una **cardiopatía dilatada** (MCD), anteriormente llamada cardiomiopatía congestiva, es un trastorno caracterizado por una hipertrofia y dilatación progresiva del corazón causando debilidad a tal punto de disminuir la capacidad de bombear sangre eficazmente. Esa disminución de la función cardíaca puede afectar a los pulmones y otros órganos y sistemas del cuerpo

La MCD es probablemente el resultado de daño producido al miocardio por una variedad de agentes tóxicos, metabólicos o infecciosos. Puede ser una secuela tardía de una miocarditis viral, probablemente mediada por un mecanismo inmunitario.³ Se han sugerido mecanismos autoinmunes como causas de una miocardiopatía dilatada.⁴ Muchos casos de miocardiopatía dilatada son de causa idiopática, es decir, que su causa es desconocida

La miocardiopatía dilatada es la miocardiopatía más frecuente y ocurre con más frecuencia en hombres que en mujeres y aparece en edades comprendidas entre 20 y 60 años.¹ Aproximadamente un tercio de los casos de insuficiencia cardíaca congestiva ocurre por una cardiomiopatía dilatada.² Es posible ver una MCD aparecer en niños

Ejercicio, Óxido Nítrico y salud Cardiovascular

El óxido nítrico es el perfecto aliado para esta misión debido a los múltiples beneficios que brinda. "El óxido nítrico es un gas producido naturalmente por el cuerpo que cumple funciones importantes, como: dilatar los vasos sanguíneos e incrementar su flujo hacia el corazón, cerebro, riñones y todos los órganos del cuerpo. Esto contribuye a mejorar el transporte de oxígeno, la entrega de nutrientes, asegurando la nutrición celular. Además, regula la presión arterial y ayuda a preservar la elasticidad de los vasos sanguíneos"

El aumento de esta importante sustancia se logra con alimentación sana, actividad física y un estilo de vida saludable; sobre todo a partir de los 30 años, ya que pasada esta edad los niveles de óxido nítrico empiezan a disminuir en el organismo. A continuación, el especialista de Herbalife Nutrition, comparte en detalle datos relevantes sobre el óxido nítrico

Beneficios del óxido nítrico

Apoya a la salud cardiovascular: contribuye a la circulación fluida de la sangre para un funcionamiento saludable del corazón, cerebro, riñones, hígado, páncreas, músculos, etc. Su capacidad natural ayuda a prevenir la formación de coágulos, regula la inflamación, revitaliza los tejidos, mata a los microorganismos invasores, y ayuda a erradicar células cancerosas.

Reduce los niveles de colesterol.

Ayuda a expandir la fibra muscular.

Fortalece el sistema inmunológico.

Mantiene los niveles normales de la presión arterial

Ayuda a preservar la elasticidad de los vasos y mantener la presión sanguínea normal.

Mantiene un cuerpo saludable para un mejor desempeño, disminuye el cansancio y fatiga, mejora la calidad del sueño.

Maximiza el rendimiento en las competencias deportivas

Implicancia del entrenamiento sobre la salud cardiovascular

Un efecto dual sobre la adaptación al entrenamiento y el riesgo cardiovascular sería el de la variación en el genoma mitocondrial. Un polimorfismo en el ADN mitocondrial conocido como haplogrupo T sería menos frecuente entre la élite de los deportistas de resistencia (Figura 1)³⁰. Este efecto podría explicarse por algún mecanismo de menor

capacidad física mediada por la bioenergética mitocondrial entre los que tengan esta variante. Sin embargo, el haplogrupo T también podría ser más frecuente entre los pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo (Figura 1), por lo que sería un factor genético perjudicial para la adaptación al entrenamiento intenso si predispone a los practicantes a desarrollar patología cardíaca³¹.

Estudios de asociación del genoma completo Los estudios de asociación del genoma completo (GWA; del inglés Genome Wide Association) se genotipan miles de polimorfismos repartidos por todo el genoma. Estos suelen ser cambios de un nucleótido por otro (los conocidos como SNPs, single nucleotide polymorphisms) de los que habría al menos 3 mil millones en los 23 cromosomas del genoma humano^{32,33}. Una cuestión importante es que muchos de estos SNPs se hallan en regiones intergénicas o no tienen un efecto conocido sobre la función y/o expresión de ninguna proteína. En último término, si uno de ellos estuviese relacionado con la capacidad física podría ser un marcador indirecto que señalaría a otra variante (en desequilibrio de ligamiento) en algún gen cercano, que habría que descubrir secuenciando ese gen. Desde hace varios años se han publicado muchos estudios GWA para varias enfermedades frecuentes, como diabetes, cardiopatías isquémicas, hipertensión, etc, que ha permitido identificar varios polimorfismos asociados al riesgo de desarrollarlas³⁴. Antes de pensar en una aproximación de este tipo a una característica como la capacidad física o la respuesta al ejercicio, debemos tener en cuenta el factor estadístico. Al comparar la frecuencia de un polimorfismo concreto entre dos grupos (casos vs. controles) podemos asumir un valor de $p=0,05$ como indicador de diferencia significativa. Ese valor debe dividirse por el número de SNPs si se estudian varios simultáneamente. Por ejemplo, si analizamos 100 mil polimorfismos, el valor de p sería de $0,05 \times 10^{-5}$. En la práctica, esto implica que el tamaño muestral que sirve para un solo SNP sería insuficiente al analizar muchos: los estudios GWA "serios" incluyen varios miles de pacientes y controles. En un estudio GWA con 320,000 SNPs sobre la población HERITAGE se hallaron 39 polimorfismos significativamente asociados al $VO_2\text{max}$ en respuesta al entrenamiento, con la diferencia máxima (p

Ejercicio, genes y prevención del riesgo cardíaco Varios estudios han analizado qué papel juega la variación genética en la rehabilitación mediante ejercicio en los pacientes que han sufrido episodios isquémicos cardíacos. Partiendo del hecho de que estos pacientes suelen presentar una función pulmonar anómala y del efecto positivo de los inhibidores de la ECA sobre la función pulmonar, Roselle-Abraham et al. Diseñaron un estudio para analizar el efecto del genotipo I/D de la ECA en la rehabilitación mediante ejercicio en estos pacientes³⁶. Un total de 57 pacientes con cardiopatía isquémica y una fracción de eyección de SNPs de 9 genes que habían sido relacionados con el nivel de HDL-C³⁷. Cada participante rellenó un cuestionario indicando el ejercicio semanal

realizado durante el año anterior, según 8 categorías: caminar, trotar, correr, bicicleta, bailar, nadar, tenis/squash, o ejercicio de menor intensidad. A cada actividad se le asignó un equivalente metabólico (EM) y para cada mujer se calculó su índice EM a partir del número de horas semanales de ejercicio. El nivel recomendado por la autoridad sanitaria norteamericana (de dónde procedían las participantes) es de al menos 150 min semanales de actividad aeróbica moderada, que equivalen a $\geq 7,5$ EM-hora/semana. Como era de esperar, las mujeres con actividad física por encima del valor medio (8,8 EM-horas/semana) tenían medias de índice de masa corporal y triglicéridos menores y mayores de HDLC y APOA1, y menor prevalencia de hipertensión y diabetes. Cuando analizaron conjuntamente los genotipos y el nivel de ejercicio, 7 SNPs mostraban una asociación significativa con el HCL-C. Estos polimorfismos se hallaban en los genes Lipoproteína lipasa (LPL), lipasa hepática (LIPC), y proteína transferidora de colesterol-éster (CETP).

La conclusión más importante del estudio es que las mujeres con algunos genotipos elevarían sus niveles de HDL-C en respuesta al ejercicio comparadas con las que tienen los otros genotipos. Además, los autores relacionaron esos genotipos "protectores" con un menor riesgo de infarto de miocardio en las mujeres activas³⁷. El efecto de la actividad física sobre la salud cardiovascular podría así variar según el genotipo de cada individuo, lo que podría tener importancia a la hora de diseñar programas específicos para prevenir el riesgo de sufrir eventos coronarios. El gen FTO Los polimorfismos de gen FTO (del inglés fat mass and obesity associated) son el mayor factor conocido de susceptibilidad genética para la obesidad. Inicialmente, este gen se relacionó con el valor de IMC en un estudio en el que miles de personas fueron analizadas mediante GWA^{38,39}. La asociación fue confirmada posteriormente por otros estudios. FTO codifica una dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato, una enzima con función desmetiladora del ARN mensajero. A través de la metilación del ARN se controlan su estabilidad y capacidad para traducirse a proteína⁴⁰⁻⁴². Los niveles de la proteína FTO están elevados en el hipotálamo de ratas en ayuno y sus niveles se han relacionado con la regulación del metabolismo energético, lo que podría explicar su relación con el IMC y la obesidad^{43,44}.

Algunos autores han sugerido que el efecto sobre el IMC y el riesgo de obesidad podría ser atenuado por el nivel de ejercicio, aunque otros no pudieron confirmar este extremo⁴⁵⁻⁵¹. En el año 2011 Kilpeläinen et al publicaron un metaanálisis de 54 estudios que incluían como covariable el nivel de actividad física, sumando 218.166 adultos y 19.268 adolescentes⁵². El 25% de los adultos y el 13% de los adolescentes fueron categorizados como inactivos. En los adultos, la presencia del alelo FTO de riesgo incrementaba 1,23 veces (intervalo 95%=1,20-1,26) el riesgo de obesidad, pero el efecto era menor en los físicamente activos^{1,22} que en los inactivos^{1,30}. En los adolescentes no hallaron

ninguna interacción entre el genotipo FTO y el ejercicio. ¿Cómo traducir estos resultados?. Los portadores del genotipo de riesgo para la obesidad podrían beneficiarse de la actividad física en mayor grado que los no genéticamente predispuestos. Los propios autores del trabajo alertan sobre la necesidad de huir de la idea "popularizada" que asume que gran parte de la obesidad está determinada genéticamente y no podemos hacer nada por atenuarla mediante el ejercicio⁵². A pesar de la trascendencia de las conclusiones de este estudio, realizado sobre miles de individuos, hay aspectos que deben ser analizados más a fondo como la influencia del nivel de actividad física (más allá de la simple clasificación como sujetos activos e inactivos) y su efecto sobre los cambios de peso a largo plazo en los sujetos con susceptibilidad genética a la obesidad. Uno de los trabajos incluidos en el metaanálisis anterior es el HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence), que incluye 752 adolescentes. En esta cohorte la variante FTO de riesgo se asoció a mayor IMC, porcentaje de grasa corporal y perímetro abdominal⁵³. El efecto era menor entre los que seguían las recomendaciones de actividad física diaria (al menos 60 minutos de actividad moderada). Por tanto, los adolescentes que sigan las pautas recomendadas de actividad física podrían "evitar" el riesgo genético de FTO sobre la obesidad (Figura 3). Un estudio "llamativo" es el de la relación entre los genes, la obesidad, y el número de horas dedicadas a ver la televisión (como medida del grado de sedentarismo). Se realizó sobre 7.740 mujeres y 4.564 hombres de dos cohortes norteamericanas: la Nurses' Health Study y el Health Professionals Follow-up Study⁵⁴. Los autores midieron el IMC al inicio y tras dos años, y clasificaron a los participantes según el grado de actividad física y las horas ante el televisor en 5 categorías: 0-1, 2-5, 6-20, 21-40, y >40 h/semana. Cada participante fue genotipado para 32 polimorfismos que habían sido asociados al IMC (incluyendo FTO), y se asignó a cada uno un valor de riesgo genético (máximo y mínimo para aquellos con el genotipo de riesgo en los 32 polimorfismos o en ninguno). Por cada 10 puntos de riesgo genético se observó un incremento del IMC en las 5 categorías de horas de TV (0,8, 0,8, 1,4, 1,5, y 3,4), tanto en hombres como en mujeres. Por el contrario, la asociación entre la variación genética y el IMC disminuía al incrementarse el grado de actividad física,

independientemente del índice de horas de TV. Los autores concluyeron que un número elevado de horas de TV, como indicador de vida sedentaria, podría acentuar la predisposición genética a la obesidad, mientras que a mayor tiempo dedicado a la actividad física menor sería el efecto de la variación genética sobre el IMC. Es decir, el efecto negativo de los factores genéticos relacionados con el IMC en la población general podría modificarse a través del estilo de vida y, como en el estudio anterior, cuestiona la visión determinista de una predisposición a la obesidad. Este sería el mensaje a transmitir: reducir el sedentarismo mediante un incremento del tiempo dedicado al ejercicio podría ser

particularmente beneficioso en aquellas personas con mayor predisposición genética a la obesidad.

Mantenerse en forma, incluso cuando una persona nace con un alto riesgo genético de enfermedad cardíaca, también funciona para mantener el corazón sano, según un estudio dirigido por investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, en Palo Alto, California, Estados Unidos.

En un estudio de observación sobre la aptitud y la enfermedad cardíaca, los investigadores examinaron los datos recopilados de casi medio millón de personas en la base de datos del Biobanco de Reino Unido.

Descubrieron que las personas con niveles más altos de fuerza de agarre, actividad física y capacidad cardiorrespiratoria habían reducido el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, incluso si tenían una predisposición genética a padecer enfermedades cardíacas.

"Las personas no deberían simplemente dejar el ejercicio porque tienen un alto riesgo genético de enfermedad cardíaca", explica Erik Ingelsson, profesor de Medicina Cardiovascular. "Y viceversa: incluso si tienes un bajo riesgo genético, igual deberías hacer ejercicio. Todo se relaciona con lo que hemos sabido desde el principio: es una mezcla de genes y ambiente que influye en la salud", añade.

Ingelsson es el autor principal de la investigación, que se publica en la edición digital de *Circulation*, pero también cuenta con el trabajo de la científica Emmi Tikkanen, exinvestigadora postdoctoral en Stanford que ahora trabaja en Nightingale Health Ltd., en Finlandia.

A mayor nivel de actividad física, menos resultados cardiovasculares negativos

Para determinar el estado físico y los niveles de actividad de los participantes, los investigadores utilizaron datos previamente recolectados de 482.702 participantes que se sometieron a pruebas de fuerza de agarre que se correlacionaban con la fuerza general del cuerpo; respondieron a preguntas sobre sus niveles de actividad física; usaron acelerómetros en sus muñecas durante siete días; y realizaron pruebas en bicicletas estáticas. Los datos genéticos de 468.095 de los participantes también se utilizaron en el estudio.

Los científicos encontraron en general que los niveles más altos de aptitud y actividad física se asociaron con niveles más bajos de varios resultados cardiovasculares negativos, incluida la enfermedad de la arteria coronaria, accidente cerebrovascular y fibrilación auricular.

Entre los considerados con alto riesgo genético de enfermedad cardíaca, los altos niveles de aptitud cardiorrespiratoria se vincularon con un riesgo un 49 por ciento menor de enfermedad coronaria y un riesgo un 60 por ciento menor de fibrilación auricular en comparación con los participantes con baja capacidad cardiorrespiratoria.

Para los participantes considerados de riesgo genético intermedio para enfermedades cardiovasculares, aquellos con el agarre más fuerte eran un 36 por ciento menos propensos a desarrollar enfermedad coronaria y tenían una reducción del 46 por ciento en su riesgo de fibrilación auricular en comparación con los participantes del estudio que presentaban el mismo riesgo genético y agarres más débiles.

Diferencia a largo plazo

Los investigadores determinaron varios niveles de riesgo genético de acuerdo con las mediciones basadas en los descubrimientos de los estudios de asociación del genoma, el diseño de estudio más común para descubrir la variación genética asociada con la enfermedad.

Dado que se ha sabido poco sobre los efectos modificadores del riesgo del ejercicio en individuos con un mayor riesgo genético de enfermedad cardiovascular, estos resultados podrían tener importantes ramificaciones para la salud pública, según el estudio.

"Esto es importante debido a la forma en que aconsejamos a nuestros pacientes -afirma Ingelsson-. Básicamente, indica que puedes hacer algunos cambios de estilo de vida, estar más activo físicamente y que puede marcar una diferencia en tu salud a largo plazo".

Ejercicio Físico y Longitud de los Telómeros

Los telómeros son los extremos de los cromosomas lineales cuya principal función es dar estabilidad estructural a los cromosomas relacionándose con el tiempo de vida de las células. En cada ciclo de replicación del ADN los cromosomas lineales sufren un pequeño acortamiento. Si este acortamiento es excesivo puede verse afectada la integridad del cromosoma. La enzima telomerasa lleva a cabo la elongación de los telómeros que permite la conservación del tamaño de los telómeros tras los ciclos de replicación. Cuando una línea celular no tiene una telomerasa activa, los telómeros de los cromosomas se van acortando de unos 50 a 200 pares de bases en cada división. Si el acortamiento alcanza un nivel crítico se induce la senescencia de las células de esa línea celular. En definitiva los telómeros se pueden considerar como estructuras dinámicas que actúan a modo de reloj celular. Su longitud está en relación con el tiempo de vida y depende de varios factores como la velocidad de degradación de los telómeros y la velocidad y el tiempo de actuación de la telomerasa en cada cromosoma (<http://medmol.es/temas/80/>).

Recientemente se han publicado los resultados de un meta-análisis (Mundstock y col, 2015; Ageing Res Rev 5-may) cuyo objetivo fue valorar los efectos del ejercicio sobre la longitud de los telómeros. Se incluyeron en el análisis 37 artículos originales para un total de 41230 personas. Veinte artículos no observaron asociación estadística, mientras que en 15 si la encontraron. Aunque hubo una tendencia hacia la influencia del ejercicio sobre la longitud de los telómeros, no se puede afirmar en el

momento actual la existencia de una relación positiva entre la actividad física realizada y la longitud de los telómeros.

Tema enormemente interesante y conclusión final que indica la necesidad de seguir investigando. Para algunos, quizás los más vinculados a aspectos comerciales (programas anti-aging, etc.), la asociación es un hecho irrefutable, pero a pesar de la inclinación que todos los entusiastas del ejercicio podamos tener en defender esa vinculación, la realidad científica nos muestra que es un tema abierto a debate.

Genética, actividad física y deporte para la salud

Qué papel juegan los genes y su variación (polimorfismos) en los beneficios del ejercicio frente a las enfermedades (cardiovasculares y otras)? Varios estudios han demostrado la concordancia familiar para las características fisiológicas implicadas en la respuesta al ejercicio, como el VO₂máx. Para responder a esa pregunta en los últimos años se han analizado miles de variantes (polimorfismos) en sujetos sometidos a programas de entrenamiento, comparando los cambios en parámetros fisiológicos entre los diferentes genotipos. Varios estudios han identificado polimorfismos que predisponen/protegen frente a las enfermedades, y algunos podrían servir también para identificar a pacientes con una respuesta más eficaz a la rehabilitación mediante el ejercicio. Muchos de estos genes codifican proteínas de la fisiología cardiovascular. Como era de esperar, algunos de estos genes/polimorfismos se han relacionado también con la adaptación al entrenamiento y la capacidad de alcanzar la condición de deportista de "élite". En este escenario tendríamos determinados genotipos que son más frecuentes entre personas con una capacidad física elevada, situación a la que se llegaría a través de dos mecanismos: los genotipos favorables podrían favorecer la respuesta al entrenamiento, pero también podrían proteger frente a efectos adversos de la actividad física (como la hipertrofia cardíaca). Ejemplos clásicos de estos efectos serían los polimorfismos I/D del gen de la ECA o algunos del genoma mitocondrial. En una sociedad "dominada" por el sedentarismo se ha extendido la idea de la predisposición genética a la obesidad condicionaría negativamente el efecto del ejercicio. Es decir, a igualdad de ingesta y actividad física las personas con genotipos adversos tendrían mayor índice de masa corporal. Sin embargo, varios estudios que analizaron el gen FTO (asociado al riesgo de obesidad) sugieren que el efecto atenuador del ejercicio sobre el sobrepeso sería mayor en los sujetos con los genotipos de riesgo para la obesidad.

Las acciones motoras pueden ser agrupadas por la necesidad de desarrollar alguna cualidad física como la fuerza, la velocidad, la

resistencia, la coordinación, la elasticidad o la flexibilidad. El ejercicio físico puede estar dirigido a resolver un problema motor concreto. El ejercicio físico mejora la función mental, la autonomía, la memoria, la rapidez, la imagen corporal y la sensación de bienestar, se produce una estabilidad en la personalidad caracterizada por el optimismo, la euforia y la flexibilidad mental.

La actividad física aumentada puede otorgar una vida más larga y una mejoría en la salud. El ejercicio ayuda a prevenir las enfermedades del corazón, y muchos otros problemas. Además el ejercicio aumenta la fuerza, aporta más energía y puede ayudar a reducir la ansiedad y tensión. También es una buena manera de cambiar el rumbo del apetito y quemar calorías. Sin embargo es aconsejable la realización de ejercicio físico adecuándolo a la capacidad física de cada organismo, ya que la práctica de deporte supone también una serie de riesgos para salud.

