



**ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD EN SUJETOS  
ENTRENADOS TRAS EJERCICIO EXTENUANTE  
REPETIDO Y SU POSIBLE RELACIÓN CON EL  
ESTÍMULO SIMPÁTICO**

**MARÍA YERA COBO**

**DIRECTORES:  
JOSÉ NARANJO ORELLANA  
JUAN RIBAS SERNA**



D. JUAN RIBAS SERNA, Catedrático de Universidad de la Universidad de Sevilla y D. JOSÉ NARANJO ORELLANA, Profesor Titular de Universidad de la Universidad Pablo de Olavide,

CERTIFICAN

Que D<sup>a</sup>. **MARÍA YERA COBO** ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado **“ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD EN SUJETOS ENTRENADOS TRAS EJERCICIO EXTENUANTE REPETIDO Y SU POSIBLE RELACIÓN CON EL ESTÍMULO SIMPÁTICO”** y que dicho trabajo reúne todos los requisitos para ser defendido como Tesis Doctoral para la obtención del Título de Doctor por la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.

En Sevilla a 27 de enero de dos mil doce.

José Naranjo Orellana  
Doctor en Medicina y Cirugía

Juan Ribas Serna  
Doctor en Medicina y Cirugía

## DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mis hermanos **Trini y Pedro**, porque os quiero mucho más de lo que soy capaz de transmitirlos...

A mi **padre**, porque siempre está presente...

A **Carlos**, por compartir conmigo una ilusión que espero no termine nunca...

A mi **padras**, por haberse ganado con creces un puesto destacado en mi vida y en mi corazón; sin ti, esto no habría sido posible...

A mi **madre**,  
por ser la persona que más cree en mi,  
mucho más que yo misma...  
por mostrarme el camino,  
que sin saber muy bien cómo,  
siempre es el correcto....  
por estar siempre ahí,  
y porque te necesito mucho....

A todas la personas enfermas que he tenido la suerte de conocer,  
a las que lo lograron y a las que no...  
porque vuestra lucha es un ejemplo para mi  
y siempre permaneceréis en mi recuerdo...

# INDICE

<b>1. Introducción .....</b>	<b>05</b>
<b>2. Hipótesis y objetivos .....</b>	<b>35</b>
<b>3. Metodología .....</b>	<b>38</b>
<b>4. Resultados .....</b>	<b>45</b>
<b>5. Discusión .....</b>	<b>64</b>
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>76</b>
<b>7. Perspectivas de futuro .....</b>	<b>78</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>81</b>
<b>9. Anexos .....</b>	<b>92</b>

# **INTRODUCCIÓN**

Es de todos conocido la influencia positiva que ejerce la actividad física en el estado de salud de las personas, disminuyendo la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y previniendo numerosos factores de riesgo, tales como la hipertensión arterial, la obesidad o la diabetes.

Sin embargo, aún hoy desconocemos todos los cambios que produce en el organismo el ejercicio y la magnitud de los mismos, aceptándose que en algunos casos (en función del volumen y/o la intensidad) podría llegar a ser incluso perjudicial.

Uno de los efectos más estudiados, son las alteraciones que el ejercicio físico produce en la sangre, y más concretamente sobre la hemostasia, que dependen fundamentalmente de las características del sujeto (edad, sexo, enfermedades concomitantes, estado de entrenamiento,...) y del tipo de ejercicio físico realizado (calidad, intensidad, duración,...). Aunque este tema ha sido ampliamente estudiado y se han hecho algunas revisiones en español (LÓPEZ CHICHARRO et al, 1996; DE PAZ FERNÁNDEZ et al, 1999; YERA COBO y NARANJO ORELLANA, 2011) todavía hoy desconocemos bastante acerca de estos cambios.

## **LA HEMOSTASIA**

La hemostasia es un proceso constituido por mecanismos biológicos interdependientes cuya finalidad es mantener la integridad vascular previniendo la extravasación sanguínea espontánea, evitar la hemorragia excesiva en los vasos lesionados y mantener la fluidez de la sangre circulante.

El sistema hemostático depende de cuatro factores: la pared vascular, la función plaquetaria, la coagulación sanguínea y la fibrinólisis. El mantenimiento de una hemostasia normal supone el correcto funcionamiento de estos cuatro factores, de forma que la alteración de uno solo de ellos es habitualmente causa de patología.

Esquemáticamente el proceso tendría lugar de la siguiente manera: Al producirse una lesión vascular, en el vaso afectado se produce una vasoconstricción local que contribuye al cese de la hemorragia (reacción vascular) adheriéndose posteriormente las plaquetas al colágeno subendotelial, expuesto tras la lesión, produciéndose la liberación de ADP que facilita su agregación y la formación de un trombo plaquetario (función plaquetaria), lo que constituiría la hemostasia primaria. El trombo plaquetario detiene momentáneamente el sangrado y es reforzado posteriormente por una malla estable de fibrina, proteína insoluble que impide la pérdida de sangre cuando se lesiona un vaso (coagulación sanguínea). Finalmente, se inicia la cicatrización de la herida al mismo tiempo que la fibrina es digerida por un sistema enzimático, permitiendo el restablecimiento del flujo sanguíneo una vez reparada la lesión vascular (fibrinólisis).

#### Hemostasia primaria:

En condiciones normales, el endotelio es una superficie antitrombótica por su capacidad para sintetizar inhibidores de la función plaquetaria, como la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), el óxido nítrico (NO) o la CD39 (ectonucleotidasa), que degrada el ADP liberado por las plaquetas activadas reduciendo el reclutamiento. Sin embargo, la alteración vascular o la presencia de placas de ateroma, hace que el vaso se convierta en una superficie trombogénica.

Entre las células sanguíneas, las plaquetas representan un papel esencial en la trombosis, la hemostasia, en el inicio y desarrollo de las enfermedades vasculares, y también de algunos aspectos del proceso inflamatorio asociados a la trombosis.



## Coagulación:

La coagulación consta de una serie de proteínas circulantes en forma de zimógenos inactivados, que se denominan factores de la coagulación (FC), que se activan mediante una serie de reacciones en cadena, de forma que el producto de una reacción sirve como enzima para la siguiente. Por esto, comúnmente se habla de “la cascada de la coagulación”. La mayoría de los FC son serín-proteasas de síntesis hepática y algunos de ellos precisan de vitamina K para su síntesis completa (II, VII, IX, X, proteína C y proteína S). Hay otros factores que son proteínas que no tienen actividad por sí mismas, pero que actúan como cofactores de los complejos enzimáticos aumentando la eficiencia de la reacción.

Por otro lado también juegan un papel decisivo las proteínas de membrana tales como el factor tisular (FT) y la trombomodulina (TM)

Clásicamente, se han distinguido dos vías, la vía extrínseca (VE) o vía del factor tisular, y la vía intrínseca (VI), que convergen mediante una serie de reacciones secuenciales en una vía final común (VFC).

La **vía extrínseca** se inicia por la liberación al torrente circulatorio de factor tisular (FT), consecuencia de una lesión vascular o de una activación de células endoteliales o monocitos mediada por estímulos inflamatorios. El FT se une al FVIIa, formando un complejo que es capaz de activar al FIX y al FX. El FIXa forma un complejo con el FVIIIa y el FX (complejo X-asa) que también ayuda a formar FXa de forma más eficiente que el complejo FT-FVIIIa-FXa. El FXa forma con el FVa, un complejo llamado protrombinasa, que en presencia de Calcio y fosfolípidos (aportados por la membrana de las células circulantes y del endotelio) transforma la protrombina (FII) en trombina (FIIa).

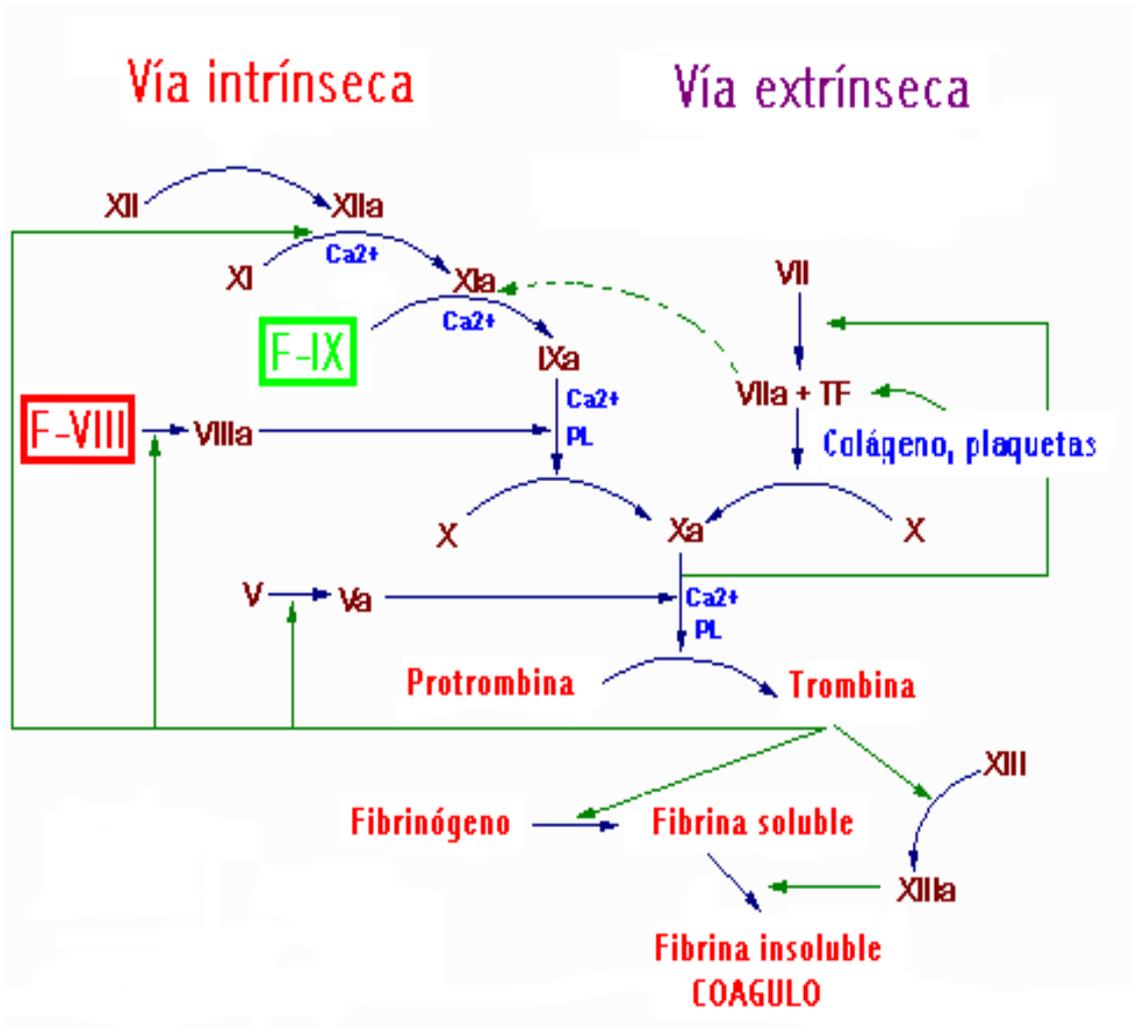
La **vía intrínseca** no parece tener mucha importancia en el inicio de la coagulación, pero participa en el crecimiento y mantenimiento del coágulo. Comienza cuando el FXI se activa, gracias a la trombina o por la activación de la fase de contacto. El sistema de contacto se inicia al contactar el plasma con superficies de carga negativa, como las fibras de colágeno del subendotelio (expuestas en caso de lesión tisular) o con superficies externas de cristal o

kaolín. La activación de este sistema de contacto conduce a la activación del FXII y el FXIIa activa a la precalicreína formando calicreína, que junto con el quininógeno de alto peso molecular, amplifican la activación del FXII que a su vez activa al FXI.

El FXIa activa a el FIX en presencia de Calcio que rompe el enlace FT-FVIIa, por lo que se continúa y amplifica el proceso descrito anteriormente de la vía extrínseca.

El factor de von Willebrand (FvW) es una proteína multimérica de alto peso molecular que circula unido al FVIII. Es transportado por las plaquetas de las que se libera por diferentes estímulos (ejercicio, estrés, hormonas,...) liberándose al plasma donde se une con el FVIII, contribuyendo a la adhesividad plaquetaria.

La trombina cataliza la transformación del fibrinógeno en fibrina, que al principio constituye una débil malla de fibras que puede ser rápidamente eliminada por el propio flujo circulatorio. Sin embargo, la trombina también activa al FXI, a las plaquetas, a los cofactores V y VIII, y al FXIII que permite la formación de enlaces covalentes en el coágulo de fibrina recién formado, aportando una mayor resistencia y elasticidad al coágulo. Además la trombina tiene alta afinidad por la trombomodulina y al unirse a ella adquiere propiedades anticoagulantes siendo capaz de activar a la proteína C, inhibir la fibrinólisis mediante la activación del TAFI (inhibidor de la fibrinolisis activado por trombina), y otras funciones más allá de las hemostáticas que están siendo objeto de estudio.



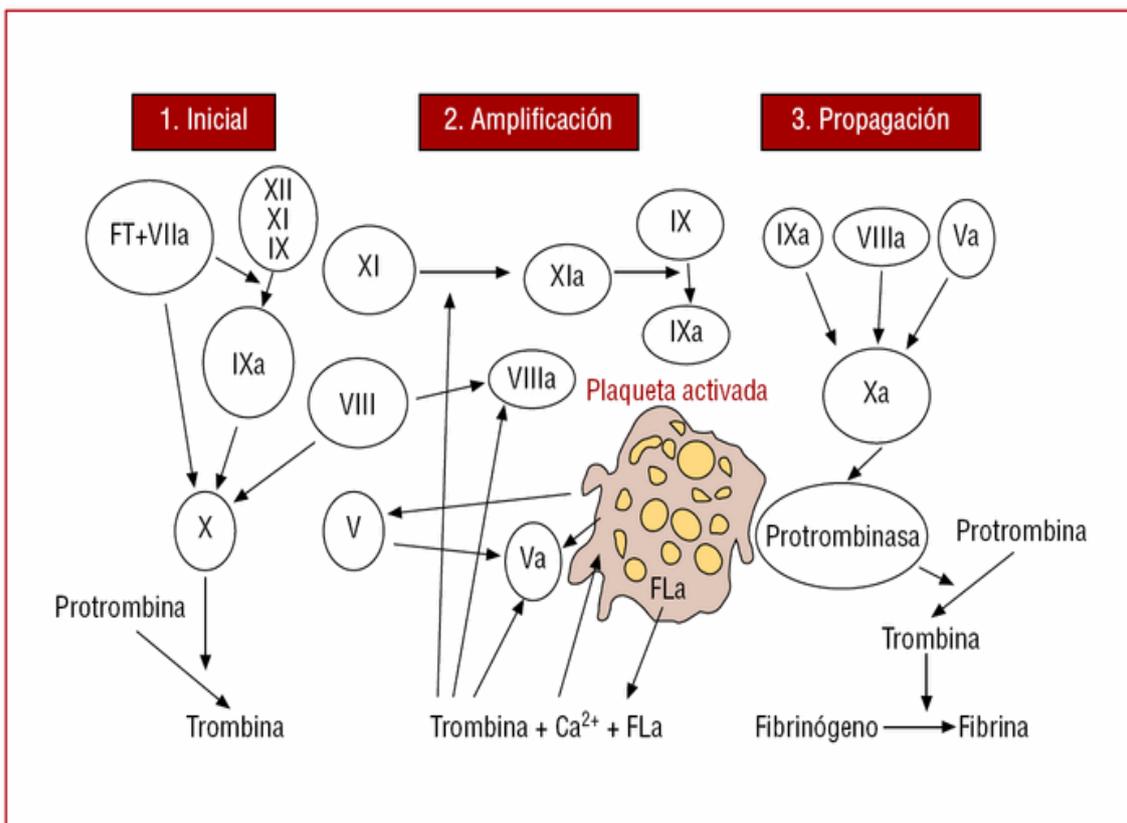
**Figura 2.** Esquema de la cascada de la coagulación. Imagen tomada de [www.odontosec1.blogspot.com/2010/06/cascada-de-coagulacion.html](http://www.odontosec1.blogspot.com/2010/06/cascada-de-coagulacion.html). Accedido el 12 de Noviembre de 2011.

El modelo más fisiológico y el más aceptado en la actualidad, es el celular, que tiene en cuenta el papel que desempeñan las superficies celulares en muchas de las reacciones y que se produce en tres etapas interrelacionadas:

1. Iniciación: tiene lugar en las células que expresan FT como fibroblastos y monocitos activados, y conlleva la generación de FXa, FIXa y pequeñas cantidades de trombina, suficientes para iniciar el proceso.

2. Propagación: se traslada a la superficie de las plaquetas, activadas por la trombina y que acumulan factores y cofactores en su superficie permitiendo el ensamblaje necesario para que tengan lugar las reacciones enzimáticas.

3. Amplificación: las proteasas se combinan con los cofactores en la superficie plaquetaria, promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina que permite la formación de fibrina y su ulterior polimerización para construir un coágulo estable.



**Figura 3.** Modelo actual de la cascada de la coagulación. Imagen tomada de Rev Esp Cardiol. 2007;60:1217-1219 - Vol.60 Núm 12 DOI: 10.1157/13113924, Accedido el 27 de Octubre de 2011.

Existen mecanismos que regulan la coagulación, impidiendo que los factores activados generados en el punto de hemorragia, extiendan su acción y produzcan una excesiva activación de la coagulación. La deficiencia antigénica o funcional de algunas de estas vías se ha asociado con un mayor riesgo de padecer episodios trombóticos de repetición.

El inhibidor de la vía del FT (tissue factor pathway inhibitor, **TFPI**) es una proteína de síntesis endotelial que desarrolla su función en dos niveles: formando un complejo reversible con el FXa produciendo la pérdida de actividad de dicho factor, quedando sólo para producir FXa el complejo FVIIIa-FIXa-FX (de ahí la importancia de los factores VIII y IX en la hemostasia y la diátesis hemorrágica que acompaña su déficit); y bloqueando la acción del FVIIa al constituir un complejo cuaternario con FT-FVIIa-FX. Un efecto anticoagulante accesorio de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se produce por inducir la liberación de TFPI de forma precoz tras su administración.

La **antitrombina** (AT) es una proteína inhibidora de serín-proteasas de síntesis hepática, con efecto inhibidor especialmente del FXa y de la trombina, aunque también puede inhibir a los FIXa, FXIa y FXIIa, calicreína y plasmina (es el inhibidor fisiológico más importante). Su actividad en situación basal es limitada, pero se potencia exponencialmente en presencia de heparina. La heparina (no fraccionada y de bajo peso molecular) se une a la AT a través de una secuencia de cinco azúcares contenida en sus cadenas; esto provoca un cambio en la estructura de la AT que permite su unión a la trombina y al FXa.

Una de las acciones de la trombina se deriva de su capacidad de unión a la **trombomodulina** (TM), una proteína de la membrana endotelial (localizada en los capilares, aunque también en arterias y venas de mayor calibre). El complejo trombina-trombomodulina, induce una pérdida de la acción procoagulante de la trombina, activando a la proteína C que ejerce una acción proteolítica sobre el FV y FVIII, inactivándolos. Para ello requiere de cofactores como la proteína S (ambas vitamino K dependientes de síntesis hepática), pero

ésta última sin actividad enzimática, y el FV, que actúan de forma sinérgica para degradar al FVa.

### Fibrinólisis:

El sistema fibrinolítico es el encargado de lisar la fibrina depositada en el árbol vascular; por lo que es un sistema reactivo a la activación de la coagulación y a la generación de trombina. La enzima principal de este sistema es la plasmina, que en condiciones normales circula en el plasma en forma de proenzima, el plasminógeno. La transformación del plasminógeno a plasmina se estimula por diferentes activadores como el activador tisular del plasminógeno (tPA) o el activador tipo urocinasa (uPA), activados en presencia de fibrina, que actualmente están siendo usados como agentes trombolíticos en el infarto agudo de miocardio el embolismo pulmonar, trombosis arteriales periféricas,... Estos activadores, a su vez, están regulados por los inhibidores de la activación del plasminógeno (PAI-1, PAI-2, PAI-3). El PAI-1 es el más importante y se encuentra fundamentalmente almacenado en las plaquetas y en menor medida en las células endoteliales. El PAI-2, de origen placentario, sólo se detecta en plasma durante la gestación.

La plasmina es una enzima muy inespecífica que degrada a muchos sustratos, entre ellos al FV y FVIII, y tanto al fibrinógeno, produciendo fragmentos como los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) como de forma más lenta a la fibrina estabilizada por el FXIII, resultando los Dímeros D (DD). La determinación de PDF o DD es útil, entre otras, para conocer el grado de activación de la fibrinólisis, y diferenciar entre fibrinólisis primaria (sólo se elevaría los PDF) y secundaria (se elevan tanto los PDF como los Dímeros D).

El principal inhibidor de la plasmina es la alfa<sub>2</sub>-antiplasmina (alfa<sub>2</sub>-AP) que forma un complejo con la plasmina que impide su actividad como proteasa. En el medio plasmático, la afinidad del tPA por el plasminógeno es muy escasa y la poca plasmina formada sería inhibida de inmediato por la alfa<sub>2</sub>-AP, la cual, por el contrario, no puede actuar sobre la plasmina formada en contacto con la fibrina. Esto explica, que en condiciones fisiológicas, la acción de la plasmina

se limite a la fibrina y no degrade el fibrinógeno y otros FC. La alfa<sub>2</sub>-macroglobulina también inhibe a la plasmina pero de forma mucho más lenta, por lo que en condiciones patológicas con una formación masiva de plasmina libre, se llegaría a agotar la alfa<sub>2</sub>-AP y dado que la alfa<sub>2</sub>-macroglobulina es más lenta, se produciría fibrinólisis sistémica y en consecuencia, cuadros hemorrágicos importantes.

La trombina generada por la activación de la coagulación no sólo es responsable de la formación de fibrina, sino que también es capaz de protegerla de su lisis, por sí sola o unida a la trombomodulina, mediante la activación del TAFI. Esta molécula bloquea la fibrinólisis mediada por la plasmina y precisa que ésta haya iniciado el proceso de lisis de fibrina.

En situación fisiológica, el sistema hemostático permanece en estado de equilibrio. En caso de disminución de la actividad de la coagulación o hiperfibrinólisis, se puede producir episodios hemorrágicos de repetición, conocido como diátesis hemorrágica. Por el contrario, en caso de excesiva activación de la coagulación o disminución de los mecanismos reguladores de la misma o del sistema fibrinolítico pueden aparecer episodios trombóticos, denominada diátesis trombótica.

Los métodos más frecuentemente empleados para el estudio de la coagulación y la fibrinólisis son:

- **Tiempo de tromboplastina parcial activado o tiempo de cefalina (TPTA):** tiempo obtenido al añadir a un plasma una sustancia cargada negativamente (sílice, caolín o ácido eláxico) que activa la fase de contacto, cefalina que aporta fosfolípidos y CaCl<sub>2</sub>. Es sensible a las deficiencias de los factores VIII, IX, X, XI, XII, precalicreína y quininógeno de alto peso molecular, alargándose también en presencia de heparina y de anticoagulantes tipo lupus.

- **Tiempo de protrombina (TP):** tiempo obtenido al añadir al plasma tromboplastina, un reactivo que aporta FT, calcio y fosfolípidos. Evalúa la VE y es sensible a los factores II, V, VII y X. Se utiliza para el control de anticoagulación de enfermos tratados con cumarínicos. Para el control de la anticoagulación, necesitamos que los resultados sean independientes del

reactivo que se utilice por lo que se expresan en INR (razón internacional normalizada) que es el cociente entre el tiempo de coagulación del paciente y el control elevado a un valor denominado ISI (índice de sensibilidad internacional) propio de cada tromboplastina, por lo que el resultado es el que se obtendría si se utilizara el estándar internacional de tromboplastina.

- **Tiempo de trombina (TT):** tiempo obtenido al añadir al plasma una concentración baja de trombina. Es muy sensible a la heparina y se alarga con niveles muy bajos de fibrinógeno o altos de PDF o de fibrina.

- **Fibrinógeno:** por el método de Von Clauss, cuando un plasma diluido se pone en presencia de un exceso de trombina, el tiempo de coagulación del plasma está en relación lineal con la concentración de fibrinógeno. Precisa de una curva de calibración con plasma con concentración de fibrinógeno conocida.

- Dosificación de los **factores II, V, VII y X:** Se mide el tiempo de coagulación en un sistema con todos los factores de coagulación en exceso menos el que queremos medir que sólo lo aporta el plasma del paciente. Se mezclan y se inicia la coagulación al añadir tromboplastina y calcio.

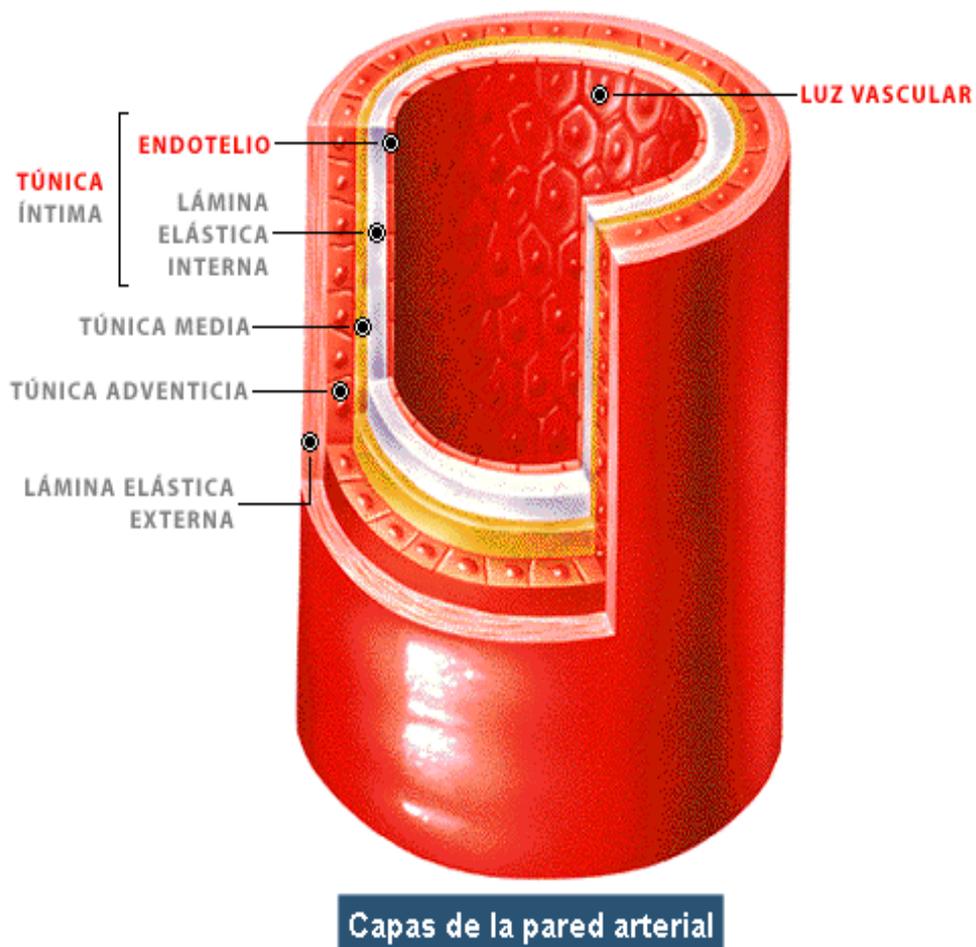
- Dosificación de los **factores VIII, IX, XI y XII:** misma base que el anterior pero se mide el tiempo de coagulación iniciado por la fase de contacto, en presencia de cefalina, que aporta fosfolípidos, de un activador del contacto y de calcio.

- También podemos medir el tiempo de reptilasa, el factor de von Willebrand (FvW), la dosificación del FXIII, detección de inhibidores (anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos, inhibidores contra los factores de la coagulación), antitrombina, proteína C, proteína S, resistencia a la proteína C activada (RPCA), mutación del FV Leiden y del gen de la protrombina (G20210A), TFPI, plasminógeno, alfa<sub>2</sub>-antiplasmina, tPA, uPA, PAI, TAFI, Dímeros D, PDF, tiempo de lisis de euglobulina (ELT), ...

## HEMOSTASIA Y EJERCICIO

### Estructura y función endotelial:

En adultos sanos sedentarios, el envejecimiento se asocia a la pérdida de la elasticidad de las arterias y de la función endotelial, la liberación del tPA y la disminución del número y función de células progenitoras endoteliales. Por el contrario aumenta la capa íntima y la vasoconstricción periférica.



**Figura 4.** Esquema de la estructura de la pared arterial. Imagen tomada de [fransaval.blogcindario.com](http://fransaval.blogcindario.com). Accedido el 30 de Noviembre de 2011.

Comparados con sujetos sedentarios, en los individuos que realizan deporte de forma habitual, se observa una disminución de estos cambios relacionados con la edad, en los que la reducción del estrés oxidativo podría ser la causa (SEALS et al, 2008).

Los efectos beneficiosos del entrenamiento sobre la función endotelial estarían producidos por la síntesis de mediadores moleculares, cambios neurohormonales y el equilibrio oxidantes/antioxidantes. Además también pueden producirse cambios en las vías moleculares que conectan la angiogénesis y los mecanismos antiinflamatorios crónicos, con la consecuente modificación de la función endotelial.

Todo esto dependerá de la intensidad del ejercicio realizado: un ejercicio intenso produce una activación del metabolismo oxidativo y del desarrollo de pro-oxidantes, mientras que sólo el ejercicio moderado promueve un estado antioxidante y preserva la función endotelial, previniendo así las enfermedades cardiovasculares (DI FRANCESCO MARINO et al, 2009).

#### Plaquetas:

La relación entre el ejercicio físico y la función plaquetaria es de gran interés ya que sabemos que la disfunción plaquetaria juega un papel importante en la enfermedad coronaria aguda, la angina inestable y el infarto.

Existen numerosos estudios sobre este tema y aunque los resultados son poco concluyentes dada la gran variabilidad de métodos de recogida de datos, parece claro que existe una fuerte asociación entre el ejercicio y la activación plaquetaria (DRYGAS et al, 1988; EL-SAYED et al, 2004; EL-SAYED et al, 2005).

Sin embargo, no está muy definida la relación de estos cambios con la intensidad del ejercicio, aunque se postula que a una intensidad del 80% del consumo máximo de oxígeno ( $VO_2max$ ) se observan aumentos de la reactividad plaquetaria, del recuento celular sanguíneo y del hematocrito, mientras que a intensidades por debajo del 60% del  $VO_2max$ , no se observan

cambios. Esto significaría que el ejercicio de alta intensidad puede provocar un estado de hiperreactividad plaquetaria e hiperviscosidad sanguínea que podrían incrementar los eventos cardiovasculares (IKARUGI et al, 2003).

Diversos trabajos desde hace más de 20 años (SCHMIDT y RASMUSSEN, 1984; WANG et al, 1994; EL-SAYED, 1996) hasta la actualidad (LIPPI et al, 2009) han puesto de manifiesto que este aumento del recuento plaquetario observado con el ejercicio podría estar justificado por la liberación de los depósitos fisiológicos de plaquetas que existen en la médula ósea, el bazo y los pulmones.

El problema está en la gran variabilidad de resultados según el trabajo que analicemos, que llegan a oscilar entre el 18 y el 80%.

Por tanto, y aunque no existe consenso sobre la influencia del ejercicio en el recuento plaquetario y su activación (EL-SAYED et al, 2000), sí parece aceptado que el número de plaquetas se eleva inmediatamente después del ejercicio (o al menos, en algunos tipos de ejercicio) y se mantiene así durante los 30 minutos posteriores (EL-SAYED et al, 2005; PEAT et al, 2008)

Por otra parte, la magnitud del aumento del recuento plaquetario con el ejercicio no es la única controversia que encontramos en la literatura ya que algunos autores encuentran una hipoagregabilidad en sujetos sanos tanto en el ejercicio submáximo (BUCZYNSKI et al, 1991) como en el extenuante (DAG et al, 1994) sin que se haya obtenido una explicación satisfactoria para esto.

Existen dos aspectos muy interesantes en la activación de plaquetas inducida por el ejercicio. El primero es que parece estar ligada al metabolismo anaeróbico, ya que se observa una mayor hiperagregabilidad en ejercicios por encima del umbral anaeróbico que en los ejercicios que no lo superan (WANG et al, 1994; CHICHARRO et al, 1994; GLEESON et al, 1995). El segundo consiste en la asociación del aumento de catecolaminas inducido por el ejercicio como mecanismo responsable de la agregación plaquetaria; de hecho, algunos autores han comunicado que el bloqueo beta selectivo produjo una inhibición de la agregación plaquetaria tras el ejercicio en pacientes con angina (WINTHER & REINE, 1990; EL-SAYED et al, 2005).

### Coagulación y fibrinólisis:

Uno de los aspectos más interesantes de los cambios hemostáticos que se producen debido al ejercicio físico es la alteración del equilibrio entre coagulación y fibrinólisis, siendo la intensidad de la actividad física y su duración, los factores más influyentes.

Existen estudios (WANG, 2006; ADAMS et al, 2009) que demuestran que el ejercicio físico ligero (por debajo del 50% del  $VO_2$ max) no aumenta la reactividad plaquetaria ni la coagulabilidad pero sí aumenta la fibrinólisis; el moderado (entre el 50 y el 75% del  $VO_2$ max), disminuye la reactividad plaquetaria, aumenta la fibrinólisis y no produce efectos sobre la coagulabilidad; y el ejercicio físico intenso (por encima del 75% del  $VO_2$ max) aumenta la reactividad plaquetaria y la coagulabilidad, así como la actividad fibrinolítica. Por lo tanto, parece ser que la actividad física moderada, es la mejor y más segura para prevenir y disminuir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares por sus beneficios antitrombóticos (EL-SAYED, 1996; HILBERG et al, 2002) aunque estos efectos vuelven a la normalidad tras un periodo sin entrenamiento (BUCZYNSKI et al, 1991).

Otros autores han comunicado que intensidades en torno al 68% del  $VO_2$ max producían incrementos en la formación de plasmina sin aumento de los marcadores de coagulación, mientras que intensidades en torno al 83% producían aumento de ambos (WEISS et al, 1998).

Hedge comprobó que en un ejercicio de 30 minutos al 70-75% del  $VO_2$ máx (HEGDE et al, 2001) el TPTA se redujo en 2 segundos y se mantuvo así hasta 1 hora tras la recuperación; el FVIII se elevó un 66% inmediatamente después de la carrera y se mantuvo todo el período de recuperación, el tPA y los DD aumentaron significativamente inmediatamente después de la carrera; sin embargo, el tPA fue volviendo a la normalidad durante la hora de recuperación. La conclusión sería que en este tipo de esfuerzo se produce un estado de hipercoagulabilidad e hiperfibrinólisis, pero durante la hora siguiente la actividad fibrinolítica disminuye mientras que la coagulación se mantiene más tiempo alterada y esto puede favorecer la formación de coágulos.

Sin embargo, recientemente Menzel y Hilberg, (2009) han encontrado resultados diferentes estudiando también las variaciones que se producen en un ejercicio aeróbico durante 60 minutos. En su experimento comparan un grupo de 24 jóvenes de 24 años con otro de 24 sujetos de 48 años y encuentran un incremento de los niveles de los factores II, VII, VIII, IX, XI y XII, así como en la actividad de protrombina (AP) y el tPA, similar en ambos grupos de edad. En sujetos sanos y pacientes con enfermedad cardiovascular se han comunicado también aumentos de la coagulación compensados por un aumento también de la fibrinólisis, estableciendo un equilibrio hemostático (WOMACK et al, 2003).

Van den Burg et al (1995) sometió a individuos sedentarios de entre 20 y 30 años a un ejercicio al 70% y al 100% del  $VO_2$ max. En ambas determinaciones aumentaron el tPA y el uPA, y se produjo una mejora de la actividad de los factores VII, VIII, IX, XII y el fibrinógeno, resultando un acortamiento de los tiempos de coagulación.

Hilberg et al, (2003) estudió la influencia de un ejercicio a una intensidad del 90% del umbral anaeróbico individual durante 60-120 minutos en 16 sujetos sanos no fumadores, observando que aumenta el potencial trombótico endógeno. Inmediatamente después, aumenta la fracción 1+2 de la protrombina (FP 1+2), el complejo trombina-antitrombina (TAT), el TTP intrínseco y extrínseco (TTPin y TTPex), el complejo plasmina-antiplasmina (PAP), el tPA y su actividad, los DD, y disminuye la actividad del PAI. Estos valores regresaron a la normalidad poco tiempo tras el ejercicio, mientras que el PAP y los DD se mantuvieron hasta las 2 horas después del ejercicio concluyendo que el ejercicio de larga duración, sólo implica pequeños incrementos en la formación de trombina, pero no altera el potencial trombótico endógeno; sin embargo, sí se produce un incremento de la fibrinólisis tras este tipo de ejercicio.

Drygas et al, (1988) comunicó (estudiando a 47 hombres entre 25 y 55 años) que un ejercicio aeróbico prolongado (60 minutos en cicloergómetro) llevaba a una fuerte activación del sistema fibrinolítico medida por el tiempo de

lisis de euglobulina (ELT) y un ligero aumento del número de plaquetas, pero no causó cambios en el factor plaquetario 4 (PF 4) ni en el TP. Sin embargo, la realización de series repetidas de ejercicio máximo con producción de acidosis (pH=7,22; BE=-13,3) provocó un aumento significativo en el recuento de plaquetas y en la liberación de PF 4. Estos cambios se acompañaron de una fuerte intensificación de la actividad fibrinolítica manifestada por una reducción del ELT y un aumento de la fibrina y de los PDF.

Durante un ejercicio de larga duración, como el maratón, también se han realizado trabajos que nuevamente aportan información algo diferente. Así, Schmidt y Rasmussen, (1984) describen tras la carrera una activación de la coagulación (aumento de la formación de trombina) pero de menor intensidad que el aumento de la fibrinólisis, mientras que Watts, (1991), encontró un aumento del número de plaquetas y del FVIII pero no del consumo de trombina, junto con una reducción de la agregación plaquetaria y un aumento de la fibrinólisis, lo que sugiere un estado de hipocoagulabilidad durante la carrera.

Ribeiro et al (2007) quiso comprobar los efectos del ejercicio exhaustivo y la duración de los mismos en 10 adolescentes sedentarios, recogiendo muestras antes, al finalizar y 1 y 24 horas tras el ejercicio. Inmediatamente tras el esfuerzo, el recuento de plaquetas, TPTA, FVIII, FvW y tPA fueron significativamente más elevados en contraste con el PAI-1, que disminuyó significativamente hasta 1h después. El FVIII y las plaquetas se mantuvieron elevadas 1 y 24h después del ejercicio, respectivamente. Sólo los parámetros de FVIII y PAI-1 no regresaron a los valores iniciales durante la primera hora después del ejercicio físico.

En otro estudio (HILBERG et al, 2003) se pretendió demostrar que el ejercicio intenso puede desencadenar eventos cardiovasculares. Sometieron a 15 sujetos sanos a tres tandas de ejercicio máximo en cicloergómetro de 15, 45 y 90 segundos de duración. Tomaron muestras de sangre a los 30 minutos de descanso, antes y después del ejercicio, y tras 15 minutos y 1 hora de la finalización del mismo. Inmediatamente después de cada test, sólo FP 1+2 (15 y 90 seg) y el TTPin (45 y 90 seg) mostraron un incremento moderado, TAT sin

cambios, pero aumentó claramente el PAP y el tPA (15 seg), continuando así durante los 15 minutos posteriores al ejercicio; DD y PAI-1 no se modificaron. Según estos datos, concluyeron que el ejercicio intenso de corta duración no aumenta de forma relevante la coagulación, pero sí activa la fibrinólisis y este efecto depende directamente de la duración del esfuerzo manteniéndose así hasta 15 minutos después.

Por otra parte, el tipo de ergómetro utilizado en las pruebas no parece influir en los cambios observados sobre la hemostasia (CERNECA et al, 1999).

En cuanto a otros factores que pueden influir en este tipo de respuestas, se han realizado estudios sobre la influencia del hábito tabáquico en el ejercicio no encontrando diferencias significativas sobre la fibrinólisis entre los fumadores y no fumadores (TELLO-MONTOLIU et al, 2006). Tampoco está claro que la hora del día altere el riesgo de eventos cardíacos que ocurren durante la actividad física espontánea realizada por personas sanas o con factores de riesgo de enfermedades cardiovascular (ATKINSON et al, 2006).

Sobre el ejercicio anaeróbico hay menos información. Gunga et al (2005) sometieron a 15 hombres a un test de Wingate de 30 segundos, tomando muestras antes, durante y después del ejercicio, encontrando que tanto los marcadores de la coagulación como los del sistema fibrinolítico se incrementaron.

Por otra parte, sería interesante conocer las posibles relaciones (si las hubiera) de estos cambios con los episodios de muerte súbita en deportistas. En un estudio prospectivo en EEUU se intentó esclarecer las causas de 122 muertes súbitas durante un ejercicio exhaustivo. El riesgo relativo de sufrir una muerte súbita durante y en los 30 minutos tras un ejercicio exhaustivo fue del 16.9 %. Se llegó a la conclusión que en el sujeto que practica ejercicio intenso de forma habitual, se reduce el riesgo de sufrir una muerte súbita durante el mismo (ALBERT et al, 2000). No podemos olvidar que al finalizar el ejercicio no todos los parámetros vuelven a la normalidad al mismo tiempo, por lo que esto puede provocar una alteración de la hemostasia que eleve el riesgo de accidentes cardiovasculares (LIN et al, 1999).

Si bien durante el ejercicio agudo hay un aumento de la coagulación y la fibrinólisis que alcanza un equilibrio, en pacientes con coronariopatías este equilibrio parece romperse en favor de la coagulación tras la recuperación (ACIL et al, 2007).

Womack et al, (2006) comparó las respuestas de los parámetros fibrinolíticos dependiendo del umbral láctico (UL), sometiendo a 15 hombres a un ejercicio en cicloergómetro por encima y por debajo del mismo y midiendo el tPA y el PAI-1. El tPA plasmático aumentó tanto por encima como por debajo del UL, sin embargo su actividad aumentó significativamente por encima del UL, pero no en el ejercicio por debajo del UL. Durante la recuperación, el tPA fue mayor en el ejercicio por encima del UL. La actividad del PAI-1 disminuyó en ambos grupos pre y post-ejercicio, y en la recuperación fue significativamente más bajo en el ejercicio por debajo del UL. Concluyeron que el ejercicio por encima del UL provoca respuestas fibrinolíticas mayores que por debajo del umbral del mismo.

La influencia de la edad y el estado de entrenamiento juegan un papel principal en los cambios observados en el sistema hemostático en numerosos estudios y son las alteraciones en los factores de la coagulación y su influencia en los tiempos indicativos de la misma, donde más variaciones se han encontrado.

Van den Burg et al, (2000) quiso comprobar los efectos de 12 semanas de entrenamiento en tres categorías de edad: de los 20 a los 30, de los 35 a los 45 y de los 50 a los 60 años. No se observó ningún efecto en TAT, PAP ni en los DD. Sí hubo cambios sobre el FVIII/FvW y tPA/uPA, más intenso en jóvenes, mientras que el aumento en la formación de trombina es más pronunciado en mayores. Globalmente, el entrenamiento mejoró la respuesta de la coagulación y el potencial fibrinolítico en todos los grupos de edad.

Según la información disponible parece que la práctica de ejercicio aumenta de forma transitoria la coagulación, aumentando el FVIII que es directamente proporcional a la intensidad del ejercicio y se mantiene tras finalizar el mismo (ARAI et al, 1990; HANSEN et al, 1990; EL-SAYED, 1996;

EL-SAYED et al, 1996; WANG, 2006). El ejercicio físico provoca un estado de hipercoagulabilidad por el aumento de la producción de trombina, hiperreactividad plaquetaria e incremento de la actividad de los factores de coagulación (especialmente el FVIII y el FvW). Sin embargo estos cambios que se producen durante y tras el ejercicio, son reversibles y a largo plazo le confieren al sujeto deportista una cierta protección frente a los fenómenos trombóticos comparados con la población sedentaria (WANNAMETHEE et al, 2002; IKARUGI et al, 2003).

En el ejercicio de alta intensidad y corta duración, disminuye el TPTA y aumenta el FVIII de forma directamente proporcional a la intensidad del ejercicio y al grado de entrenamiento (WATTS, 1991; EL-SAYED et al, 2004). Tanto estos cambios como los de la fibrinólisis (aumento del tPA y uPA) son similares con independencia de la edad (VAN DEN BURG et al, 1995), aunque con el envejecimiento, los niveles de los factores de la coagulación (especialmente el FIX, la actividad del FXIII y el fibrinógeno) aumentan en los sujetos sedentarios. Con el entrenamiento, estos niveles, excepto el FIX y la AP, disminuyen, aunque estos efectos desaparecen con el desentrenamiento y en algunos casos aumentan con respecto a las cifras del pre-entrenamiento (SUGAWARA et al, 2008).

También se ha observado un aumento significativo del TAT tras carreras de larga distancia (BARTSCH et al, 1990; PRISCO et al, 1998) y tras una prueba de esfuerzo máxima incremental en cicloergómetro (DUFAUX et al, 1991). La elevación plasmática de los FP 1+2, y el aumento del FVIII se asocia con un estado de hipercoagulabilidad, aumentando el riesgo de eventos trombóticos (HANSEN et al, 1990; BOUNAMEAUX et al, 1992; HERREN et al, 1992; PRISCO et al, 1993; BARTSCH et al, 1995; LOCKARD et al, 2007; SUGAWARA et al, 2008).

Los efectos sobre el FVIII tienen una correlación positiva con la intensidad del ejercicio (ANDREW et al, 1986; EL-SAYED et al, 1996) y con el volumen de trabajo. Sin embargo, no se conoce muy bien el mecanismo por el cual el ejercicio aumenta el FVIII (EL-SAYED, 1993), aunque parece ser que el

estímulo responsable de este aumento está mediado por receptores beta-adrenérgicos ya que el bloqueo beta inhibe este aumento (COHEN et al, 1968). Los niveles del FVIII parecen disminuir tras el ejercicio (GHIU et al, 2004).

Respecto a los tiempos de coagulación, parece que sufren un acortamiento a cualquier intensidad de ejercicio (RIBEIRO et al, 2007).

Tras un ejercicio extenuante se reduce el tiempo de coagulación y el TPTA (DUFAUX et al, 1991; BOUNAMEAUX et al, 1992; HANDA et al, 1992; VAN DEN BURG et al, 1995; HILBERG et al, 2003; SMITH, 2003; WANG, 2006; TELLO-MONTOLIU et al, 2006; ATKINSON et al, 2006) aumentando la actividad de los factores de la coagulación y de los PDF (SMITH, 2003).

Sin embargo, no están claros los efectos del ejercicio sobre el TT y el TP. Unos autores refieren un acortamiento (FERGUSON et al, 1987; ATKINSON et al, 2006) y otros no encuentran cambios tras el ejercicio (ROCKER et al, 1990; MOIZ et al, 1993). En cualquier caso, estos efectos parecen tener una duración entre 1 y 24 horas tras el ejercicio (FERGUSON et al, 1987). Algunos autores no encuentran modificaciones del TPTA con el ejercicio (EL-SAYED et al, 1996).

Existen datos epidemiológicos que sugieren que una fibrinólisis deficiente es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular.

Con el ejercicio aumenta la actividad fibrinolítica y estos aumentos son dependientes de la intensidad, no siendo aparentes hasta que la frecuencia cardiaca alcanza al menos el 50% del máximo, siendo entre el 70 y el 90% de la máxima carga de trabajo donde se obtienen los mayores incrementos (hasta el 250% del valor basal). Es un efecto transitorio pero no hay acuerdo sobre su duración que oscila entre los 45 min y las 24 horas (EL-SAYED, 1996; SEALS et al, 2008; ADAMS et al, 2009).

Los estudios que investigan los efectos del ejercicio agudo sobre la concentración plasmática de fibrinógeno aportan conclusiones contradictorias. Unos autores no encuentran modificaciones significativas (DUFAUX et al, 1991;

DE PAZ et al, 1992; LOON et al, 1992; RANKINEN et al, 1995; ATKINSON et al, 2006), otros comunican aumentos significativos (SUZUKI et al, 1992; JOOTAR et al, 1992; LIPPI y MAFFULLI, 2009) y otros encuentran descensos significativos (VAN DEN BURG et al, 1995; SUGAWARA et al, 2008). Para El-Sayed (EL-SAYED, 1996) estas discrepancias se deben, entre otros factores, a las diferencias en los protocolos de esfuerzo y el nivel de entrenamiento.

Parece que el ejercicio mejora la fibrinólisis por el incremento del tPA (liberado por células endoteliales) y el descenso del PAI-1 (EL-SAYED, 1996; ALBERT et al, 2000; VAN DEN BURG et al, 2000; WANG, 2006; WOMACK et al, 2006), incluso algunos autores sugieren que una sola sesión de ejercicio aeróbico puede mejorar los perfiles de la fibrinólisis en pacientes con accidente cerebrovascular crónico, provocando aumentos significativos del tPA y una reducción de PAI-1 que persisten durante al menos 1 hora después de la interrupción del ejercicio (IVEY et al, 2003).

Otros estudios encontraron cambios en el tPA de hasta 4 veces los valores normales con ejercicios de alta intensidad y corta duración, manteniéndose elevados (HILBERG et al, 2003). Sin embargo, el pico de tPA no coincide en tiempo ni magnitud en respuesta al ejercicio máximo (VAN DEN BURG et al, 1994).

Por otra parte, no está claro si el mecanismo de liberación del tPA tiene algo que ver con el predominio adrenérgico. Por una parte, el bloqueo beta con propanolol disminuye en parte la respuesta fibrinolítica al ejercicio intenso (EL-SAYED, 1992) pero por otra, este mecanismo no parece creíble ya que durante el ejercicio, el aumento de tPA se produce antes de que incremente la concentración de adrenalina, por lo que se ha sugerido algún otro mecanismo como la vasopresina (EL-SAYED, 1990).

También se ha analizado el polimorfismo genético 4G/5G del PAI-1, que podría afectar a los niveles en circulación del PAI-1, ya que los individuos homocigóticos 4G parecen responder más favorablemente a la mejora de la fibrinólisis con el ejercicio regular y controlar los niveles elevados de PAI-1 que presentan estos individuos (VÄISÄNEN et al, 1999). En estos trabajos el grupo

de sujetos está formado por sedentarios de edad avanzada, por lo que desconocemos si esta situación se mantendría en deportistas o si el entrenamiento físico induce algún tipo de modulación sobre la expresión de estos polimorfismos. Este es el caso de las variaciones encontradas en la secuencia 455 del promotor del gen del fibrinógeno A/G, según las cuales, los portadores del alelo A (20% de la población) poseen niveles de fibrinógeno un 7-10% más altos que aquellos con el genotipo G/G. Sin embargo, la magnitud de estos efectos es modulada por varios factores ambientales entre los que se encuentra el ejercicio físico (HUMPHRIES et al, 1997). También se ha estudiado el polimorfismo genético del tPA y su relación con el ejercicio (KULAPUTANA et al, 2006).

El fibrinopéptido A también puede ser un buen marcador de hipercoagulabilidad in vivo. Durante el ejercicio los resultados son contradictorios; unos estudios encuentran aumentos significativos con el ejercicio extenuante (BOUNAMEAUX et al, 1992; HERREN et al, 1992) mientras que otros no encuentran cambios (DUFAUX et al, 1991; VAN DEN BURG et al, 1995). Parece que estas discrepancias se deben a las diferencias en los protocolos de esfuerzo y el nivel de entrenamiento (EL-SAYED, 1996).

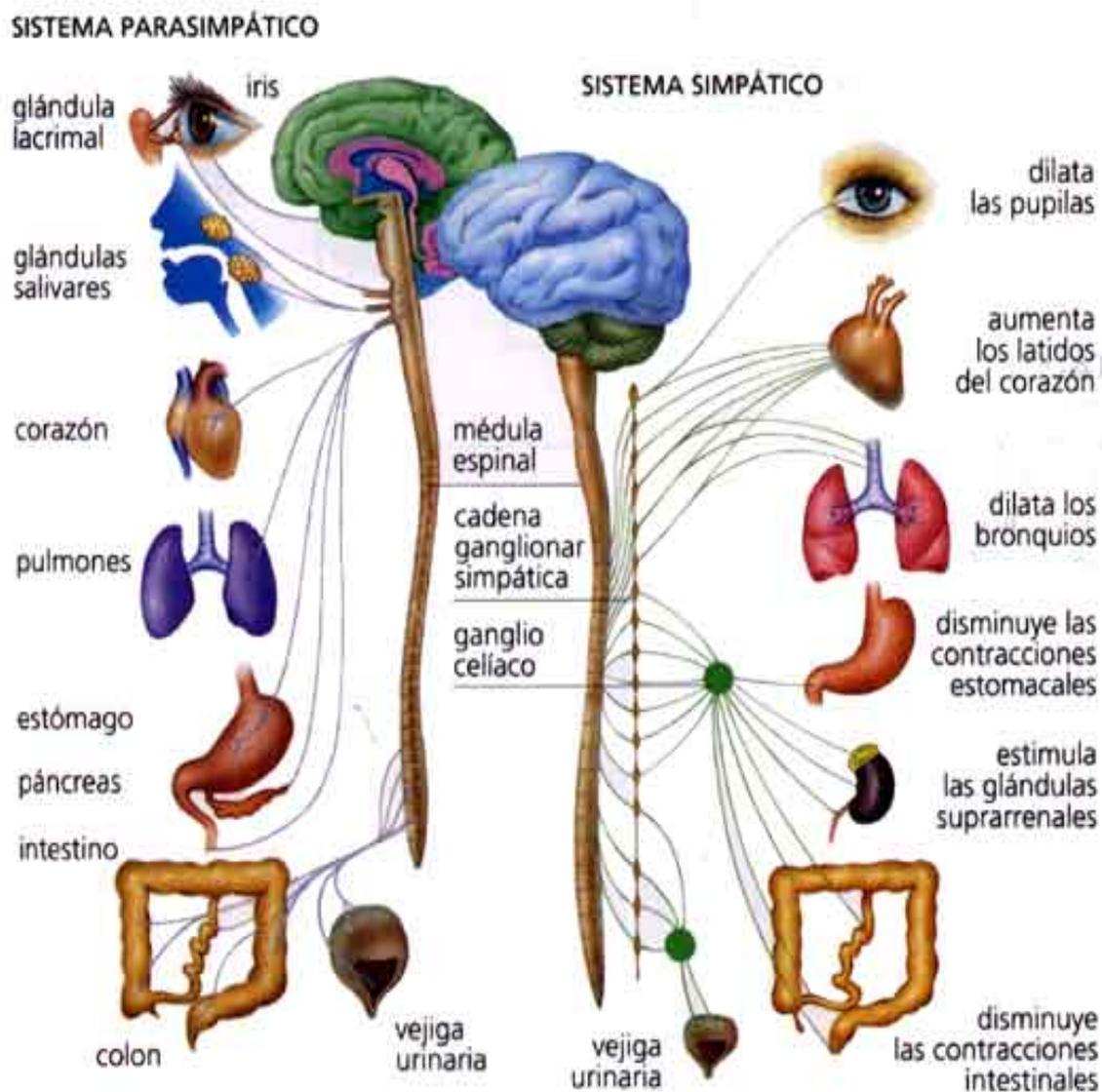
## **SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**

El sistema nervioso autónomo (SNA) consiste en un complejo entramado de fibras nerviosas y ganglios que llegan a todos los órganos que funcionan de forma independiente de la voluntad. El SNA regula la actividad de los músculos lisos, del corazón y de algunas glándulas, distinguiéndose dos tipos de fibras: las viscerosensitivas (aférentes) y las visceromotoras y secretoras (eferentes).

La función del SNA es regular la función de estos órganos, según las variaciones ambientales. Para ello, dispone de dos mecanismos antagónicos, el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático.

El sistema nervioso simpático (SNS) es estimulado por el ejercicio físico ocasionando, entre otros efectos, un aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, dilatación de las pupilas, aumento de la transpiración y erizamiento de los cabellos. Al mismo tiempo, se reduce la actividad peristáltica y la secreción de las glándulas intestinales. Es el responsable del aumento de la actividad en general del organismo en condiciones de estrés.

Por su parte, el sistema nervioso parasimpático (SNPS), cuando predomina, reduce la respiración y el ritmo cardíaco, estimula el sistema gastrointestinal, la producción de orina y es el responsable de la regeneración corporal que tiene lugar durante el sueño.



**Figura 5.** Sistema nervioso autónomo y sus principales niveles de actuación. Imagen tomada de grupos.emagister.com. Accedido el 5 de Noviembre de 2011.

Tradicionalmente, para comprobar las variaciones que se producen en el SNA con el ejercicio, se ha utilizado la frecuencia cardiaca. Actualmente, la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) está adquiriendo mayor protagonismo.

## VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

La VFC es la variación que ocurre en el intervalo de tiempo entre dos ondas R (intervalo RR): si existe un predominio simpático, disminuye la VFC y si hay un predominio parasimpático, aumenta la VFC. Esta información es relevante en el campo de la salud pues el balance del control autónomo suele estar asociado al riesgo cardiovascular (MOLGAARD et al, 1991; ODEMUYIWA et al, 1991; TSUJI et al, 1996).

Los métodos de análisis de la VFC se clasifican en los siguientes grupos:

- Dominio del tiempo:

Los métodos del dominio del tiempo se basan en diferentes parámetros estadísticos obtenidos de la serie de tiempo entre intervalos RR. Las medidas más utilizadas son (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996):

- El promedio de la duración de todos los intervalos RR.
- La desviación estándar de los intervalos RR (SDRR o SDNN).
- La desviación estándar de los promedios de los intervalos RR calculados sobre periodos cortos de 5 minutos (SDARR ó SDANN).
- El promedio de las desviaciones estándar de los intervalos RR calculados sobre periodos cortos de 5 minutos (Índice SDRR ó SDNN).
- La raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos (RMSSD).
- El número de pares de intervalos RR adyacentes que difieren entre sí más de 50 ms dividido por el número total de intervalos RR y expresado en porcentaje (pRR50 o pNN50).

- Dominio de la frecuencia:

Utilizando métodos matemáticos, como la Transformada Rápida de Fourier, se pueden descomponer las oscilaciones de la frecuencia cardíaca en los distintos componentes periódicos que la forman, cuantificando la magnitud de cada una de las frecuencias constituyentes. De esta forma, el espectro de la señal se puede dividir en:

- Alta frecuencia (HF): entre 0.15 y 0.40 Hz,
- Baja frecuencia (LF): entre 0.04 y 0.15 Hz y
- Muy baja frecuencia (VLF): entre 0.003 y 0.04 Hz

Está bastante aceptado que la actividad vagal, reflejada por el ritmo sinusal respiratorio, es el mayor contribuyente del componente HF (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996). Sin embargo, hay controversia en cuanto al componente LF; unos autores (MALLIANI et al, 1991) consideran que el componente LF solo refleja la modulación simpática, otros (AKSELROD et al, 1981) consideran que refleja tanto la actividad simpática como parasimpática, e incluso otros (ECKBERG, 1997; HOULE y BILLMAN, 1999; POBER et al, 2004) demostraron que tiene mayor componente parasimpático.

La relación LF/HF reflejaría el balance global simpático-vagal (PAGANI et al, 1986; STRANO et al, 1998).

- Métodos no lineales:

Son métodos que derivan de la teoría del Caos Determinista y de la aplicación de los estudios sobre sistemas dinámicos no lineales.

En realidad se trata de métodos de una alta complejidad matemática, pero hay una aproximación que, por su sencillez, es la más utilizada y aunque estrictamente hablando no es un método no lineal, la mayoría de los autores lo incluyen en este grupo.

Se trata del gráfico de dispersión de Poincaré, (WOO ET AL, 1992) en el que los intervalos RR consecutivos se trasladan a un diagrama de dispersión de dos dimensiones en la cual cada punto de la serie RR es representado frente al valor anterior. Esta gráfica muestra de forma visual las variaciones que se produjeron en la serie de tiempos RR y en ella los datos tienden a ajustarse a una elipse.

Este diagrama permite cuantificar la actividad autónoma sobre el corazón ya que la medida del eje transversal de la elipse (SD1) es proporcional a la actividad parasimpática, mientras que la del eje longitudinal (SD2) es inversamente proporcional a la actividad simpática (KAMEN et al, 1996; TULPPO et al, 1996; TOICHI et al, 1997). Así mismo, la relación entre ambos ejes (SD2/SD1) refleja el balance simpático-vagal.

## **VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y EJERCICIO**

Es abundante la literatura que analiza los cambios de comportamiento de la VFC con el ejercicio. Sin embargo, las conclusiones no son claras e incluso a veces, contradictoria (PERINI et al, 2002; COTTIN et al, 2004; DE LA CRUZ et al, 2008; GARRIDO et al, 2009; DE LA CRUZ y NARANJO, 2010). Creemos que ello se debe a las tan diferentes condiciones experimentales de cada uno de los estudios, especialmente en relación al nivel de entrenamiento y tipo de ejercicio.

Centrándonos en los cambios agudos en el SNA que el esfuerzo físico intenso puede ocasionar, Parekh et al (2005) analizaron la influencia del control autónomo sobre la VFC en dos intensidades distintas de ejercicio, al 50% y al 80% del  $VO_2$ max, observando que el ejercicio de alta intensidad (80%) provoca mayores cambios en el balance autónomo en la toma post-ejercicio de la VFC al obtener valores mayores del índice espectral de baja frecuencia (LF).

Cottin et al (2004) observaron cómo durante un ejercicio intenso (por encima del segundo umbral ventilatorio) prevalece el componente de alta frecuencia (HF) sobre el de baja frecuencia (LF), hecho que no se debe a la regulación del sistema nervioso autónomo sino a la frecuencia respiratoria. Como consecuencia, durante este tipo de ejercicio, el control autónomo del corazón es menos efectivo que durante el ejercicio moderado.

En relación al tiempo de recuperación necesario de la VFC tras un esfuerzo físico agudo, Pober et al (2004) estudiaron los efectos de un ejercicio submáximo sobre el comportamiento de la VFC durante las 22 horas posteriores al mismo. Para ello, realizaron un análisis de la VFC mediante el espectro de frecuencia (HF, LF e índice total) y el dominio de tiempo (media NN, SDNN, rMDNN y pNN50) a la 1, 3, 6 y 22 horas de la prueba. Este estudio demostró que los cambios provocados sobre el balance autónomo por un esfuerzo físico agudo hacia un predominio de la actividad parasimpática, se mantienen al menos hasta las 22 horas tras dicho ejercicio.

Sin embargo, otros autores (ARAI et al, 1989; FURLAN et al, 1993), observaron cambios en la VFC tras un ejercicio máximo agudo, debido al aumento del componente LF y por tanto, un predominio simpático, que perdura hasta 24 horas tras el esfuerzo (FURLAN et al, 1993).

Puede ser que haya diferencias entre un ejercicio agudo máximo y submáximo. En el caso del comportamiento de la HRV ante un ejercicio agudo en pacientes, Dewey et al (2007) demostraron que una alta HF, baja LF y bajo índice LF/HF en el periodo de recuperación tras un esfuerzo agudo en pacientes cardiopatas, estaba asociado a un importante riesgo de mortalidad, hecho posteriormente corroborado en pacientes diabéticos tipo I (SARABIA, 2009).

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Tras la información analizada hay algunos aspectos que podemos aceptar respecto a los mecanismos de la hemostasia en relación con el ejercicio, pero hay otros que todavía requieren ser aclarados. Entre ellos destaca la escasa información respecto al entrenamiento deportivo de alta competición y el hecho de que los trabajos se refieren mayoritariamente a población sedentaria que sigue algún programa de acondicionamiento o a pacientes que siguen un programa de actividad física.

Los estudios que investigan los efectos del ejercicio agudo sobre la concentración plasmática de fibrinógeno aportan conclusiones contradictorias y hay muy pocos trabajos controlando el tipo de ejercicio, su intensidad y duración, por lo que la relación entre intensidad de ejercicio y los fenómenos de activación de la coagulación y la fibrinólisis es aún contradictoria. Por otra parte, los aumentos de la actividad fibrinolítica son dependientes de la intensidad pero no hay acuerdo sobre su duración.

En muchas actividades deportivas los ejercicios realizados no solo son de intensidades altas, sino que con frecuencia son repetitivos a lo largo de un periodo amplio de tiempo y en esta situación no han sido estudiados los cambios producidos sobre los mecanismos de la hemostasia. Es casi nula la información referente a deportistas bien entrenados, en ejercicios de alta intensidad y en condiciones de sollicitación similares a las competitivas. Tampoco hay acuerdo en la literatura acerca de la duración de dichos cambios tras un ejercicio extenuante.

Por otra parte, no hay acuerdo respecto a la relación entre los cambios observados en la coagulación en deportistas y la magnitud de la estimulación simpática que supone el ejercicio. La VFC es una herramienta no invasiva ampliamente utilizada en la clínica para valorar la situación del SNA.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Este trabajo se plantea partiendo de las siguientes hipótesis:

1. En deportistas entrenados, la realización de ejercicios físicos intensos repetidos en el tiempo, con periodos cortos de recuperación, debe inducir cambios en la coagulación relacionados con el carácter acumulativo de las cargas de trabajo.
2. La VFC es una herramienta útil para valorar la relación entre sistema nervioso simpático y parasimpático, por lo que la magnitud de los cambios en la coagulación debe ser proporcional al estímulo simpático detectado en la VFC.

## **OBJETIVOS**

Los objetivos de este trabajo son:

1. Valorar los cambios inducidos en parámetros de la coagulación por la realización de ejercicios físicos intensos repetidos en el tiempo en deportistas entrenados.
2. Analizar la duración en el tiempo de los cambios observados.
3. Establecer la posible relación existente entre la magnitud de los cambios y la relación entre simpático y parasimpático valorada mediante el análisis de la VFC.

# **METODOLOGÍA**

Hemos estudiado a once atletas masculinos en activo, sanos, todos ellos corredores de fondo y ultrafondo de entre 24 y 42 años, con una edad media de  $34 \pm 6$  años, un peso de  $68.93 \pm 6,09$  kg y una talla de  $176,95 \pm 4,70$  cm. Todos ellos acumulaban más de 5 años de entrenamiento intenso y compitiendo anualmente en, al menos, tres carreras de más de 40 km de recorrido.

Antes de iniciar el experimento se les explicó el proyecto a seguir, la finalidad del estudio y sus posibles riesgos, tras lo cual, todos los sujetos del estudio firmaron un consentimiento de acuerdo con la declaración de Helsinki (2008) tras ser informados en detalle sobre la investigación a realizar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Andaluz de Medicina del Deporte.

Para comenzar fueron sometidos a un examen médico preliminar en el Centro Andaluz de Medicina del Deporte con el fin de descartar posibles patologías que impidieran la participación del sujeto en el estudio. Una vez superado el mismo, se les citó a cada uno de ellos en dos jornadas distintas en las que se llevaron a cabo las siguientes pruebas.

El primer día realizaron una prueba de esfuerzo máxima en un tapiz rodante HP Cosmos LE300C de la casa Sports & Medical (Nussdorf-Traunstein, Alemania) con un protocolo de incremento progresivo de velocidad (1 km/h cada min) hasta el agotamiento, con monitorización de electrocardiograma y de la ventilación con recogida de gases utilizando para ello un analizador de gases Breezesuite CPX de MedGraphics (St Paul, Minnesota, USA) previamente calibrado. Determinamos el  $VO_2$ max, la velocidad aeróbica máxima (VAM) de cada individuo y los umbrales ventilatorios según el modelo trifásico de Skinner y McLellan (1980) utilizando el método de los equivalentes ventilatorios.



El segundo día, a su llegada al laboratorio, a cada sujeto le fue canalizada una vena del antebrazo utilizando un catéter intravenoso Abocath® de la casa Becton Dickinson (Madrid, España) del número 22 al que se añadió una llave de tres vías.



Previo calentamiento de 8 minutos de duración, cada sujeto realizó tres pruebas de tiempo límite ("time to exhaustion") a intensidad de velocidad aeróbica máxima hasta la extenuación con 15 minutos de recuperación entre ellas.

Antes del inicio de la primera prueba de tiempo límite y tras la finalización de la misma, se extrajeron muestras de sangre a partir del catéter colocado en el antebrazo.

Tras la última prueba de tiempo límite las muestras se tomaron a los 30, 60 y 90 minutos de recuperación, controlándose la hidratación de cada deportista durante toda la sesión a razón de 200 cc de agua cada 15 minutos.

En cada extracción se separaron dos capilares de 10  $\mu$ l para la determinación de los niveles sanguíneos de creatin kinasa (CK) con un analizador de parámetros bioquímicos Reflotron® de la casa Roche (Mannheim, Alemania) y de lactato sérico con un minifotómetro Dr Lange® de la casa Byomedic System (Berlin, Alemania).



Además se recogieron 2 muestras: un tubo de 5 cc con EDTA para hemograma y un tubo de 10 cc con citrato para los parámetros de la coagulación.

En total se recogieron 14 muestras sanguíneas de cada sujeto, que fueron enviadas diariamente a un laboratorio concertado al finalizar la sesión de trabajo. En las muestras obtenidas se determinó un hemograma completo (con especial atención al recuento plaquetario), fibrinógeno, factor VIII y tiempos de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada - TPTA y tiempo de protrombina - TP).



Todos los valores de las diferentes variables sanguíneas fueron incorporados a una hoja de cálculo Excel 2007 para su clasificación y análisis. Posteriormente los datos fueron exportados al programa SPSS para Windows Versión 15.0 para su análisis estadístico.

Durante las pruebas y la recuperación, se controló la señal del ritmo cardiaco latido a latido mediante un monitor FirstBeat Bodyguard® (Jyväskylä, Finlandia). Previamente, a cada sujeto se le realizó un registro en reposo de 15 minutos de duración, en posición de decúbito supino en una camilla.

Los datos de la serie de tiempo fueron volcados al ordenador a través de un puerto USB utilizando el software Firstbeat ATHLETE 1.X para su análisis en los dominios de tiempo y de frecuencia y para la elaboración del gráfico de dispersión de Poincaré y posteriormente fueron exportados al programa SPSS para Windows Versión 15.0 para su análisis estadístico.



Con los datos de VFC se realizó un estudio descriptivo, dividido en dos partes: por un lado, un análisis lineal basado en el dominio de tiempo y de frecuencia; y por otro lado, un análisis no lineal a través del gráfico de dispersión de Poincaré. Referente al análisis lineal y siguiendo las recomendaciones de la Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, se calcularon los siguientes parámetros estadísticos: el promedio de la duración de todos los

intervalos RR; SDNN, pNN50, LF y HF. Para el análisis no lineal se utilizó el gráfico de dispersión de Poincaré, calculando SD1 (eje transversal), SD2 (eje longitudinal) y el índice SD2/SD1.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de todas las variables estableciendo su media y su desviación estándar.

Para el estudio comparativo de las diferentes variables y situaciones se tomó como hipótesis nula (H0) la igualdad entre las distribuciones, procediéndose para el contraste de hipótesis de la siguiente manera:

- En primer lugar se realizó el test de Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de las distribuciones dado que el número de sujetos era menor de 50.
- Una vez comprobado que la distribución de las muestras era normal, se procedió a comprobar la igualdad de las varianzas mediante el test de Levene, ya que el número de distribuciones es mayor de 2.
- Tras el test de Levene se optó por realizar un análisis de varianza de una vía (ANOVA) para k muestras independientes.
- Como prueba post-hoc de comparaciones múltiples se utilizó el test de Bonferroni.

En todos los casos, se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

# **RESULTADOS**

En la Tabla 1 figuran la media y desviación estándar de las características de los sujetos que participaron en el estudio: edad medida en años, peso en kilogramos, altura en centímetros y velocidad aeróbica máxima (VAM) en kilómetros por hora.

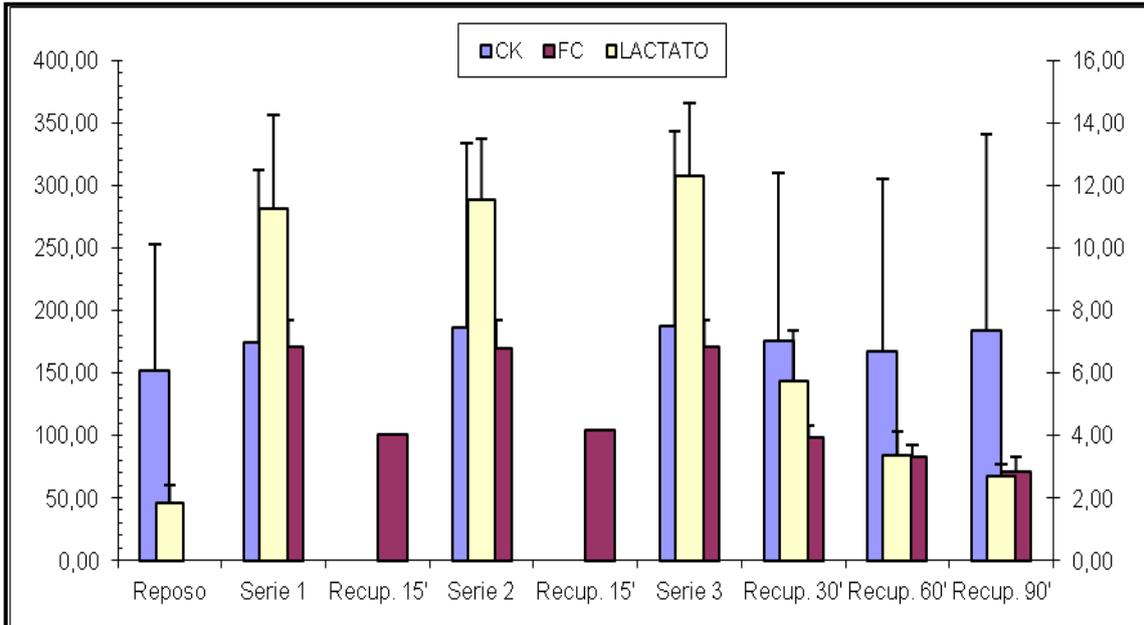
<b>TABLA 1</b>		
	<b>MEDIA</b>	<b>DE</b>
<b>EDAD (años)</b>	34,27	6,17
<b>PESO (kg)</b>	68,93	6,09
<b>ALTURA (cm)</b>	176,95	4,70
<b>VAM (km/h)</b>	17,91	1,07

En la Tabla 2 están expuestos los resultados (media y desviación estándar) recogidos en las distintas fases del experimento (reposo, las tres series de ejercicios de tiempo límite “time to exhaustion” y las tres recuperaciones correspondientes a los 30, 60 y 90 minutos posteriores al ejercicio). Dichos resultados corresponden al tiempo en segundos del test de tiempo límite o “time to exhasution” (TTE), valores de Creatin Kinasa (CK) en unidades internacionales por litro y Lactato en milimoles por litro, así como la frecuencia cardiaca (FC) registrada de los sujetos en latidos por minuto.

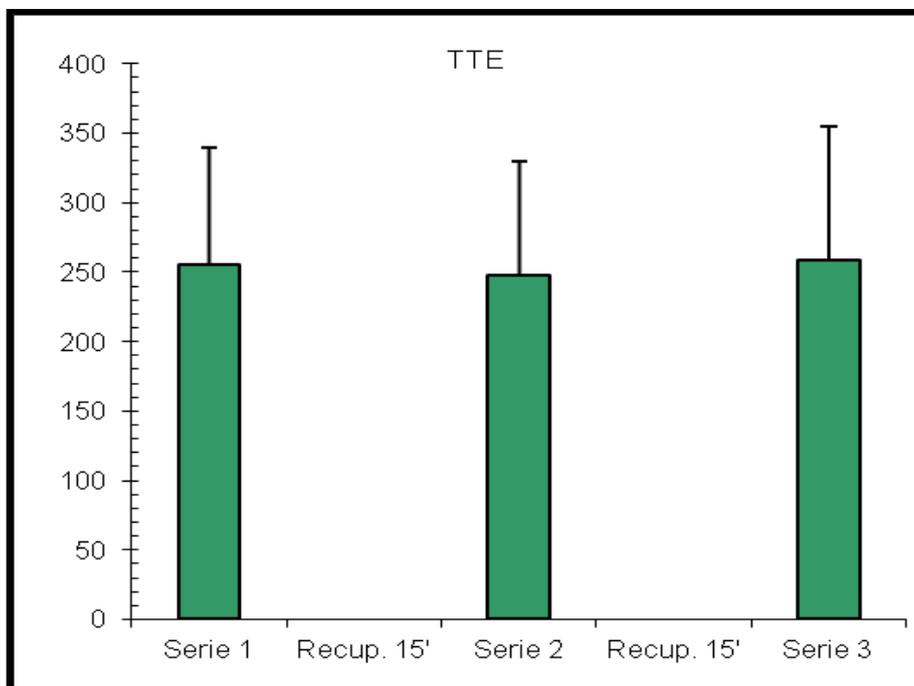
**TABLA 2**

	TTE (seg)		CK (UI/l)		Lactato (mmol/l)		FC (min-1)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Reposo			151,44	101,45	1,83	0,58		
<b>Serie 1</b>	<b>255</b>	<b>84</b>	<b>174,64</b>	<b>137,30</b>	<b>11,24</b>	<b>3,02</b>	<b>171</b>	<b>21</b>
<b>Serie 2</b>	<b>248</b>	<b>82</b>	<b>185,65</b>	<b>147,50</b>	<b>11,52</b>	<b>1,97</b>	<b>169</b>	<b>23</b>
<b>Serie 3</b>	<b>258</b>	<b>97</b>	<b>187,93</b>	<b>155,55</b>	<b>12,28</b>	<b>2,33</b>	<b>171</b>	<b>21</b>
Rec. 30'			175,48	134,56	5,76	1,59	99	9
Rec. 60'			166,95	138,08	3,37	0,75	83	9
Rec. 90'			183,50	157,70	2,69	0,38	71	12

En los valores de Lactato encontramos diferencias ya que aumentó sus niveles durante los ejercicios y disminuyó durante la recuperación sin llegar a valores basales. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre el reposo con respecto a las tres cargas de trabajo y a la recuperación a los 30 minutos ( $p < 0.001$ ); a su vez cada una de las tres series de ejercicio con las tres fases de recuperación a los 30, 60 y 90 minutos ( $p < 0.001$ ) y la recuperación a los 30 minutos respecto a la de los 90 minutos ( $p < 0.005$ ).



**Figura 7.** Frecuencia cardiaca (FC) y niveles de Creatin Kinasa (CK) y Lactato medidos durante cada fase del experimento. En el eje de ordenada izquierdo se mide la frecuencia cardiaca en pulsaciones por minuto y los niveles de CK en unidades internacionales por litro (UI/L) y en el eje de la derecha, los niveles de Lactato en micromoles por litro (mmol/l).



**Figura 6.** Gráfico del tiempo realizado en cada serie de “time to exhaustion” medido en segundos.

## SERIE ROJA

En la Tabla 3 se muestran los valores de los distintos parámetros sanguíneos de la serie roja que se tomaron en cada fase del experimento. Corresponden al número de hematíes, cantidad de hemoglobina (Hb), porcentaje de hematocrito (Hcto), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM) y ancho de distribución de los eritrocitos (RDW).

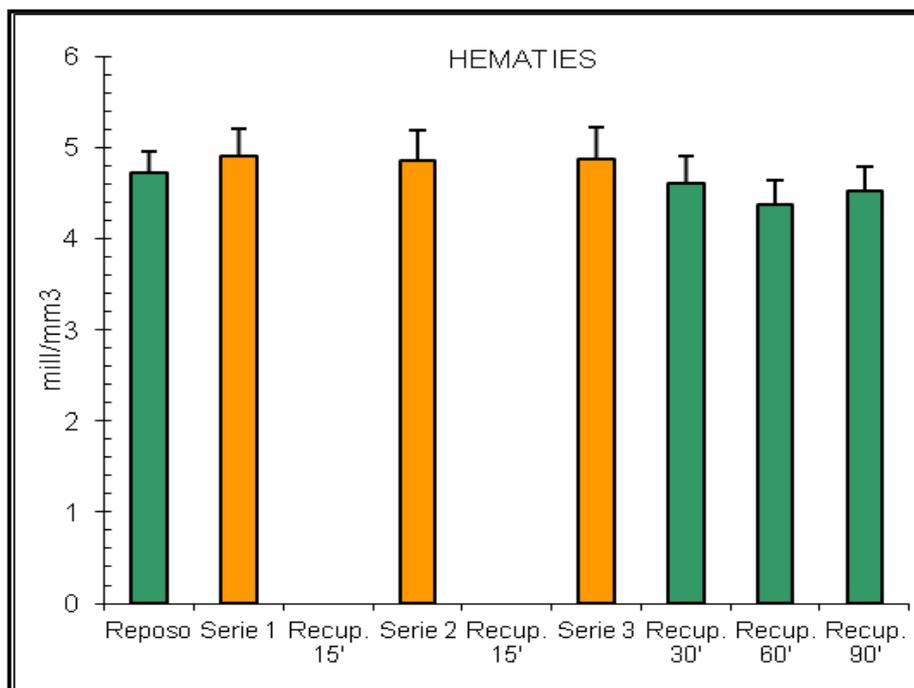
**TABLA 3**

		Hematíes (mill/mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dL)	Hcto (%)	VCM (fL)	HCM (pgr)	CHCM (%)	RDW (%)
Reposo	Media	4,73	15,73	42,67	90,33	33,65	36,88	12,86
	SD	0,23	2,47	1,67	2,99	6,22	6,19	1,21
<b>Serie 1</b>	Media	<b>4,90</b>	<b>15,64</b>	<b>44,78</b>	<b>91,87</b>	<b>32,25</b>	<b>35,16</b>	<b>12,91</b>
	SD	0,30	1,88	2,44	2,48	5,13	5,55	1,35
<b>Serie 2</b>	Media	<b>4,86</b>	<b>15,63</b>	<b>44,61</b>	<b>91,94</b>	<b>32,37</b>	<b>35,35</b>	<b>13,11</b>
	SD	0,33	1,89	2,74	2,64	5,19	5,53	1,23
<b>Serie 3</b>	Media	<b>4,88</b>	<b>15,67</b>	<b>44,70</b>	<b>91,77</b>	<b>32,75</b>	<b>35,55</b>	<b>13,15</b>
	SD	0,35	1,73	2,93	2,68	4,92	5,25	0,94
Rec. 30'	Media	4,61	15,71	41,85	90,72	34,25	37,63	12,83
	SD	0,29	3,08	2,49	2,72	7,50	7,29	0,87
Rec. 60'	Media	4,37	15,33	39,62	90,76	35,33	38,81	12,77
	SD	0,27	2,82	2,11	2,71	7,66	7,46	1,06
Rec. 90'	Media	4,52	14,46	40,97	90,84	32,11	35,34	13,08
	SD	0,28	1,82	2,10	2,95	4,69	4,93	1,00

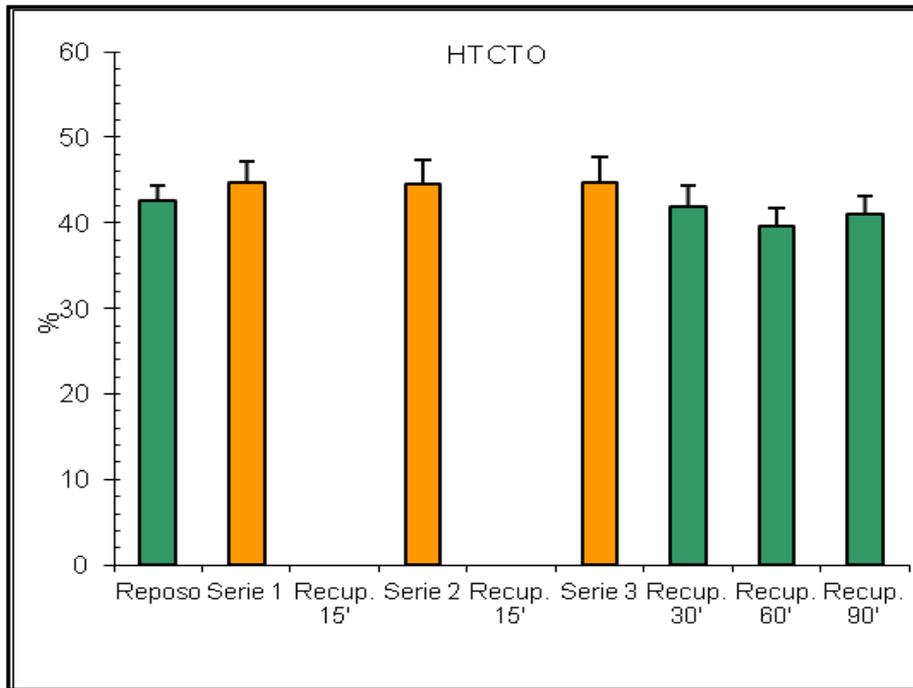
En el número de hematíes se observa un aumento durante el ejercicio para luego descender discretamente durante la recuperación. Estas diferencias son estadísticamente significativas entre cada una de las cargas de trabajo (serie 1, 2 y 3) y la fase de recuperación a los 60 minutos. En el caso de las series 1 y 3, con un nivel de significación de  $p < 0.005$ , y la serie 2 con una  $p < 0.05$ .

Así mismo, el mismo comportamiento presenta el porcentaje de hematocrito en el que también se observan diferencias siendo dicha diferencia estadísticamente significativa entre las tres series de ejercicio y las fases de recuperación tanto a los 60 minutos ( $p < 0.001$ ) como a los 90 minutos ( $p < 0.05$ ).

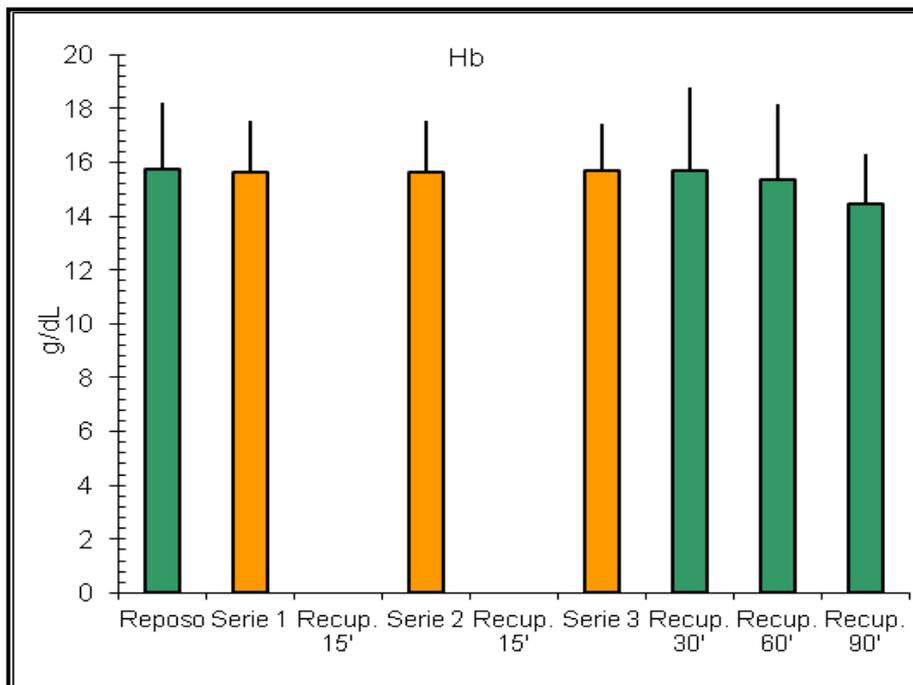
En el resto de parámetros eritrocitarios no se observaron diferencias estadísticamente significativas.



**Figura 8.** Gráfico con la evolución del número de hematíes (media y desviación estándar) en cada fase del experimento.



**Figura 9.** Gráfico con los porcentajes de hematocrito de las fases del experimento.



**Figura 10.** Gráfica con los cambios experimentados en la cifra de hemoglobina en cada una de las etapas del experimento.

## SERIE BLANCA

En la Tabla 4 están expuestos los valores tanto de la cifra total de los glóbulos blancos en millón por microlitro como los porcentajes de cada uno de los elementos de la fórmula leucocitaria, correspondientes a cada una de las fases del estudio realizado.

		<b>TABLA 4</b>					
		Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Eosinófilos	Basófilos
		(10 <sup>3</sup> /uL)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Reposo	Media	6,21	50,00	40,01	6,39	3,16	0,42
	DE	1,48	13,57	15,13	2,23	3,52	0,29
<b>Serie 1</b>	Media	<b>10,22</b>	<b>37,45</b>	<b>52,80</b>	<b>6,93</b>	<b>2,45</b>	<b>0,40</b>
	DE	2,08	12,17	13,11	2,82	2,62	0,35
<b>Serie 2</b>	Media	<b>10,33</b>	<b>38,27</b>	<b>51,21</b>	<b>7,55</b>	<b>2,54</b>	<b>0,53</b>
	DE	2,15	12,24	14,21	2,87	2,74	0,36
<b>Serie 3</b>	Media	<b>9,99</b>	<b>40,88</b>	<b>49,32</b>	<b>6,87</b>	<b>2,45</b>	<b>0,49</b>
	DE	2,62	12,77	14,16	2,48	2,95	0,40
Rec.30'	Media	5,88	66,70	25,64	4,85	2,45	0,39
	DE	2,55	10,12	8,88	2,11	2,65	0,48
Rec.60'	Media	6,39	73,52	19,60	4,85	1,72	0,33
	DE	2,87	11,19	10,79	2,58	1,71	0,32
Rec.90'	Media	7,37	74,60	18,60	5,06	1,23	0,51
	DE	3,31	10,74	10,00	2,26	1,31	0,32

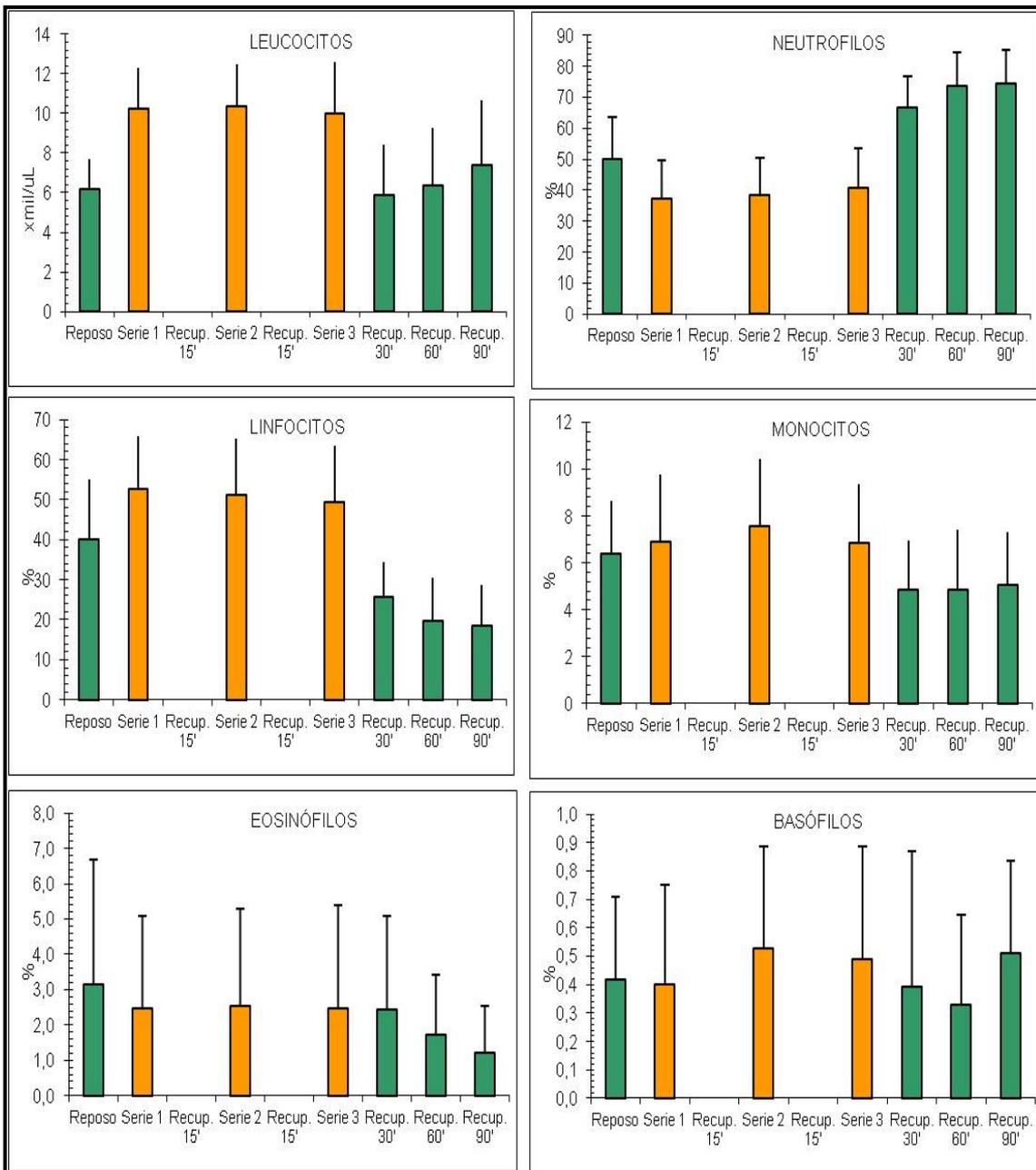
En la cifra total de glóbulos blancos observamos un aumento con el ejercicio que produce diferencias estadísticamente significativas tanto del reposo con cada una de las tres cargas de trabajo ( $p < 0.05$ ) como de cada una de las series con las fases de recuperación a los 30 minutos ( $p < 0.05$ ) y a los 60 minutos ( $p < 0.05$ ). No se observaron cambios respecto a la recuperación a los 90 minutos.

El porcentaje de neutrófilos también mostró cambios (no así las cifras totales) ya que durante las series de esfuerzo máximo disminuyeron y durante las fases de recuperación regresaron a cifras que incluso superaron las del reposo. De esta manera observamos diferencias estadísticamente significativas del reposo respecto a las tres fases de recuperación (respecto a la recuperación a los 30 minutos con una  $p < 0.05$  y respecto a la recuperación a los 60 y a los 90 minutos con una  $p < 0.005$ ). Más llamativos son los cambios recogidos de cada serie de ejercicio respecto a cada una de las fases de recuperación, resultando diferencias entre ellas con un nivel de significación de  $p < 0.001$ .

A la inversa ocurre con el porcentaje y las cifras totales de linfocitos, que aumenta a expensas de los neutrófilos durante las tres pruebas de esfuerzo para posteriormente descender a cifras inferiores a las registradas durante el reposo. El porcentaje de linfocitos observado durante el reposo tiene diferencias estadísticamente significativas al compararlo con las fases de recuperación a los 60 y a los 90 minutos (con una  $p < 0.05$ ) y las cifras tomadas durante las tres series muestran cambios muy significativos respecto a las fases de recuperación tanto a los 30 como a los 60 como a los 90 minutos ( $p < 0.001$ ).

En la cifra de monocitos (no en el porcentaje) también se presentaron cambios, ya que durante las series de trabajo físico éstas se incrementaron para luego disminuir a cifras por debajo de las basales durante la recuperación. Estos cambios fueron estadísticamente significativos entre las 3 series y cada una de las fases de la recuperación, siendo con la recuperación a los 30 minutos de  $p < 0.001$ ; con la recuperación a los 60 minutos, la serie 1 muestra una  $p < 0.005$  y la serie 2 y 3 una  $p < 0.05$ ; con la recuperación a los 90 minutos, las 3 series mostraron una  $p < 0.05$ .

En el resto del recuento leucocitario, no se observaron cambios durante el experimento.



**Figura 11.** Gráficos con la cifra total de leucocitos y los porcentajes de cada estirpe leucocitaria en cada una de las etapas del estudio.

## PLAQUETAS Y COAGULACIÓN

En la tabla 5 se muestran los parámetros de las distintas etapas del estudio correspondientes a la cifra de plaquetas y su volumen plaquetario medio, así como los parámetros de la coagulación tales como el tiempo de protrombina (TP) medido en segundos, la actividad de la protrombina (AP) en tanto por ciento, el índice ratio internacional (INR), la cifra de Fibrinógeno en miligramos por decilitro y el porcentaje de factor VIII.

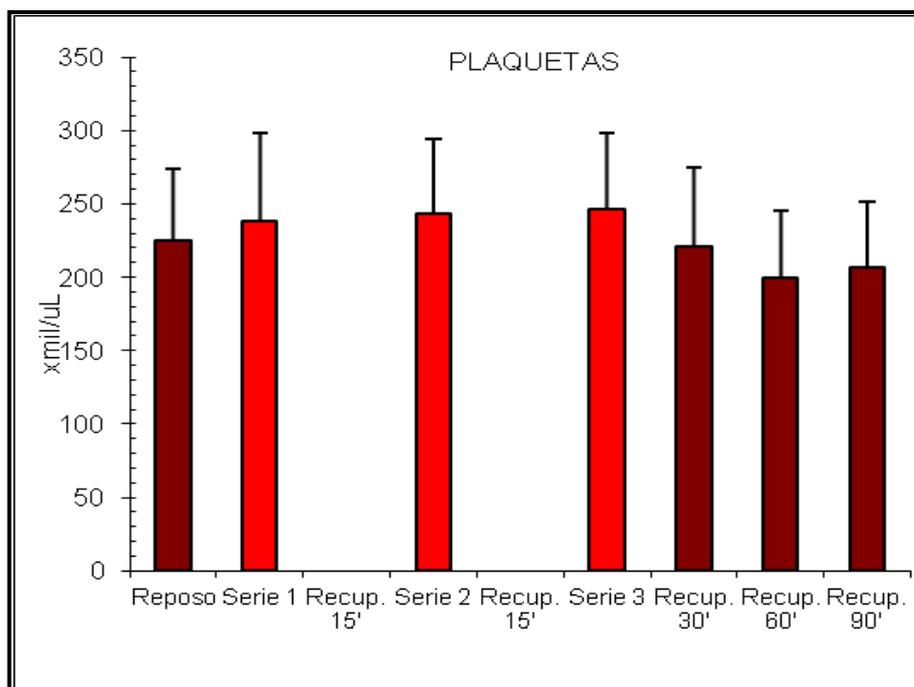
		<b>TABLA 5</b>							
		TP	AP	INR	TPTA	Fibrin.	FVIII	Plaquetas	VPM
		(seg)	(%)		(seg)	(mg/dl)	(%)	(10 <sup>3</sup> /ul)	(fl)
Reposo	Media	13,66	72,04	1,38	29,32	208,41	61,42	224,82	9,17
	DE	0,67	5,46	0,11	1,91	68,25	33,07	49,31	0,78
<b>Serie 1</b>	Media	<b>13,43</b>	<b>74,85</b>	<b>1,34</b>	<b>25,22</b>	<b>219,09</b>	<b>175,58</b>	<b>238,55</b>	<b>10,35</b>
	DE	1,25	12,43	0,19	2,88	58,69	68,92	59,41	1,20
<b>Serie 2</b>	Media	<b>13,51</b>	<b>73,47</b>	<b>1,36</b>	<b>24,95</b>	<b>228,78</b>	<b>175,92</b>	<b>243,09</b>	<b>9,54</b>
	DE	0,95	8,72	0,14	2,61	76,34	92,35	50,97	0,68
<b>Serie 3</b>	Media	<b>13,59</b>	<b>72,78</b>	<b>1,37</b>	<b>23,03</b>	<b>234,10</b>	<b>238,92</b>	<b>246,82</b>	<b>9,84</b>
	DE	0,85	7,69	0,12	1,18	92,32	112,89	51,00	1,06
Rec.30'	Media	13,42	74,59	1,34	25,46	220,20	202,25	221,40	8,99
	DE	1,06	11,15	0,15	2,87	86,18	117,18	53,60	0,58
Rec.60'	Media	13,66	71,32	1,38	24,18	192,08	191,50	199,70	8,92
	DE	0,72	5,83	0,10	1,34	42,72	115,10	46,18	0,67
Rec.90'	Media	13,77	70,99	1,40	25,06	175,77	214,18	206,80	9,11
	DE	0,61	4,46	0,09	2,10	38,34	160,50	45,13	0,72

En la cifra de plaquetas no se observaron cambios significativos, pero sí en el volumen plaquetario medio, que aumentó durante los ejercicios para luego descender a cifras por debajo de las del reposo a lo largo de las fases de recuperación. La cifra basal mostró cambios significativos con la primera serie de ejercicio con una  $p < 0.05$ ; y la primera serie a su vez presentó diferencias estadísticamente significativas con los tres periodos de recuperación a los 30, 60 y 90 minutos con una  $p < 0.05$ . En el resto de las series de ejercicio, no se encontraron diferencias estadísticas.

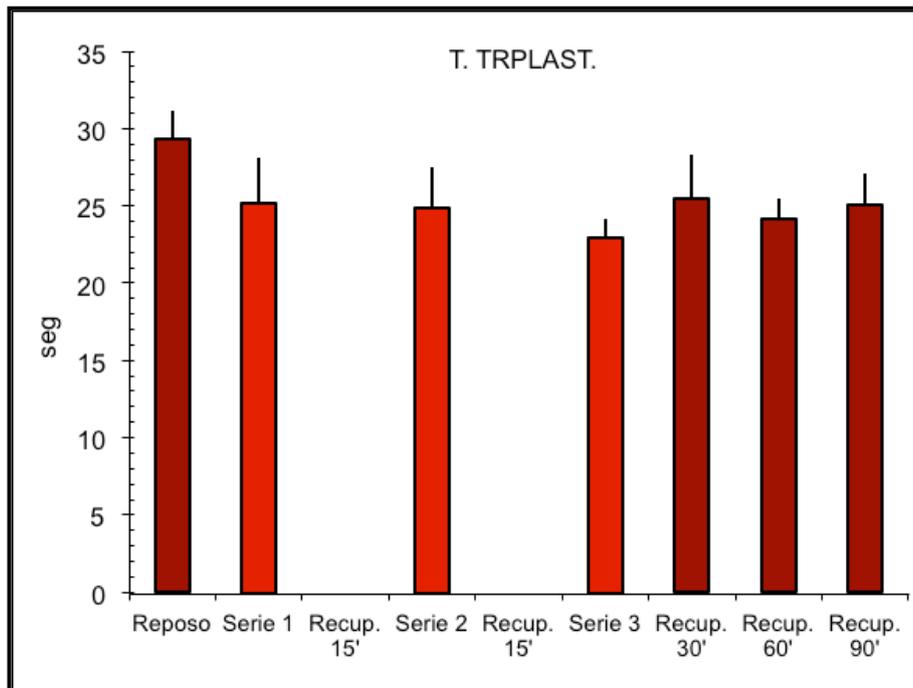
Respecto a los tiempos de coagulación, sólo hubo diferencias significativas en el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) o tiempo de cefalina, que disminuyó desde la primera serie y se mantuvo así durante las fases de recuperación. Por lo tanto observamos cambios significativos del reposo tanto con las tres series de ejercicio ( $p < 0.001$ ) como con las tres fases de recuperación (a los 30 minutos con una  $p < 0.005$  y a los 60 y 90 minutos con una  $p < 0.001$ ).

No se encontraron cambios en el tiempo de protrombina (ni en la actividad de protrombina ni el INR); y tampoco en los niveles de Fibrinógeno.

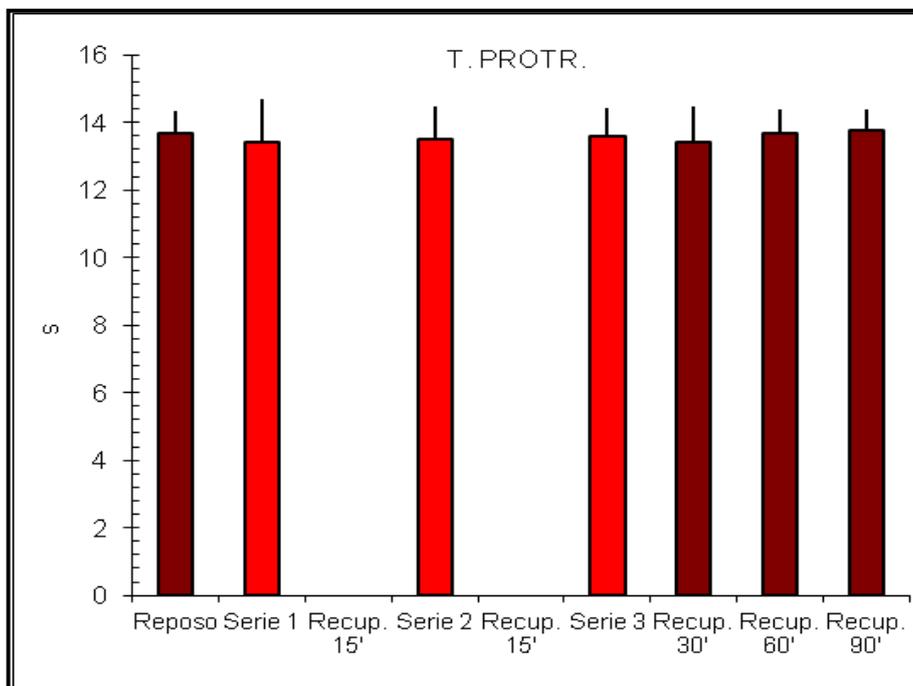
Sí registramos variaciones con significación estadística en el factor VIII de la coagulación, ya que éste aumenta de forma notable con el ejercicio durante las tres series y se mantiene así durante todas las fases de recuperación, con un comportamiento similar al del TPTA. Las cifras de reposo mostraron cambios significativos con la serie 2 ( $p < 0.05$ ) y la serie 3 ( $p < 0.001$ ), así como con las tres fases de recuperación (a los 30 y a los 90 minutos con una  $p < 0.005$ , y a los 60 minutos con una  $p < 0.05$ ).



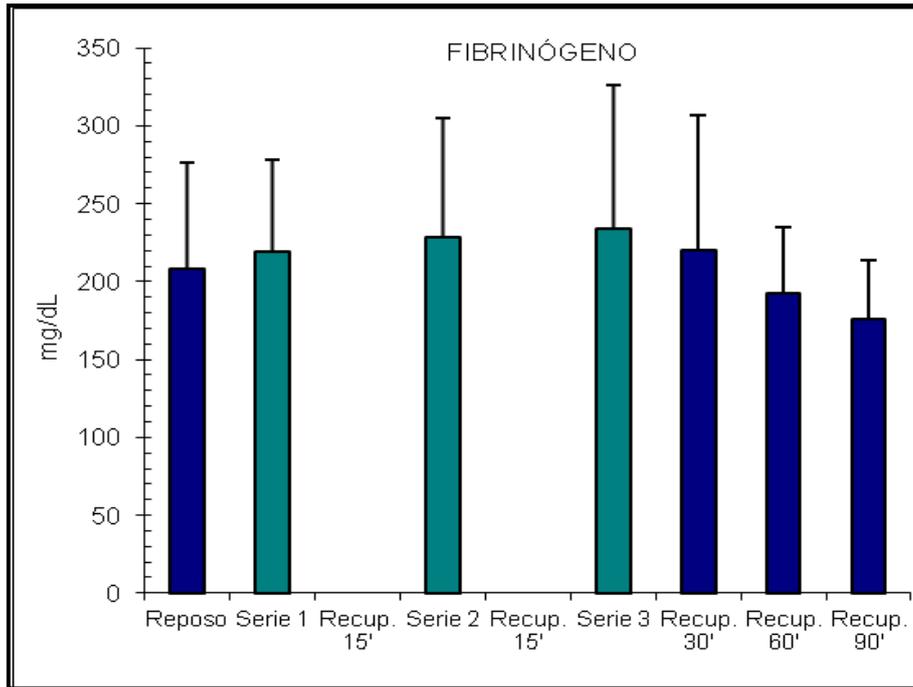
**Figura 12.** Valores de la cifra de plaquetas en mil por microlitro registradas durante cada etapa del experimento.



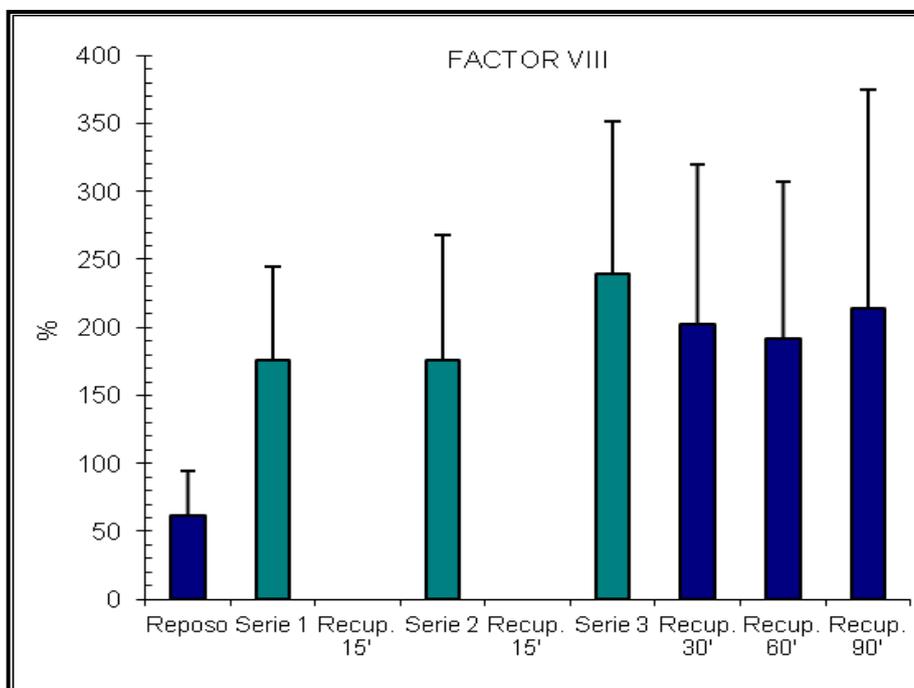
**Figura 13.** Evolución del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) medido en segundos.



**Figura 14.** Tiempo de protrombina (TP) medido en segundos de cada etapa del estudio.



**Figura 15.** Valores del Fibrinógeno en miligramos por decilitro y sus variaciones dependiendo de la fase del estudio.



**Figura 16.** Porcentajes del Factor VIII de la coagulación registrados durante el estudio.

## VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA (VFC)

De los 11 sujetos, sólo obtuvimos registro completo de la VFC durante las 3 pruebas de tiempo límite y recuperaciones de 5 sujetos de las siguientes características: edad  $33.40 \pm 4.39$  años, talla  $175 \pm 4.18$  cm, peso  $64.70 \pm 5.65$  kg e índice de masa corporal  $21.11 \pm 1.36$  %.

En la Tabla 6 podemos observar la media y desviación estándar de los siguientes parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca: la desviación estándar de cada intervalo entre latidos (SDRR), el número de pares de intervalos NN adyacentes que difieren por más de 50 ms en el registro completo dividido, por el número total de intervalos RR (pRR50). En el dominio de frecuencia, la señal de alta frecuencia (HF) y baja frecuencia (LF). Del gráfico de Poincaré, el eje transversal (SD1) y el eje longitudinal (SD2), así como su cociente (SD2/SD1).

		TABLA 6						
		SDRR	pRR50	SD1	SD2	SD2/SD1	HF	LF
Reposo	Media	90,25	26,71	22,81	96,83	3,96	2888,25	3818,27
	DE	43,78	26,45	18,33	79,65	0,74	3177,37	3504,52
<b>Serie 1</b>	<b>Media</b>	<b>7,17</b>	<b>0,00</b>	<b>17,13</b>	<b>31,55</b>	<b>4,48</b>	<b>44,85</b>	<b>32,80</b>
	DE	2,24	0,00	11,41	13,21	6,87	82,91	67,87
Recup. 15'	Media	37,44	3,57	76,86	272,91	3,91	233,86	660,26
	DE	18,37	5,96	48,36	135,35	0,86	299,86	332,10
<b>Serie 2</b>	<b>Media</b>	<b>10,05</b>	<b>0,59</b>	<b>33,04</b>	<b>58,49</b>	<b>3,26</b>	<b>49,82</b>	<b>103,90</b>
	DE	1,09	1,32	43,45	18,52	1,65	72,11	215,01
Recup. 15'	Media	37,33	1,90	64,53	267,99	4,67	97,91	592,60
	DE	14,29	3,80	41,53	98,88	1,11	46,01	276,90
<b>Serie 3</b>	<b>Media</b>	<b>10,15</b>	<b>0,11</b>	<b>31,24</b>	<b>60,59</b>	<b>3,04</b>	<b>14,46</b>	<b>5,35</b>
	DE	2,06	0,25	31,20	19,88	1,59	11,87	9,14
Recup.30'	Media	50,27	3,43	106,32	404,64	4,48	466,41	1684,21
	DE	18,95	2,86	56,64	87,27	1,60	308,70	580,64
Recup.60'	Media	83,81	13,73	177,27	586,49	3,91	1136,57	3268,16
	DE	33,47	11,49	98,79	205,58	1,56	832,03	1443,47
Recup.90'	Media	110,33	27,09	260,27	707,91	3,16	1974,60	4783,08
	DE	48,58	19,01	159,54	283,89	0,98	1359,42	2071,83

En la SDRR se observó un descenso durante cada etapa de ejercicio que durante la recuperación aumentó llegando a superar los niveles basales. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre los valores de reposo y las tres series de ejercicio (con la serie 1 con una  $p < 0.001$  y con la serie 2 y 3 con una  $p < 0.005$ ); entre cada una de las series con la recuperación a los 60 y 90 minutos (la serie 1 con una  $p < 0.001$ , las series 2 y 3 con la recuperación a los 60 minutos ( $p < 0.005$ ) y a los 90 minutos ( $p < 0.001$ ). También se presentaron diferencias entre los registros de los 15 minutos tras la serie 1 y tras la serie 2 con la fase de recuperación a los 90 minutos ( $p < 0.001$ ) y entre la recuperación a los 30 minutos respecto a la recuperación a los 90 minutos ( $p < 0.05$ ).

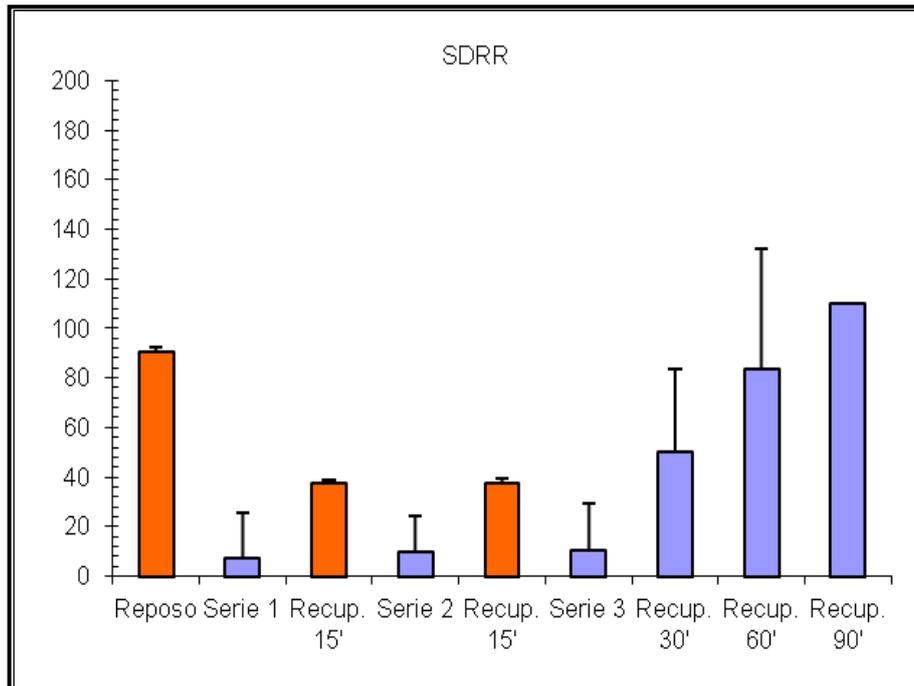
En la pRR50 también objetivamos cambios objetivables ya que al igual que la SDRR disminuyó significativamente durante el ejercicio llegando incluso a 0 para aumentar en la recuperación hasta llegar a cifras de reposo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre el reposo y las 3 series de trabajo ( $p < 0.05$ ) y entre las tres series con la recuperación a los 90 minutos ( $p < 0.05$ ), así como entre los 15 minutos tras la serie 2 y la recuperación a los 90 minutos ( $p < 0.05$ ).

El eje transversal del gráfico de Poincaré (SD1) disminuyó durante el esfuerzo aumentando notablemente durante la fase de descanso y las de recuperación alcanzando cifras muy superiores a las basales. Los cambios fueron estadísticamente significativos entre la serie 1 y la recuperación a los 60 ( $p < 0.05$ ) y 90 minutos ( $p < 0.001$ ) y entre la recuperación a los 90 minutos con el reposo y las 3 series ( $p < 0.001$ ), y con el descanso tras la serie 1 ( $p < 0.05$ ) y con el descanso tras la serie 2 ( $p < 0.005$ ).

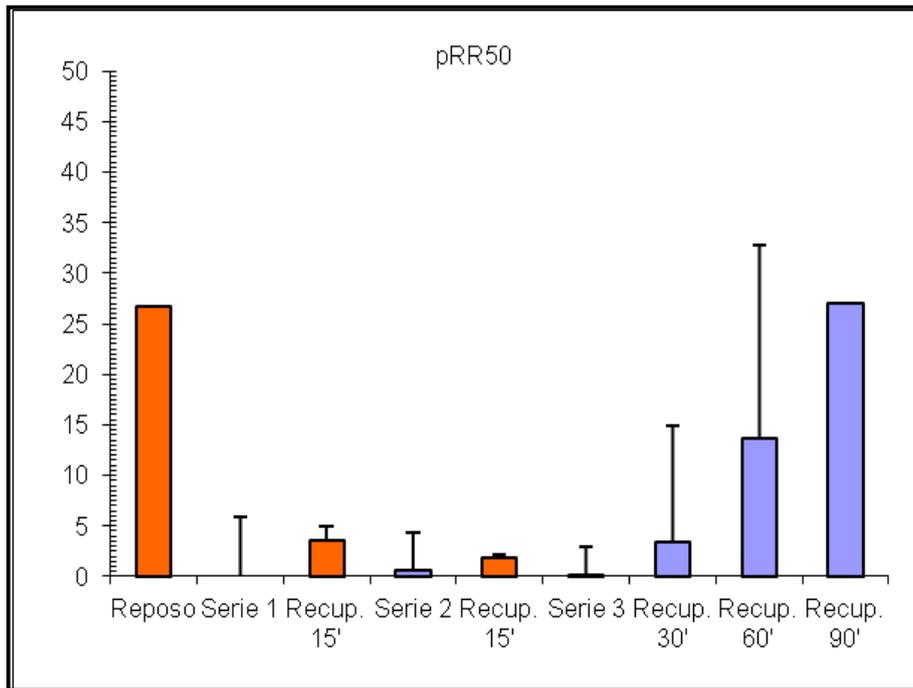
El eje longitudinal del gráfico de Poincaré (SD2) presentó un comportamiento parecido al SD1, encontrando diferencias entre la recuperación a los 90 minutos con el reposo y las 3 series de ejercicio así como con los descansos tras la serie 1 y 2 ( $p < 0.001$ ) y con la recuperación a los 30 minutos ( $p < 0.05$ ). La recuperación a los 60 minutos con el reposo y las 3 series ( $p < 0.001$ ) y también con el descanso tras las serie 1 y 2 ( $p < 0.05$ ). La recuperación a los 30 minutos resultó estadísticamente significativa respecto a la serie 1 ( $p < 0.005$ ), serie 2 y 3 ( $p < 0.05$ ). En el índice SD2/SD1 no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

En el dominio de frecuencia se observó un descenso durante el esfuerzo y un repunte en la recuperación. En la señal de alta frecuencia (HF) existen diferencias entre el reposo con las 3 series y los descansos tras la serie 1 y 2 ( $p < 0.05$ ). En la baja frecuencia (LF) encontramos cambios significativos entre el reposo con las 3 series y el descanso tras la serie 2 ( $p < 0.05$ ) y la recuperación a los 90 minutos con las tres series y los descansos tras la serie 1 y 2

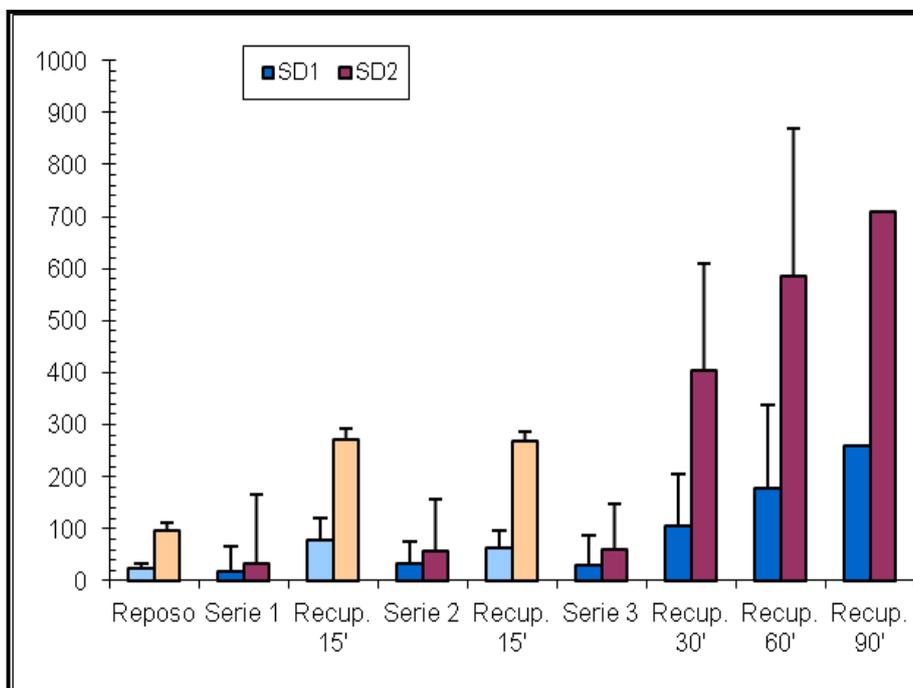
( $p < 0.001$ ) y con la recuperación a los 30 minutos ( $p < 0.05$ ); la recuperación a los 60 minutos tuvo diferencias con respecto a las tres series ( $p < 0.05$ ).



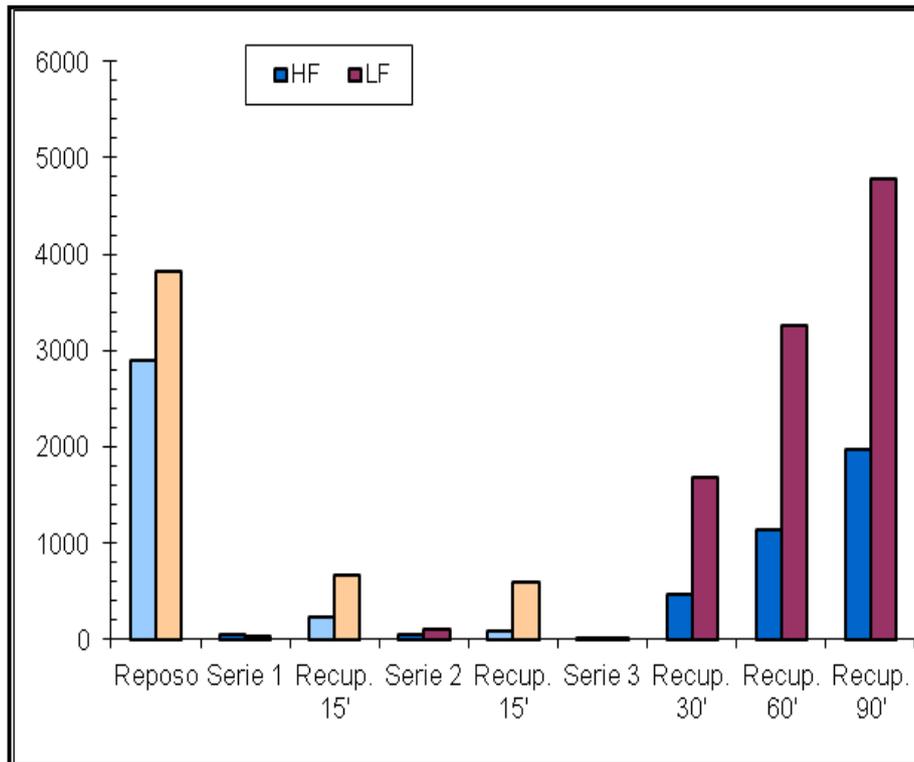
**Figura 17.** Evolución de la desviación estándar de cada intervalo entre latidos.



**Figura 18.** Evolución del número de pares de intervalos NN adyacentes que difieren por más de 50 milisegundos en el registro completo dividido, por el número total de intervalos NN (pRR50).



**Figura 19.** Gráfico con los índices registrados entre los ejes longitudinal y transversal del Gráfico de Poincaré.



**Figura 20.** Registro según las fases del estudio del dominio de frecuencia de alta frecuencia y baja frecuencia.

# DISCUSIÓN

El hallazgo principal en nuestro estudio es que al someter a deportistas entrenados a un ejercicio extenuante de forma repetida, se produce un acortamiento del tiempo parcial de tromboplastina y un aumento del factor VIII durante las cargas de trabajo que se mantiene al menos, durante noventa minutos tras el ejercicio y que no parece estar mediado por un estímulo simpático.

## **EJERCICIO**

Hemos decidido elegir este tipo de ejercicio exhaustivo y repetido ya que en la práctica deportiva habitual es más reproducible en la mayoría de deportes, especialmente en los de competición por equipos en los que los sujetos realizan ejercicios de máxima intensidad de manera intermitente con periodos de recuperación breves entre ellos. En la revisión bibliográfica realizada para este trabajo, encontramos que la mayoría de estudios se centran en ejercicios moderados o intensos pero que no alcanzan el 100% de la velocidad aeróbica máxima con duración aproximada entre los 20 y los 120 minutos (DRYGAS et al, 1988; BUCZYMSKI et al, 1991; EL-SAYED, 1996; WEISS et al, 1998; HEDGE et al, 2001; HILBERG et al, 2002; HILBERG et al, 2003; WANG, 2006; ADAMS et al, 2009; MENZEL y HILBERG, 2009) o ejercicios de larga duración como el maratón (SCHMIDT y RASMUSSEN, 1984; WATTS, 1991).

Pensamos que el tapiz rodante sería el método más adecuado para llevar a cabo nuestro experimento ya que nos permitía programar los parámetros adecuados que recogimos de cada sujeto y el registro directo de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio, aunque parece que el tipo de ergómetro no tiene relevancia en los resultados obtenidos (CERNECA et al, 1999).

Como sujetos de estudio, seleccionamos deportistas entrenados porque son ellos los que generalmente realizan este tipo de ejercicio y paradójicamente existen muy pocos estudios realizados en esta población, ya que la mayoría se centran en sujetos sedentarios o sometidos a programas de entrenamiento tras sufrir eventos cardiovasculares (DRYGAS et al, 1988; VAN DER BRUG et al, 1995; VAN DER BURG, 2000; HILBERG et al, 2003; WOMACK et al, 2003; ATKINSON et al, 2006; TELLO-MONTOLIU et al, 2006; ACIL et al, 2007; RIBEIRO et al, 2007; MENZEL y HILBERG, 2009).

El diseño experimental se realizó con la idea de que tres pruebas de máxima intensidad repetidas con intervalos fijados (15 minutos) tendrían un efecto acumulativo sobre el estado de fatiga de los sujetos cuya posible repercusión sobre los parámetros de la coagulación sería objeto de estudio.

Sin embargo, las tres pruebas de tiempo límite supusieron una carga de trabajo muy similar (Tabla 2) con la misma duración, frecuencia cardiaca y valores de Lactato. En ninguna de ellas hubo una producción significativa de CK y en todos los casos la recuperación fue completa a los 90 minutos.

La explicación más probable para este hallazgo sería que 15 minutos resultó ser un tiempo suficiente para la recuperación. Pero también cabe la posibilidad de que el tipo de entrenamiento de estos deportistas (ultrarresistencia) tenga algunas connotaciones especiales respecto a una prueba de tiempo límite, ya que el ejercicio de máxima intensidad a velocidad aeróbica máxima no es una característica definitoria de las prestaciones de rendimiento de este tipo de deporte.

## **SERIE ROJA**

La respuesta observada en los parámetros de la serie roja no muestra cambios significativos con las cargas de ejercicio (Tabla 3), lo que resulta razonable.

Sabemos que la respuesta aguda a un ejercicio intenso en sujetos entrenados consiste en una hemoconcentración por descenso del volumen plasmático secundario a deshidratación y que ese efecto es transitorio y

proporcional a la intensidad del ejercicio (SEJERTED et al, 1986). Una adecuada reposición de agua durante el esfuerzo previene la pérdida de volumen plasmático y el consiguiente aumento del hematocrito (NEUMAYR et al, 2002), por lo que en este experimento se ha mantenido controlada la ingesta de agua durante todo el tiempo.

Durante la recuperación se observa un descenso del hematocrito (Tabla 3) que podría explicarse por la hidratación mantenida, ya que el efecto expansor del plasma que tiene el entrenamiento y el ejercicio continuado (EL-SAYED et al, 2005) puede aparecer desde las primeras horas posteriores a la carga de ejercicio (SAWKA et al, 2000), situación que en este caso puede haberse visto favorecida por la ingesta continua de líquido a volumen constante.

### **SERIE BLANCA**

En cuanto a la respuesta de la serie blanca (Tabla 4), se observa una intensa leucocitosis durante las tres series de ejercicio. Esta respuesta es la habitualmente descrita en la bibliografía (LIPPI et al, 2010; CHATZINIKOLAU et al, 2010; ADAMS et al, 2011; ASHIMIZU et al, 2011; ROWLANDS et al, 2011; SAKHAROV et al, 2011) y parece estar ligada al estrés mediado por adrenalina y cortisol. Esta etiología parece apoyarse, como se verá más adelante, en los datos obtenidos de variabilidad de frecuencia cardíaca, en los que observamos un predominio simpático durante el ejercicio traducido en la disminución de la señal de alta frecuencia, y también de la baja frecuencia, durante las 3 series, así como del inverso de SD2, cuyo comportamiento es idéntico al de los linfocitos.

En la primera serie de ejercicio se produce un aumento tanto de neutrófilos como de linfocitos, pero es en estos últimos donde el aumento es más explosivo (LIPPI et al, 2010; GRAVINA et al, 2011; TURNER et al, 2011), sin embargo durante el resto de las series de trabajo y aún más durante la recuperación, las cifras de neutrófilos continúan en ascenso (SHIMIZU et al, 2011; WASKIEWICZ et al, 2011) mientras que las cifras de linfocitos

disminuyen hasta producirse durante la recuperación una linfopenia discreta (MURAKAMI et al, 2010; GRAVINA et al, 2011) persistiendo una neutrofilia cuyo mecanismo más probable pueda explicarse por la demarginación de los neutrófilos, que en condiciones de reposo se encuentran adheridos a la pared vascular, y que al aumentar el gasto cardiaco son arrastrados por el torrente sanguíneo (LAING et al, 2008).

## **PLAQUETAS**

En la cifra total de plaquetas observamos una tendencia al aumento durante el ejercicio pero que en ningún caso fue significativa.

Este hallazgo no sería compatible con aquellos estudios en los que se postulaba un aumento de la cifra trombocitaria durante el ejercicio, pero debe tenerse en cuenta la discrepancia existente sobre la magnitud de este aumento (DRYGAS et al, 1988; EL-SAYED et al, 2004, EL-SAYED et al, 2005; PEAT et al, 2008) que puede oscilar desde el 18 al 80% y que podría ser provocado por la liberación de los depósitos fisiológicos por el estrés que causa la actividad física (SCHMIDT y RASMUSSEN, 1984; WANG et al, 1994; EL-SAYED, 1996; LIPPI et al, 2009).

Sí encontramos cambios significativos en el volumen plaquetario medio aunque resulta poco relevante para la cuestión que nos ocupa.

## **COAGULACIÓN**

Es en este apartado en el que más hallazgos interesantes hemos encontrado, especialmente en el factor VIII y el TPTA no sólo por la intensidad de estos cambios sino por la potencial relevancia clínica de los mismos.

La primera observación que hacemos en el factor VIII de la coagulación son los valores de reposo. De los 11 participantes de nuestro estudio, 4 de ellos presentaban unos valores de FVIII por debajo de las cifras normales (<60%) dando lugar a un déficit leve de FVIII. En primer lugar debería repetirse

la determinación y en caso de confirmarse, continuar estudiándose para realizar un diagnóstico diferencial de dicho déficit. En él deben contemplarse la enfermedad de von Willebrand o el déficit congénito de FVIII como primeras posibilidades diagnósticas, sin poder excluir una hemofilia A leve (hecho improbable ya que los sujetos a estudio son deportistas entrenados adultos que en la historia familiar y personal no registraron datos de diátesis hemorrágica previa; además generalmente, la hemofilia A condiciona un alargamiento del tiempo de cefalina que no se observa en estos sujetos, que a pesar del déficit de FVIII todos los tiempos de reposo están dentro de la normalidad).

El FVIII ha sido objeto de estudios en experimentos previos donde parecían consensuarse los diferentes resultados a favor de un aumento producido durante el ejercicio (ANDREW et al, 1986; ARAI et al, 1990; HANSEN et al, 1990; WATTS, 1991; BOUNAMEAUX et al, 1992; HERREN et al, 1992; EPRISCO et al, 1993; BARTSCH et al, 1995; VAN DER BURG et al, 1995; EL-SAYED, 1996; VAN DER BURG et al, 2000; HEDGE et al, 2001; WOMACK et al, 2003; EL-SAYED et al, 2004; WANG, 2006; LOCKARD et al, 2007; RIBEIRO et al, 2007; SUGAWARA et al, 2008; MENZEL y HILBERG, 2009). Nosotros podemos afirmar según los registros obtenidos en nuestro ensayo, que este aumento se produce de forma espectacular desde el comienzo del ejercicio extenuante que llega a cuadruplicar los valores de reposo y que se mantiene así durante la recuperación hasta al menos 90 minutos sin que se observe una tendencia al descenso o a la normalización de estos valores.

La mayoría de los trabajos que refieren un aumento del FVIII corresponden a ejercicio de resistencia, en el que dicho aumento se correlaciona con el volumen de trabajo. Sin embargo, no se conoce muy bien el mecanismo por el cual el ejercicio aumenta el factor VIII (COHEN et al, 1968), aunque podría estar mediado por receptores beta-adrenérgicos, ya que el bloqueo beta inhibe este aumento (BOUNAMEAUX et al, 1992). Sin embargo, en nuestros resultados no encontramos tal asociación, ya que el comportamiento del FVIII no se corresponde con el predominio simpático medido a través del dominio de la frecuencia y del gráfico de Poincaré según los datos de variabilidad de frecuencia cardíaca, ya que, si bien tanto el FVIII como la actividad simpática aumentan durante el ejercicio, ésta última

disminuye bruscamente tras el cese del mismo predominando la actividad parasimpática, mientras que el FVIII continúa muy elevado a los 90 minutos de recuperación.

El significado de este aumento es difícil de interpretar, pero debería ponernos en alerta ante la posibilidad de que los esfuerzos repetidos de estas características pudieran tener efectos indeseables sobre algunos aspectos de la coagulación y que, en determinadas circunstancias, pudieran constituir un factor de riesgo. De hecho, para muchos autores la elevación plasmática del FVIII (especialmente si va unida a un aumento de los FP 1+2) se asocia con un estado de hipercoagulabilidad que aumenta el riesgo de eventos trombóticos (HERREN et al, 1992; PRISCO et al, 1993; BARTSCH et al, 1995; LOCKARD et al, 2007).

En el The Leiden Thrombophilia Study (VAN DER MEER et al, 1997) se indica un riesgo relativo de padecer un episodio de trombosis venosa profunda del 4.8 cuando los niveles de FVIII superan el 150% y si el aumento del FVIII se asocia a un aumento del FIXAg superior al 129%, el riesgo relativo de producirse eventos trombóticos aumentaría hasta el 8,2% (Tabla 7).

TABLA 7

**RIESGO DE TVP ASOCIADO A LA ELEVACIÓN DE LA ACTIVIDAD PROCOAGULANTE DE LOS FACTORES**

NIVELES DE FACTOR	FRECUENCIA (%)		ODDS RATIO AJUSTADA
	PACIENTES	CONTROLES	
FVIIIc >150%	25	11	4.8
FXI Ag >121%	19	10	2.2
FIX Ag >129%	20	10	2.8
TAFI >122%	14	9	1.7
IL-8 >8.2 pg/ml	14	5	3.3
FVIIIc >150% + FIX Ag >129%	10	1.5	8.2

Adaptada de The Leiden Thrombophilia Study (LETS). Van der Meer et al; 1997.

El aumento del FVIII podría ser el responsable del acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada ya que presenta un comportamiento similar al registrado con el FVIII disminuyendo durante el ejercicio como recogían la mayoría de estudios revisados (ANDREW et al, 1986; ARAI et al, 1990; HANSEN et al, 1990; DUFAUX et al, 1991; WATTS, 1991; BOUNAMEAUX et al, 1992; HANDA et al, 1992; HERREN et al, 1992; EPRISCO et al, 1993; BARTSCH et al, 1995; VAN DER BURG et al, 1995; EL-SAYED, 1996; VAN DER BURG et al, 2000; HEDGE et al, 2001; HILBERG et al, 2003; SMITH et al, 2003; WOMACK et al, 2003; EL-SAYED et al, 2004; ATKINSON et al, 2006; TELLO-MONTOLIU et al, 2006; WANG, 2006; LOCKARD et al, 2007; RIBEIRO et al, 2007; SUGAWARA et al, 2008; MENZEL y HILBERG, 2009) y manteniéndose durante la recuperación hasta los 90 minutos.

Sin embargo, este acortamiento del TPTA, aunque es estadísticamente significativo durante el ejercicio, nunca llega a valores inferiores a la normalidad por lo que no parece tener una relevancia clínica como factor de riesgo para un posible estado de hipercoagulabilidad. Esto podría ser explicado por la compensación que realizarían el resto de factores de la coagulación de los que depende el TPTA (vía intrínseca: IX, XI y XII) lo que haría pensar que se deben mantener estables y no experimentar variaciones tan significativas como las que sufre el FVIII.

Respecto al tiempo de protrombina no hemos encontrado alteraciones significativas inducidas por el ejercicio en consonancia con varios de los estudios revisados (DRYGAS et al, 1988; ROCKER et al, 1990; MOIZ et al, 1993; SUGAWARA et al, 2008).

## **FIBRINÓLISIS**

Debemos tener en cuenta que numerosos estudios concluyen que durante el ejercicio el aumento de coagulabilidad podría ser neutralizado por el aumento a su vez de la actividad fibrinolítica (EL-SAYED, 1996; ALBERT et al, 2000; VAN DER BURG et al, 2000; GUNGA et al, 2005; WANG, 2006; WOMACK et al, 2006; SEALS et al, 2008; ADAMS et al, 2009). Pero aquí es de gran importancia establecer la duración de este aumento de la actividad fibrinolítica ya que es en la recuperación donde podrían producirse los mayores desequilibrios entre coagulación y fibrinólisis a favor de una hipercoagulabilidad y un estado protrombótico condicionado por este aumento duradero de FVIII.

En nuestro experimento medimos el fibrinógeno, tema controvertido en la bibliografía donde existen disparidad de opiniones respecto al comportamiento del mismo durante el ejercicio. Aunque parece que el ejercicio induce una discreta tendencia al aumento en él acorde con lo encontrado en la bibliografía (SUZUKI et al, 1992; JOOTAR et al, 1992; EL-SAYED et al, 2008; ADAMS et al, 2009; LIPPI y MAFULLI, 2009) sin embargo, no resulta significativa y rápidamente regresa a valores basales durante la recuperación.

Trabajos recientes (WANNAMETHEE et al, 2002) muestran un aumento del fibrinógeno con ejercicios de moderada intensidad que desaparece cuando se corrige por el volumen plasmático, pero no es el caso de nuestro estudio ya que no hay cambios significativos, lo que podría estar de nuevo en relación con el hecho de haber mantenido controlada la hidratación durante todo el experimento.

De estos resultados no debemos extraer conclusiones de la actividad fibrinolítica ya que el fibrinógeno no es el mejor parámetro para valorarla y sería recomendable ampliar el estudio con el tPA, uPA, ELT, PDF, DD o el PAI.

## **VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA**

Existe numerosa bibliografía que concluye que muchos de los cambios observado durante el ejercicio en la serie blanca, las plaquetas y muy especialmente en la coagulación, podrían estar en relación con un estímulo adrenérgico (WINTER y REINE, 1990; BOUNAMEAUX et al, 1992; EL-SAYED et al, 2005; LIPPI et al, 2010; GRAVINA et al, 2011; TURNER et al, 2011).

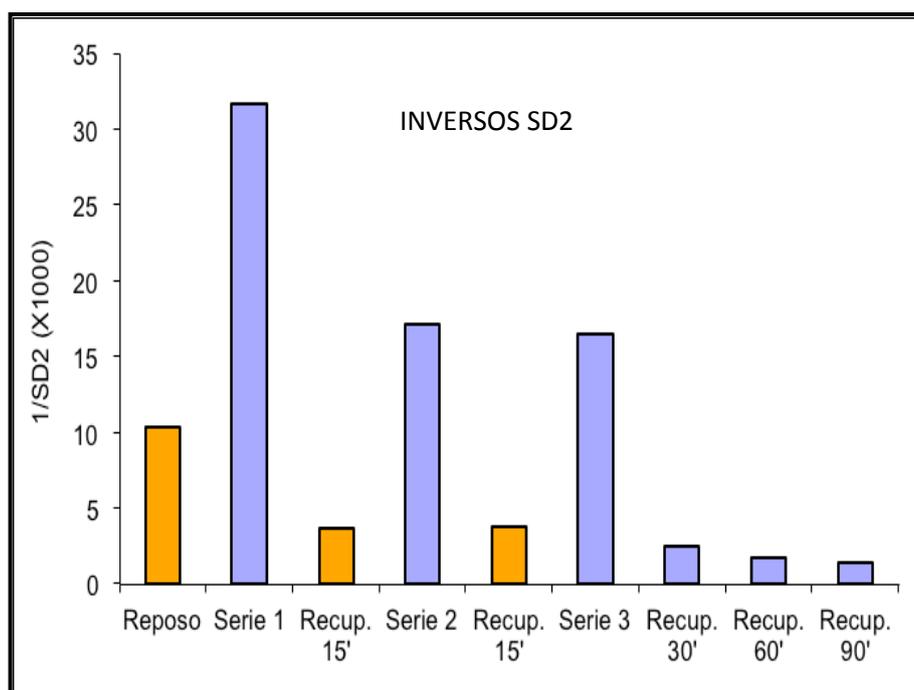
Basándonos en estos estudios quisimos medir el estímulo simpático de una manera sencilla como es a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, ya que cuando existe un predominio simpático disminuye la VFC y en el predominio parasimpático, aumenta (MOOLGAARD et al, 1991; ODEMUYIWA et al, 1991; TSUJI et al, 1996). Para medir la relación entre el estímulo simpático y el parasimpático contamos con los parámetros del dominio de frecuencia (alta frecuencia (HF), baja frecuencia (LF) y muy baja frecuencia (VLF)) y el gráfico de Poincaré (diagrama de dispersión de dos dimensiones con dos ejes, longitudinal (SD2) y transversal (SD1)).

En el estudio de la VFC también contamos con los parámetros del dominio de tiempo, SDRR y pRR50, que en nuestro estudio experimentan una evolución similar, ya que en reposo presentan valores altos como corresponde al ser los sujetos a estudio deportistas entrenados, y durante las series de trabajo se reducen muy por debajo de los valores considerados normales, lo que conllevaría al aumento del riesgo cardiovascular según la Task Force (1996), especialmente el pRR50. Sin embargo, este comportamiento se encuentra dentro de la normalidad, por lo que en deportistas entrenados no se podría considerar una situación de riesgo. De los resultados recogidos en nuestro estudio podemos concluir que en deportistas no existe un efecto acumulativo en las tres series de trabajo, en las que observamos valores similares (al igual que ocurre con otros parámetros como los tiempos realizados y los valores de lactato y CK) y que poseen una alta capacidad de recuperación, que si bien no es completa durante los 15 minutos de descanso entre cada serie, sí puede observarse en la fase de recuperación en la que llegan a sobrepasar los valores de reposo.

Respecto al dominio de frecuencia, cuando analizamos el comportamiento de HF y LF comprobamos que al igual que en el dominio de tiempo, también son muy similares. Estos datos resultan muy interesantes ya que parece demostrado que la HF se relaciona con el estímulo parasimpático, sin embargo, existe controversia acerca de la relación de los valores de LF con el sistema autonómico. Atendiendo nuestros resultados, HF y LF, se comportan de forma similar (disminuyen durante el ejercicio para aumentar posteriormente durante la recuperación) e incluso es LF la que resulta más representativa de la actividad parasimpática, con valores más extremos, en consonancia con diversos estudios (ECKBERG, 1997; HOULE y BILLMAN, 1999; POBER et al, 2004).

En el gráfico de Poincaré, sabemos que SD1 es proporcional al estímulo parasimpático mientras que SD2 es inversamente proporcional al estímulo simpático (KAMEN et al, 1996; TULPPO et al, 1996; TOICHI et al, 1997), por lo que era de esperar que los valores registrados de SD1 de nuestro estudio tuvieran una evolución parecida a HF y LF, reduciéndose en cada serie de ejercicio, elevándose tras ellas y recuperándose completamente en los 90 minutos posteriores. Los valores de SD2 presentaron el mismo comportamiento que SD1 con valores más acentuados, al igual que ocurría con LF.

Para analizar más detenidamente estos datos, calculamos los inversos de SD2 (Figura 21), mostrando así, la evolución del estímulo simpático, que en condiciones de reposo se encuentra muy disminuido, para elevarse súbitamente al comienzo de la primera serie de ejercicio, llegando a triplicar sus valores basales. En los 15 minutos de descanso tras la primera serie vuelve a disminuir para aumentar de nuevo en la segunda serie, pero esta vez, en menor medida que la primera y lo mismo ocurre durante la tercera. Durante la recuperación los valores descienden por debajo de los registrados en el reposo.



**Figura 21.** Representación gráfica de los inversos de SD2, que se relacionarían con el estímulo simpático.

De los resultados obtenidos, lo que más llama la atención es que a pesar de los parámetros analizados previamente, que eran idénticos en las tres series de ejercicio, desde el punto de vista del balance simpático-vagal no es así, debido a que la primera serie supone un mayor desequilibrio simpático que las otras dos.

Si correlacionamos estos datos con la evolución de aquellos parámetros del laboratorio de Hematología que se ven alterados con la actividad física en los que se postula que podría tener su origen en el desequilibrio simpático/parasimpático, concluimos que son los linfocitos los que mayor correlación ( $R=0.908$ ) presentan con el estímulo simpático (medido por el inverso de SD2) aunque también se correlaciona con los registros del recuento plaquetario ( $R=0.783$ ). No ocurre lo mismo con los valores del FVIII ( $R=0.088$ ), en los que no encontramos correlación con el sistema nervioso autónomo, por lo que se debe seguir investigando la etiología de este aumento, que sin duda, es el más significativo de nuestro estudio.

# **CONCLUSIONES**

1. El ejercicio físico de alta intensidad induce un aumento muy importante del factor VIII de la coagulación, y una disminución del tiempo de tromboplastina parcial activada, aunque en esta última menos significativo.
2. Estos cambios se mantienen, al menos, durante los 90 minutos posteriores al ejercicio físico intenso, sin que se observe una tendencia al descenso en los mismos.
3. No hemos encontrado en nuestros resultados relación alguna entre estos cambios y los estímulos del sistema nervioso autónomo, por lo que no podemos concluir que exista una relación de causalidad entre el aumento del FVIII con el predominio de la actividad simpática.

## **PERSPECTIVAS DE FUTURO**

Las conclusiones extraídas de nuestro estudio abren paso a futuras investigaciones que probablemente esclarecerán el papel que ejerce este estado de hipercoagulabilidad mantenido en sujetos entrenados, demostrado en nuestro trabajo, y su repercusión clínica.

En primer lugar, sería muy interesante conocer si estos cambios observados en deportistas diferirían de los hallazgos encontrados en sujetos no entrenados o sedentarios que realicen un esfuerzo físico intenso, ya que éstos no tendrían la misma capacidad de adaptación al ejercicio físico y probablemente observaríamos parámetros distintos por efecto acumulativo en cada serie de trabajo que no observamos en los sujetos entrenados. Además, tal vez la significación clínica sería mayor ya que en sujetos no entrenados puede ser relativamente fácil confundir una TVP con una lesión muscular.

Siguiendo esta línea, sería interesante acortar los tiempos de recuperación entre cada serie, que en nuestro estudio fijamos de 15 minutos, ya que todos los sujetos de nuestro trabajo presentaron una recuperación total al inicio de cada serie. Si este tiempo fuera menor, es probable que sí encontraríamos un efecto acumulativo con cada serie de ejercicio. Además el tipo de ejercicio practicado también podría ser un factor condicionante, ya que nuestros participantes son deportistas entrenados en disciplinas de ultrarresistencia y no podemos discernir si sujetos entrenados en otras disciplinas deportivas obtendrían resultados similares.

Con respecto a las plaquetas, realizar un estudio de agregabilidad plaquetaria sería de gran utilidad ya que no encontramos diferencias significativas en el recuento, pero un estado de hiperagregabilidad plaquetaria podría sumarse de manera sinérgica al estado de hipercoagulabilidad mostrado en nuestro estudio. Sería interesante realizar un funcionalismo plaquetario

completo junto con estudio de factor de von Willebrand, ya que éste último se une de forma no covalente al FVIII para transportarlo y protegerlo de la lisis, y además favorece la adhesión de las plaquetas al subendotelio cuando hay lesión endotelial.

El estado de hipercoagulabilidad manifestado por el aumento del FVIII durante el ejercicio y su persistencia durante la recuperación, precisaría de una ampliación y profundización al respecto, principalmente para filiar la etiología de dicho aumento, en caso de demostrarse como hemos postulado en nuestro estudio que no presenta relación con una estimulación simpática; y establecer de forma más exacta la duración de estos cambios realizando controles de coagulación y determinaciones de FVIII seriadas como mínimo durante 24 horas o hasta el comienzo de su descenso hasta llegar a valores dentro de la normalidad. Podría completarse esta determinación de FVIII con la de otros factores como el IX y el X, entre otros, que en caso de estar elevados, multiplicarían el riesgo de padecer un fenómeno trombótico.

Ampliando la línea de investigación, se podría realizar determinación de proteínas C y S a estos deportistas, ya que estos anticoagulantes naturales inactivan al FVIIIc y sería interesante observar su comportamiento en este tipo de actividad, y si juegan algún papel en este tipo de pacientes.

Por último, debido a las limitaciones de nuestro trabajo respecto a la determinación de parámetros fibrinolíticos, es imprescindible estudiar más específicamente el sistema fibrinolítico que pudiera contrarrestar el aumento significativo del FVIII y el consecuente estado de hipercoagulabilidad, a favor de un equilibrio hemostático.

# **BIBLIOGRAFÍA**

Acil T, Atalar E, Sahiner L, Kaya B, Haznedaroglu IC, Tokgozoglu L, Ovunc K, Aytemir K, Ozer N, Oto A, Ozmen F, Nazli N, Kes S, Aksoyek S. Effects of acute exercise on fibrinolysis and coagulation in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2007; 48(3):277-285

Adams GR, Zaldivar FP, Nance DM, Kodesh E, Radom-Aizik S, Cooper DM. Exercise and leukocyte interchange among central circulation, lunge, spleen, and muscle. *Brain Behav Immun* 2001; 25(4):658-666

Adams M, Williams A, Fell J. Exercise in the fight against thrombosis: friend or foe? *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(3):261-268

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213(4504):220-222

Albert CM, Mittleman M, Chae C, Minlee I, Hennekens C, Manson A. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000; 343:1355-1361

Algra A, Tijssen JGP, Poelandt JRTC, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88:180-185

Andrew M, Carter C, O'Brodovich H, Heigenhauser G. Increases in factor VIII complex and fibrinolytic activity are dependent on exercise intensity. *J Appl Physiol* 1986; 60:1917-1922

Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989; 256(1 Pt 2):132-141

Arai, M, Yorifuji H, Ikematsu S, et al. Influences of strenuous exercise on blood coagulation and fibrinolytic system. *Thromb Res* 1990; 57:465-471

Atkinson G, Drust B, George K, Reilly T, Waterhouse J. Chronobiological considerations for exercise and heart disease. *Sports Medicine* 2006; 36(6): 487-500

Bartsch P, Haeberli A, Straub PW. Blood coagulation after long distance running: antithrombin III prevents fibrin formation. *Thromb Hemost* 1990; 63:430-434

Bartsch P, Welsch B, Albert M, Friedman B, Levi M, Kruithof EKO. Balanced activation of coagulation and fibrinolysis after a 2-h triathlon. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:1465-1470

Bounameaux H, Righetti A, Moerloose PD, Bongard O, Reber G. Effects of exercise test on plasma markers of an activation of coagulation and/or fibrinolysis in patients with symptomatic or silent myocardial ischemia. *Thromb Res* 1992; 65:27-32

Buczynski A, Kedziora J, Tkaczewski W, Wachowicz B. Effect of submaximal physical exercise on antioxidative protection of human blood platelets. *Int J Sports Med* 1991; 12:52-54

Cerneca F, Crocetti G, Gombacci A, Simeone R, Tamaro G, Mangiarotti MA. Variations in hemostatic parameters after near-maximum exercise and specific tests in athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 1999; 39(1):31-36

Chatzinikolaou A, Fatouros IG, Gourgoulis V, Avloniti A, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Douroudos I, Michailidis Y, Beneka A, Malliou P, Tofas T, Georgiadis I, Mandalidis D, Taxildaris K. Time course of changes in performance and inflammatory responses after acute plyometric exercise. *J Strength Cond Res* 2010 May; 24(5):1389-1398

Chicharro JL, Sanchez O, Bandres F, et al. Platelet aggregability in relation to the anaerobic threshold. *Thromb Res* 1994; 75:251-257

Cohen RJ, Epstein SE, Cohen LS, Dennis LH. Alterations in blood fibrinolysis, and blood coagulation induced by exercise and the role of beta-adrenergic receptor stimulation. *Lancet* 1968; 2:1264-1266

Cottin F, Médigue C, Leprêtre PM, Papelier Y, Koralsztein JP, Billet V. Heart rate variability during exercise performed below and above ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(4):594-600

Dag B, Gleerup G, Bak AM, Hindberg I, Mehlsen J, Winter K. Effect of supine exercise on platelet aggregation and fibrinolytic activity. *Clin Physiol* 1994; 14:181-186

De la Cruz B, López C, Naranjo J. Analysis of heart rate variability at rest and during aerobic exercise. A study in healthy people and cardiac patients. *Br J Sports Med* 2008; 42(9):715-720

De la Cruz B, Naranjo J. Use of pNNx statistics in the evaluation of heart rate variability at rest and during exercise. *Arch Med Deporte* 2010; XXVII(138):181-190

De Paz Fernández JA, Villa Vicente JG, González Gallego J. Efectos del ejercicio físico sobre los mecanismos de la hemostasia. *Arch Med Deporte* 1991; 31:253-259

De Paz JA, Lasierra J, Villa JG, Vilades E, Martin-Nuno MA, Gonzalez-Gallego J. Changes in the fibrinolytic system associated with physical conditioning. *Eur J Appl Physiol* 1992; 65:388-393

Declaration de Helsinki (2008). World Medical Association. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html> [accedido el día 6 de Noviembre de 2011]

Dewey FE, Freeman JV, Engel G, Oviedo R, Abrol N, Ahmed N, Myers J, Froelicher VF. Novel predictor of prognosis from exercise stress testing: heart rate variability response to the exercise treadmill test. *Am Heart J* 2007; 153(2):281-288

Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med* 2009; 39(10):797-812

Drygas WK. Changes in blood platelet function, coagulation, and fibrinolytic activity in response to moderate, exhaustive, and prolonged exercise. *Int J Sports Med* 1988; 9(1):67-72

Dufaux B, Order U, Liesen H. Effect of a short maximal physical exercise on coagulation, fibrinolysis, and complement system. *Int J Sports Med* 1991; 12:38-42

Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997; 96:3224-3232

El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed Ali Z. Aggregation and activation of blood platelets in exercise and training. *Sports Med* 2005; 35(1):11-22

El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med* 2004; 34(3):181-200

El-Sayed MS, Lin X, Rattu AJM. Blood coagulation and fibrinolysis at rest and in response to maximal exercise before and after a physical conditioning programme. *Blood Coagul Fibrinol* 1996; 6:747-752

El-Sayed MS, Sale C, Jones PG, Chester M. Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(5):918-925

El-Sayed MS. Effects of exercise on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Sports Med* 1996; 22(5):282-298

El-Sayed MS. Exercise intensity-related responses of fibrinolytic activity and vasopressin in man. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22:494-500

El-Sayed MS. Extrinsic plasminogen activator response to exercise after a single dose of propranolol. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24:327-332

El-Sayed MS. Fibrinolytic and hemostatic parameters response after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25:597-602

Ferguson EW, Bernier LL, Banta GR, Yu-Yahiro J, Schoomaker EB. Effects of exercise and conditioning on clotting and fibrinolytic activity in men. *J Appl Physiol* 1987; 62:1416-1421

Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, Gentile E, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc res* 1993; 27(3):482-488

Garrido A, de la Cruz B, Garrido MA., Medina M, Naranjo J. Variabilidad de la frecuencia cardiaca en un deportista juvenil durante una competición de bádminton de máximo nivel. *Rev Andal Med Deporte* 2009; 02(02):70-74

Ghiu IA, Ferrell RE, Kulaputana O, Phares DA, Hagberg JM. Selected genetic polymorphisms and plasma coagulation factor VII changes with exercise training. *J Appl Physiol* 2004; 96(3):985-990

Gleeson, M., A. K. Blannin, D. A. Sewell, and R. Cave. Short-term changes in the blood leukocyte and platelet count following different durations of high-intensity treadmill running. *J Sports Sci* 1995; 13:115-123

Gravina L, Ruiz F, Lekue JA, Irazusta J, Gil SM. Metabolic impact of a soccer match on female players. *J Sports Sci* 2011; 29(12):1345-1352

Gunga HC, Kirsch K, Beneke R, Böning D, Hopfenmüller W, Leithäuser R, Hütler M, Röcker L. Markers of coagulation, fibrinolysis and angiogenesis after strenuous short-term exercise (Wingate-test) in male subjects of varying fitness levels. *Int J Sports Med* 2002; 23(7):495-499

Handa K, Terao Y, Mori T, et al. Different coagulability and fibrinolytic activity during exercise depending on exercise intensities. *Thromb Res* 1992; 66:613-616

Hansen JB, Wilsgard L, Olsen JO, Osterud B. Formation and persistence of procoagulant and fibrinolytic activities in circulation after strenuous physical exercise. *Thromb Hemost* 1990; 64:385-389.

Hegde SS, Goldfarb AH, Hegde S. Clotting and fibrinolytic activity change during the 1 h after a submaximal run. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6):887-892

Herren T, Bartsch P, Haeberli A, Straub PW. Increased thrombin-antithrombin III complexes after 1 h of physical exercise. *J Appl Physiol* 1992; 73:499-504

Hilberg T, Gläser D, Reckhart C, Prasa D, Stürzebecher J, Gabriel HH. Blood coagulation and fibrinolysis after long-duration treadmill exercise controlled by individual anaerobic threshold. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90(5-6):639-642

Hilberg T, Prasa D, Stürzebecher J, Gläser D, Gabriel HH. Thrombin potential and thrombin generation after exhaustive exercise. *Int J Sports Med* 2002; 23(7):500-504

Hilberg T, Prasa D, Stürzebecher J, Gläser D, Schneider K, Gabriel HH. Blood coagulation and fibrinolysis after extreme short-term exercise. *Thromb Res* 2003; 109(5-6):271-277

Houle MS, Billman GE. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am J Physiol* 1999; 276:215-223

Humphries SE, Panahloo A, Montgomery HE, Green F, Yudkin J. Gene-environment interaction in the determination of levels of haemostatic variables involved in thrombosis and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1997; 78(1):457-461

Ikarugi H, Shibata M, Shibata S, Ishii H, Taka T, Yamamoto J. High intensity exercise enhances platelet reactivity to shear stress and coagulation during and after exercise. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33(3):127-133

Ivey FM, Womac CJ, Kulaputana O, Dobrovolny CL, Wiley LA, Macko RF. A single bout of walking exercise enhances endogenous fibrinolysis in stroke patients. *Med Sci Sports Exer* 2003; 35(2):193-198

Jootar S, Chaisiripoomkere W, Thaikla O, Kaewborworn M. Effect of running exercise on haematological changes, hematopoietic cells (CFU-GM) and fibrinolytic system in humans. *J Med Assoc Thai* 1992; 75:94-98

Kamen PW, Krum H, Tonkin AM. Poincaré plots of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci* 1996; 91:201-208

Kleiger RE, Bosner MS, Rottman JN, Stein PK. Time-domain measurements of heart rate variability. *J Ambulatory Monitoring* 1993; 6(1):1-18

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT y Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262

Kulaputana O, Ghiu I, Phares DA, Ferrell RE, Macko RF, Goldberg AP, Hagberg JM. Genetic markers of fibrinolytic responses of older persons to exercise training. *Int J Sports Med* 2006; 27(8):617-622

Laing SJ, Jackson AR, Walters R, Lloyd-Jones E, Whitham M, Maassen N, Walsh NP. Human blood neutrophil responses to prolonged exercise with and without a thermal clamp. *J Appl Physiol* 2008; 104(1):20-26

Lin X, El-Sayed MS, Waterhouse J, Reilly T. Activation and disturbance of blood haemostasis following strenuous physical exercise. *Int J Sports Med* 1999; 20(3):149-153

Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(3):269-276

Lippi G, Banfi G, Montagnana M, Salvagno GL, Schena F, Guidi GC. Acute variation of leucocytes counts following a half-marathon run. *Int J Lab Hematol* 2010; 32(1 Pt 2):117-121

Lockard MM, Gopinathannair R, Paton CM, Phares DA, Hagberg JM. Exercise training-induced changes in coagulation factors in older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(4):587-592

Loon BJ, Briet E, Heere L. Fibrinolytic system during long-distance running in IDDM patients and in health subjects. *Diabetes Care* 1992; 15:991-996

López Chicharro J, Pérez Ruiz M, Yges Peña A, Legido Arce JC. Efectos del ejercicio sobre la función plaquetaria, sistemas de coagulación y fibrinólisis. *Arch Med Deporte* 1996; 56:453-459

Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84(2):482-492

Menzel K, Hilberg T. Coagulation and fibrinolysis are in balance after moderate exercise in middle-aged participants. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15(3):348-355

Molgaard H, Sorensen KE, Bjerregaard P. Attenuated 24-h heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death. *Clin Auton Res* 1991; 1:233-237

Molz AB, Heyduck B, Lill H, Spanuth E, Rocker L. The effect of different exercise intensities on the fibrinolytic system. *Eur J Appl Physiol* 1993; 67:298-304

Murakami S, Kurihara S, Titchenal CA, Ohtani M. Suppression of exercise-induced neutrophilia and lymphopenia in athletes by cystine/theanine intake: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* 2010; 7(1):23

Neumayr G, Pfister R, Mitterbauer G, Gaenzer H, Joannidis M, Eibl G, Hoertnagl H. Short-term effects of prolonged strenuous endurance exercise

on the level of haematocrit in amateur cyclists. *Int J Sports Med* 2002; 23(3):158-161

Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98:1510-1516

Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68:434-439

Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rinoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Cir Res* 1986; 59:178-193

Parekh A, Lee CM. Heart rate variability alter isocaloric exercise bouts of different intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37(4):599-605

Peat E, Dawson M, McKenzie A, Hillis WS. The effects of acute dynamic exercise on haemostasis in 1st class scottish football referees. *Br J Sports Med* 2010; 44(8):573-578

Perini R, Fisher N, Veicsteinas A, Pendergast DR. Aerobic training and cardiovascular responses at rest and during exercise in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34(4):700-708

Pober DM, Braun B, Freedbon PS. Effects of a single bout of exercise on resting heart rate variability. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(7):1140-1148

Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, et al. Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted exercise. *Thromb Res* 1998; 89:73-78

Prisco D, Paniccia R, Guarnaccia V, et al. Thrombin generation after physical exercise. *Thromb Res* 1993; 69:159-164

Rankinen T, Vaisanen S, Penttila I, Rauramaa R. Acute dynamic exercise increases fibrinolytic activity. *Thromb Hemost* 1995; 73:281-286

Ribeiro J, Almeida-Dias A, Ascensão A, Magalhães J, Oliveira AR, Carlson J, Mota J, Appell HJ, Duarte J. Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents. *J Sci Med Sport* 2007; 10(3):164-169

Rocker L, Taenzer M, Drygas WK, Lill H, Heyduck B, Altenkirch HU. Effect of prolonged physical exercise on the fibrinolytic system. *Eur J Appl Physiol* 1990; 60:478-481

Rowlands DS, Pearce E, Aboud A, Gillen JB, Gibala MJ, Donato S, Waddington JM, Green JG, Tarnopolsky MA. Oxidative stress, inflammation, and muscle soreness in a 894-km relay train run. *Eur J Appl Physiol* 2011 (Epub ahead of print)

Sakharov DA, Maltseva DV, Riabenko EA, Shkurnikov MU, Northoff H, Tonevitsky AG, Grigoriev AI. Passing the aerobic threshold is associated with substantial changes in the gene expression profile in White blood cells. *Eur J Appl Physiol* 2001 (Epub ahead of print)

Sans-Sabarfen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. *Hematología clínica* (5<sup>a</sup> ed.) Barcelona: Elsevier 2007; 33; 659-682

Sarabia ME. Acute exercise effects on heart rate variability and heart rate recovery in type I diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(5): 68

Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER, Schnieder SM, Young AJ. Blood volumen: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(2):332-348

Shimizu T, Imanishi A, Sugimoto K, Takeda N, Hirata R, Andou T, Morikawa S, Suzuki Y, Watanabe M, Okuta M, Kawana T, Namikawa Y, Suzuki M, Watanabe M, Okada T, Ohta M. Sequential changes of inflammatory and stress responses during 24-hour running. *Rinsho Byori* 2011; 59(10)930-935

Schmidt KG, Rasmussen JW. Are young platelets released in excess from the spleen in response to short-term physical exercise. *Scand. J Haematol* 1984; 32:207-214

Seals DR, Desouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol* 2008; 105(4):1323-1332

Sejersted OM, Vollestad NK, Medbo JL. Muscle fluid and electrolyte balance during and following exercise. *Acta Physiol Scand* 1986; 128(suppl.556):119-127

Skinner J, McLellan T. The transition from aerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport* 1980; 51:234-238

Smith JE. Effects of strenuous exercise on haemostasis. *Br J Sports Med* 2003; 37(5):433-435

Strano S, Lino S, Calcagnini G, Virgilio VD, Ciardo R, Cerutti S, Calcagnini G, Caselli G. Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular neural regulation in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(2):215-219

Sugawara J, Hayashi K, Kurachi S, Tanaka T, Yokoi T, Kurachi K. Age-related effects of regular physical activity on hemostatic factors in men. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26(3):203-210

Suzuki T, Yamauchi K, Yamada Y, et al. Blood coagulability and fibrinolytic activity before and after physical training during the recovery phase of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1992; 15:358-364

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-1065

Tello-Montoliu A, Roldan V, Climent VE, Sogorb F, Lip GYH, Marin F. Does smoking status influence the effect of physical exercise on fibrinolytic function in healthy volunteers? *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21(2):163-166

Toichi M, Sugiera T, Murai T, Sengoku A. A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62(1-2):79-84

Tsuji H., Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94:2850-2855

Tulppo M.P, Mäkikallio T.H, Takala T.E. S, Seppänen T, Huikuri H.V. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol* 1996; 271(1 Pt 2):244-252

Turner JE, Bosch JA, Aldred S. Measurement of exercise-induced oxidative stress in lymphocytes. *Biochem Soc Trans* 2011; 39(5):1299-1304

Väisänen SB, Humphries SE, Luong LA, Penttilä I, Bouchard C, Rauramaa R. Regular exercise, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity and the 4G/5G promoter polymorphism in the PAI-1 gene. *Thromb Haemost* 1999; 82(3):1117-1120

Van den Burg PJ, Hospers JE, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA. Aging, physical conditioning, and exercise-induced changes in hemostatic factors and reaction products. *J Appl Physiol* 2000; 88(5):1558-1564

Van den Burg PJ, Hospers JE, van Vliet M, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA. Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. *Thromb Haemost* 1995; 74(6):1457-1464

Van den Burg PJ, Hospers JE, van Vliet M, Mosterd WL, Huisveld IA. Unbalanced haemostatic changes following strenuous physical exercise. A study in young sedentary males. *Eur Heart J* 1995; 16(12):1995-2001

Van den Burg PJM, Dooijewaard G, Van Vliet M, Mosterd WL, Kluft C, Huisveld IA. Differences in uPA and tPA increase during acute exercise: relation with exercise parameters. *Thromb Hemost* 1994; 71:236-239

Van der Meer FJM, Koster T, Vanderbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Hemost* 1997; 78 (1):631-635

Yera Cobo M, Naranjo Orellana J. Efectos del ejercicio físico sobre la hemostasia: una revisión del problema. *Arch Med Deporte* 2011; 141:45-55

Wang JS, Jen CJ, Kung HC, Lin LJ, Hsiue TR, Chen HI. Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation* 1994; 90:2877–2885

Wang JS. Exercise prescription and thrombogenesis. *J Biomed Sci* 2006; 13(6):753-761

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(15):1785-1790

Waskiewicz Z, Klapcinska B, Sadowska-Krepa E, Czuba M, Kempa K, Kimsa E, Gerasimuk D. Acute metabolic responses to a 24-h ultra-marathon race in male amateur runners. *Eur J Appl Physiol* 2011 (Epub ahead of print)

Watts EJ. Haemostatic changes in long-distance runners and their relevance to the prevention of ischaemic heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991; 2(2):221-225

Weiss, C., G. Seitel, and P. Bartsch. Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:246-251

Winther K, Reine E. Exercise-induced platelet aggregation in angina, and its possible prevention by b1-selective blockade. *Eur Heart J* 1990; 11:819-823

Womack CJ, Nagelkirk PR, Coughlin AM. Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. *Sports Med* 2003; 33(11):795-807

Womack CJ, Rasmussen JM, Vickers DG, Paton CM, Osmond PJ, Davis GL. Changes in fibrinolysis following exercise above and below lactate threshold. *Thrombosis Research* 2006; 118(2):263-268

Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Trelense RB, Harper RM. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 704-710

World Medical Association AMM (2008).  
<http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>. (Accedido el 1 de Julio de 2010)

# **ANEXOS**

## ANEXO I

### PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

#### COMUNICACIONES EN CONGRESOS

“Variabilidad de la frecuencia cardiaca en pruebas repetidas de tiempo límite: un caso”

De la Cruz Torres B, **Yera Cobo M**, Carranza Márquez MD, Sarabia Cachadiña E, Ribas Serna J, Naranjo Orellana J.

XIII Congreso Nacional de la Federación Española de Medicina del Deporte. Bilbao, 28 al 30 de octubre, 2010.

Publicado en Archivos de Medicina del Deporte, 2010; 139:365

“Alteraciones de la hemostasia en ejercicio de alta intensidad: a propósito de un caso”

Carranza Márquez MD, **Yera Cobo M**, De la Cruz Torres B, Sarabia Cachadiña E, Ribas Serna J, Naranjo Orellana J.

XIII Congreso Nacional de la Federación Española de Medicina del Deporte. Bilbao, 28 al 30 de octubre, 2010.

Publicado en Archivos de Medicina del Deporte, 2010; 139:376

#### PUBLICACIONES EN REVISTAS NACIONALES

"Efectos del ejercicio físico sobre la hemostasia: una revisión del problema".

**Yera Cobo M**, Naranjo Orellana J

Arch Med Deporte, 2011; 141:45-55

“Alteraciones de la hemostasia en ejercicio de alta intensidad. A propósito de un caso”.

Carranza Márquez MD, **Yera Cobo M**, De la Cruz Torres B, Sarabia Cachadiña E, Ribas Serna J, Naranjo Orellana J.

Rev Andal Med Deporte. 2011;4(4):175-177

#### PUBLICACIONES EN REVISTAS INDEXADAS EN JCR

“Coagulation after exhaustion tests in trained runners”.

**Yera Cobo M**, De la Cruz Torres B, Sarabia Cachadiña E, Carranza Márquez MD, Ribas Serna J, Naranjo Orellana J.

Int J Sports Med (Pendiente de revisión)

## ANEXO II

### DATOS INDIVIDUALES DE LAS PRUEBAS

SUJETO	EDAD	VAM	FASE	TTE	CK	LACTATO	FC	
	años	km/h		seg	U.I.	mM/L	min-1	
DCC-13275	39	17	Reposo		89,60	1,20		
			Serie 1	380	113,00	15,60	175	
			Recup. 15'					102
			Serie 2	290	132,00	12,70	171	
			Recup. 15'					104
			Serie 3	300	99,00	11,40	170	
			Rec.up 30'		120,00	5,09	102	
			Recup. 60'		85,00	2,21	92	
Recup. 90'				85				
RPG-15177	29	18,5	Reposo		122	3,4		
			Serie 1	320	138	12,4	182	
			Recup. 15'				99	
			Serie 2	283	196,8	10,5	181	
			Recup. 15'				98	
			Serie 3	283	149	13,7	181	
			Recup. 30'		142	3,75	100	
			Recup. 60'		126	2,99	89	
Recup. 90'		116	2,28	82				
SPM-11264	36	17	Reposo		158	1,43		
			Serie 1	165	184	12,8	165	
			Recup. 15'					
			Serie 2	180	165	13	167	
			Recup. 15'					
			Serie 3	164	153	15,3	166	
			Recup. 30'		170	5,22		
			Recup. 60'		198	3		
Recup. 90'		180	2,38					
FGT-09636	41	17	Reposo		91,4	1,96		
			Serie 1	194	80,3	11,5		
			Recup. 15'					
			Serie 2	144	84,5	13,4		
			Recup. 15'					
			Serie 3	145	89,5	12,1		
			Recup. 30'		86,5	7,9		
			Recup. 60'		55,9	5,02		
Recup. 90'		98	3,41					

IRA-01864	32	19,5	Reposo		1,86		
			Serie 1	205	8,57	171	
			Recup. 15'			85	
			Serie 2	252	9,37	174	
			Recup. 15'			91	
			Serie 3	334	11,1	176	
			Recup. 30'		4,08	86	
			Recup. 60'		3,04	68	
			Recup. 90'		2,84	59	
CMP-99999	27	17	Reposo		57,4	1,44	
			Serie 1	244	59,7	15,5	195
			Recup. 15'				
			Serie 2	198	76,9	14,8	193
			Recup. 15'				
			Serie 3	196	76,7	17	191
			Recup. 30'		56,2	8,48	
			Recup. 60'		68,3	4,25	
			Recup. 90'		69	2,49	
EVR-15589	40	18	Reposo		92,2	1,89	
			Serie 1	183	105	9,03	117
			Recup. 15'				
			Serie 2	243	107	11,9	108
			Recup. 15'				
			Serie 3	188	108	12,5	115
			Recup. 30'		90,5	7,07	
			Recup. 60'		84,8	3,47	
			Recup. 90'		98,6	3,24	
MMT-15600	24	17	Reposo		129	1,62	
			Serie 1	394	139	6,79	172
			Recup. 15'				
			Serie 2	403	101	9,54	174
			Recup. 15'				
			Serie 3	416	165	8,88	178
			Recup. 30'		139	3,86	
			Recup. 60'		150	3,22	
			Recup. 90'		147	2,45	
JLCG-07736	42	18	Reposo		190	1,55	
			Serie 1	293	223	11	173
			Recup. 15'				
			Serie 2	305	223	8,49	167
			Recup. 15'				
			Serie 3	355	258	9,93	175
			Recup. 30'		220	5,79	
			Recup. 60'		215	3,65	
			Recup. 90'		203	2,6	

JCCG-10593	37	18	Reposo		250	2,11	
			Serie 1	274	260	13,1	177
			Recup. 15'				103
			Serie 2	307	280	12,5	175
			Recup. 15'				105
			Serie 3	330	235	12,1	175
			Recup. 30'		290	6,44	96
			Recup. 60'		226	2,9	79
			Recup. 90'		230	2,76	65
JLG-15462	30	20	Reposo		79,2	1,71	
			Serie 1	153	76	7,37	184
			Recup. 15'				113
			Serie 2	123	91	10,5	183
			Recup. 15'				124
			Serie 3	131	111	11,1	183
			Recup. 30'		89,1	5,68	110
			Recup. 60'		86,4	3,37	85
			Recup. 90'		87,4	2,44	66

## ANEXO III

### DATOS INDIVIDUALES DE VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

SUJETO	EDAD VAM		FASE	SDRR	pRR50	SD1	SD2	HF	LF
	años	km/h							
DCC-13275	39	17	Reposo	66,76	2,36	19,21	81,56	666,80	1740,28
			Serie 1	4,11	0,00	17,03	18,44	10,02	3,05
			Recup. 15'	17,88	0,09	30,48	143,59	24,27	172,70
			Serie 2	9,02	0,00	15,00	50,25	8,19	0,30
			Recup. 15'	28,42	0,14	41,73	214,45	87,66	643,65
			Serie 3	11,55	0,00	13,00	66,48	8,22	0,24
			Recup. 30'	26,68	0,51	41,68	266,60	135,47	968,02
			Recup. 60'	36,29	0,27	50,77	330,28	135,49	973,66
Recup. 90'	43,13	0,97	80,06	361,53	193,55	1223,20			
RPG-15177	29	18,5	Reposo						
			Serie 1	7,76	0,00	23,85	41,11	4,53	0,93
			Recup. 15'	33,06	0,58	39,96	195,88	161,01	848,67
			Serie 2	9,69	0,00	11,18	53,08	6,32	1,09
			Recup. 15'	23,98	0,17	31,40	191,63	167,90	915,16
			Serie 3	11,79	0,00	35,47	74,33	35,48	3,42
			Recup. 30'	46,35	5,24	85,00	419,49	441,60	2138,91
			Recup. 60'	72,40	15,46	114,55	396,72	893,66	4596,57
Recup. 90'	80,80	14,94	132,64	444,78	1454,49	5446,74			
IRA-01864	32	19,5	Reposo	151,91	54,41	3,54	10,13	7408,83	9026,33
			Serie 1	7,59	0,00	31,95	32,80	193,12	154,17
			Recup. 15'	66,56	14,02	133,70	466,86	760,80	1014,51
			Serie 2	11,89	2,95	110,63	90,80	48,27	29,93
			Recup. 15'	60,74	8,70	134,27	436,35	110,31	786,93
			Serie 3	10,87	0,56	83,86	79,91	10,03	0,99
			Recup. 30'	79,54	7,17	170,85	506,34	938,63	1177,40
			Recup. 60'	124,53	31,35	294,16	738,93	2050,16	2797,86
Recup. 90'	163,56	44,68	257,26	907,93	3415,24	4839,64			
JCCG-10593	37	18	Reposo	89,45	44,17	47,70	202,97	2804,90	2755,37
			Serie 1	6,17	0,00	10,00	18,03	8,05	0,90
			Recup. 15'	28,27	0,15	56,46	198,73	73,70	489,63
			Serie 2	9,65	0,00	16,97	43,84	11,26	0,34
			Recup. 15'	34,42	0,00	44,94	222,99	43,01	286,34
			Serie 3	9,83	0,00	15,81	51,74	11,42	0,54
			Recup. 30'	47,51	0,82	73,41	397,89	264,54	1872,27
			Recup. 60'	81,31	7,95	175,86	710,05	661,97	4147,88
Recup. 90'	120,40	30,65	367,10	844,43	1537,77	6306,80			
JLG-15462	30	20	Reposo	52,87	5,89	20,78	92,64	672,48	1751,10
			Serie 1	10,22	0,00	2,83	47,38	8,51	4,96
			Recup. 15'	41,41	3,02	123,69	359,49	149,52	775,78
			Serie 2	10,02	0,00	11,40	54,49	175,05	487,86
			Recup. 15'	39,11	0,48	70,29	274,54	80,67	330,90
			Serie 3	6,72	0,00	8,06	30,48	7,13	21,55
			Recup. 30'	51,25	3,41	160,64	432,90	551,80	2264,43
			Recup. 60'	104,53	13,62	250,99	756,45	1941,57	3824,85
Recup. 90'	143,76	44,24	464,29	980,89	3271,97	6099,03			

## ANEXO IV

### DATOS INDIVIDUALES DE LA SERIE ROJA

SUJETO	FASE	Hematíes	Hb	HCTO	VCM	HbCM	CHbCM	RDW
		mill/mm3	g/dL	%	fL	pgr	%	%
DCC-13275	Reposo	4,71	13,9	41,9	88,8	29,5	33,2	11,9
	Serie 1	5,37	15,4	48,6	90,5	28,7	32,2	12,2
	Recup. 15'							
	Serie 2	5,56	15,7	50,1	90,2	28,2	32,5	12,1
	Recup. 15'							
	Serie 3	5,41	15,5	48,5	89,7	28,7	32	11,9
	Recup. 30'	5,03	14,7	44,9	89,3	29,2	32,7	12,2
	Recup. 60'							
	Recup. 90'							
RPG-15177	Reposo	5,14	14,3	43,1	83,8	30,2	33,1	13,1
	Serie 1	5,32	15,2	46,6	87,6	28,7	32,7	13,2
	Recup. 15'							
	Serie 2	5,25	15,1	45,7	87,1	28,8	33,1	13,7
	Recup. 15'							
	Serie 3	5,41	14,2	47	86,9	30,2	33,2	12,8
	Recup. 30'	4,91	14,1	42	85,3	28,6	33,6	12,6
	Recup. 60'	4,65	13,6	39,8	85,5	29,3	34,2	13
	Recup. 90'	5	14,3	42,7	85,4	28,6	33,5	12,2
SPM-11264	Reposo	4,55	21,3	43,6	95,7	46,7	48,8	12
	Serie 1	4,84	15,3	47,1	97,3	31,7	32,6	13,8
	Recup. 15'							
	Serie 2	4,84	15,3	47,2	97,5	31,6	32,5	13,6
	Recup. 15'							
	Serie 3	4,94	15,6	48	97,3	31,7	32,5	13,1
	Recup. 30'	4,56	23,7	43,8	96	52	54,1	12,8
	Recup. 60'	3,99	20,3	38,2	95,7	51	53,3	12
	Recup. 90'	4,23	13,5	40,9	96,7	31,8	32,9	13,7
FGT-09636	Reposo	4,72	14,8	42,6	90,2	31,4	34,8	11,7
	Serie 1	4,65	14,9	43	92,4	32,1	34,7	11,5
	Recup. 15'							
	Serie 2	4,56	14,7	42	92,2	32,3	35	12,3
	Recup. 15'							
	Serie 3	4,79	16,9	44,5	93	35,2	37,8	13,1
	Recup. 30'	4,44	17,9	40,7	91,7	40,3	43,9	12,2
	Recup. 60'	4,34	19,8	39,9	92	45,6	49,6	11,4
	Recup. 90'	4,54	13,6	40,9	90,1	30	33,3	13,3
IRA-01864	Reposo	4,33	19,8	39,7	91,5	45,6	49,8	11,1
	Serie 1	4,49	21,2	41,1	91,6	47,3	51,7	10,6
	Recup. 15'							
	Serie 2	4,47	21,2	40,9	91,7	47,5	51,8	11,1
	Recup. 15'							
	Serie 3	4,33	20,3	39,9	92,2	46,8	50,7	12,3
	Recup. 30'	4,15	17,8	37,8	91,1	42,8	47	10,9
	Recup. 60'	4,26	17,4	39	91,6	40,9	44,7	10,8
	Recup. 90'	4,28	19,3	39,2	91,7	45,2	49,3	11,1

CMP-99999	Reposo	4,9	15,2	43,6	88,9	31	34,8	13,4
	Serie 1	5,08	15,3	46,1	90,8	30,1	33,2	14,1
	Recup. 15'							
	Serie 2	4,95	15,1	44,9	90,7	30,5	33,7	13,1
	Recup. 15'							
	Serie 3	5,04	15,4	45,5	90,3	30,5	33,8	13,3
	Recup. 30'	4,69	14,3	42,1	89,1	30,4	34,2	13,1
	Recup. 60'	4,58	14	40,7	88,9	30,5	34,3	13,7
EVR-15589	Reposo	4,57	14	40,8	89,4	30,6	34,2	14,2
	Serie 1		14,4	42,3	90,4	30,7	34	14,4
	Recup. 15'							
	Serie 2	4,74	14,5	43,1	90,8	30,6	33,7	13,5
	Recup. 15'							
	Serie 3	4,72	14,5	42,8	90,7	30,7	33,9	14,3
	Recup. 30'	4,34	13,5	38,9	89,8	31,2	34,7	13,3
	Recup. 60'	4,15	12,8	37,4	90	30,8	34,3	13,5
MMT-15600	Reposo	4,69	14,8	43	91,8	31,6	34,4	13,6
	Serie 1	4,56	14,6	42,3	92,9	32,1	34,5	12,7
	Recup. 15'							
	Serie 2	4,64	14,9	43,4	93,5	32,1	34,3	14,3
	Recup. 15'							
	Serie 3	4,61	14,6	42,5	92,7	31,9	34,5	13,8
	Recup. 30'	4,36	13,7	40,3	92,4	31,5	34,1	13,1
	Recup. 60'	4,18	13,2	38,3	91,8	31,6	34,5	12,9
JLCG-07736	Reposo	4,54	14,1	41,5	91,4	31	33,9	14
	Serie 1	4,86	15,3	45,5	93,6	31,5	33,7	13,7
	Recup. 15'							
	Serie 2	4,65	14,6	43,6	93,8	31,4	33,5	14,9
	Recup. 15'							
	Serie 3	4,57	14,5	42,6	93,2	31,7	34,1	14,2
	Recup. 30'	4,53	13,6	42	92,6	29,9	32,3	14,2
	Recup. 60'	4,23	13,3	38,8	91,7	31,6	34,4	13,7
JCCG-10593	Reposo	4,9	15,5	43,7	89,2	31,6	35,4	11,8
	Serie 1	4,81	14,9	43,4	90,3	30,9	34,3	11,3
	Recup. 15'							
	Serie 2	4,69	15	42,5	90,6	31,9	35,2	11,4
	Recup. 15'							
	Serie 3	4,68	14,8	42,2	90,1	31,7	35,2	11,6
	Recup. 30'	4,67	14	41,5	89	30,1	33,8	13
	Recup. 60'	4,42	13,7	39,1	88,6	31	35	12,7
JLG-15462	Reposo	4,94	15,3	45,9	92,9	30,9	33,3	14,7
	Serie 1	5	15,5	46,6	93,2	30,9	33,2	14,5
	Recup. 15'							
	Serie 2	5,08	15,8	47,3	93,2	31,2	33,5	14,2
	Recup. 15'							
	Serie 3	5,16	16,1	48,2	93,4	31,2	33,4	14,2
	Recup. 30'	5,05	15,5	46,3	91,6	30,7	33,5	13,7
	Recup. 60'	4,9	15,2	45	91,8	31	33,8	14
Recup. 90'	4,94	15,4	45,6	92,2	31,2	33,8	13,9	

## ANEXO V

### DATOS INDIVIDUALES DE LA SERIE BLANCA EN PORCENTAJES

SUJETO	FASE	LEUCOCITOS	NEUTROF.	LINROC.	MONOC.	EOSINÓF.	BASÓF.
		xmil/uL	%	%	%	%	%
DCC-13275	Reposo	8,9	72,6	18,8	7,8	0,4	0,4
	Serie 1	12,5	61,1	35	3,6	0,3	0
	Recup. 15'						
	Serie 2	12,7	62	28,8	9	0,6	0,6
	Recup. 15'						
	Serie 3	12,2	61,6	32,1	6	0,4	0
	Recup. 30'	9,4	79,8	16,5	3,4	0,3	0
	Recup. 60'						
	Recup. 90'						
RPG-15177	Reposo	4,5	51	38	6,1	4,5	0,5
	Serie 1	9	33	54,9	7,7	4	0,4
	Recup. 15'						
	Serie 2	8,1	37	50,9	6,9	4,4	0,7
	Recup. 15'						
	Serie 3	7,4	37,8	49,5	8	4,2	0,5
	Recup. 30'	3,6	63,1	25,5	6,8	4,4	0,2
	Recup. 60'	4	66,6	22,8	6,9	3,7	0,1
	Recup. 90'	5	65,6	24	6,9	3,2	0,3
SPM-11264	Reposo	6	38,8	43,2	8,2	9,2	0,6
	Serie 1	9,5	28,2	57	8,3	6,2	0,3
	Recup. 15'						
	Serie 2	9,4	28,1	57,1	8,2	6,4	0,2
	Recup. 15'						
	Serie 3	9,4	29,3	56,4	7,4	6,1	0,9
	Recup. 30'	5,4	53,5	38,2	2,4	6	0
	Recup. 60'	4,9	61,4	31,3	2,4	4,9	0
	Recup. 90'	5,5	65	22,9	7,9	3,4	0,9
FGT-09636	Reposo	8,5	50,3	45,1	3,5	1,1	0
	Serie 1	11,5	39,6	55	4,4	1,1	0
	Recup. 15'						
	Serie 2	12,3	37,8	56,8	4,5	0,9	0,1
	Recup. 15'						
	Serie 3	14	40,7	54,2	3,9	1,1	0
	Recup. 30'	11,1	76	21,2	2	0,8	0
	Recup. 60'	12,8	85,4	12,9	1,3	0,4	0
	Recup. 90'	14,4	84,9	12,1	2,4	0,2	0,4
IRA-01864	Reposo	6,6	20	77,1	1,4	1,4	0
	Serie 1	13,8	11,9	85,9	1,4	0,8	0
	Recup. 15'						
	Serie 2	14,1	12,8	85,2	1	0,9	0
	Recup. 15'						
	Serie 3	14,4	12,8	84,9	1,6	0,7	0,1
	Recup. 30'	3	49,6	41	5,8	2,1	1,5
	Recup. 60'	3	55,2	41,5	1,9	1,4	0,1
	Recup. 90'	3,7	57,4	39,9	1,3	1,4	0

CMP-99999	Reposo	5,9	49,7	38,6	8,5	3	0,3
	Serie 1	10,5	36	50,4	10,9	2,1	0,6
	Recup. 15'						
	Serie 2	9,8	38,6	46,6	11,8	2,5	0,5
	Recup. 15'						
	Serie 3	8,8	41,4	44,8	10,9	2,1	0,8
	Recup. 30'	4,8	63,7	24,2	9,3	2,8	0,1
	Recup. 60'	5,8	71,2	18,4	8,5	1,8	0,1
	Recup. 90'	6,7	73,5	18,6	6,4	0,8	0,7
EVR-15589	Reposo	4	44,6	47	6,8	1,4	0,1
	Serie 1	6	33,7	56,5	7,8	1,2	0,9
	Recup. 15'						
	Serie 2	7	33,4	57,7	7,6	1,2	0,2
	Recup. 15'						
	Serie 3	6,3	35,2	54,7	8	1,1	1
	Recup. 30'	3,2	59,3	33,4	5,7	0,9	0,7
	Recup. 60'	3,7	70	21,7	6,8	0,6	0,9
	Recup. 90'	3,8	72,3	19,5	6,7	0,6	1
MMT-15600	Reposo	6,8	47,7	43,8	7,8	0,1	0,5
	Serie 1	10,5	36,3	52,8	9,9	0,2	0,8
	Recup. 15'						
	Serie 2	11,3	37,2	51,6	10,4	0,2	0,6
	Recup. 15'						
	Serie 3	10,5	42,4	48,3	8,8	0,1	0,5
	Recup. 30'	6	69,2	25,2	5,4	0,1	0,1
	Recup. 60'	6,3	69,8	21,7	8	0,1	0,4
	Recup. 90'	6,9	68,3	24,3	7,2	0	0,1
JLCG-07736	Reposo	5,4	64,2	26	8,4	0,8	0,6
	Serie 1	10,1	46,7	44,6	7,8	0,6	0,3
	Recup. 15'						
	Serie 2	9,2	49,3	41	8,4	0,4	0,9
	Recup. 15'						
	Serie 3	8,7	52,3	39,4	7,4	0,3	0,5
	Recup. 30'	4,7	67,8	26,7	5,1	0,3	0,2
	Recup. 60'	7,4	87,1	8	4,1	0,3	0,5
	Recup. 90'	8,5	86,5	8,4	4,2	0,1	0,7
JCCG-10593	Reposo	5,8	57,5	33,4	5,9	2,5	0,7
	Serie 1	10,6	42,2	49,3	6	2,3	0,2
	Recup. 15'						
	Serie 2	11	42,8	46,8	7,5	1,9	1
	Recup. 15'						
	Serie 3	10,3	48,6	41,4	7,5	1,5	1
	Recup. 30'	7,2	80,7	13,6	3,9	1,1	0,7
	Recup. 60'	8,1	86,3	8,1	4,6	0,5	0,5
	Recup. 90'	10,6	87,7	8,3	3,3	0,2	0,5
JLG-15462	Reposo	5,9	53,6	29,1	5,9	10,4	0,9
	Serie 1	8,4	43,2	39,4	8,4	8,2	0,9
	Recup. 15'						
	Serie 2	8,7	42	40,8	7,7	8,5	1
	Recup. 15'						
	Serie 3	7,9	47,6	36,8	6,1	9,4	0,1
	Recup. 30'	6,3	71	16,5	3,5	8,1	0,8
	Recup. 60'	7,9	82,2	9,6	4	3,5	0,7
	Recup. 90'	8,6	84,8	8	4,3	2,4	0,5

## DATOS INDIVIDUALES DE LA SERIE BLANCA EN VALORES ABSOLUTOS

SUJETO	FASE	LEUCOCITOS	NEUTRÓF.	LINFOC.	MONOC.	EOSINÓF.	BASÓF.
		xmil/uL	xmil/uL	xmil/uL	xmil/uL	xmil/uL	xmil/uL
DCC-13275	Reposo	8,9	6,5	1,7	0,7	0	0
	Serie 1	12,5	7,7	4,4	0,5	0	0
	Recup. 15'						
	Serie 2	12,7	7,9	3,5	0,1	0,1	0,1
	Recup. 15'						
	Serie 3	12,2	7,5	3,9	0,7	0	0
	Recup. 30'	9,4	7,5	1,6	0,3	0	0
	Recup. 60'						
	Recup. 90'						
RPG-15177	Reposo	4,5	2,4	1,8	0,3	0,2	0
	Serie 1	9	3,1	5	0,7	0,4	0
	Recup. 15'						
	Serie 2	8,1	3	4,2	0,6	0,4	0,1
	Recup. 15'						
	Serie 3	7,4	2,8	3,7	0,6	0,3	0
	Recup. 30'	3,6	2,3	1	0,2	0,1	0
	Recup. 60'	4	2,7	1	0,3	0,1	0
	Recup. 90'	5	3,3	1,2	0,3	0,2	0
SPM-11264	Reposo	6	2,3	2,6	0,5	0,6	0
	Serie 1	9,5	2,6	5,4	0,8	0,6	0,1
	Recup. 15'						
	Serie 2	9,4	2,5	5,4	0,8	0,6	0,1
	Recup. 15'						
	Serie 3	9,4	2,7	5,3	0,7	0,6	0,1
	Recup. 30'	5,4	2,9	2,1	0,1	0,3	0
	Recup. 60'	4,9	3	1,5	0,1	0,2	0
	Recup. 90'	5,5	3,5	1,3	0,4	0,2	0
FGT-09636	Reposo	8,5	4,3	3,9	0,3	0,1	0
	Serie 1	11,5	4,6	6,3	0,5	0,1	0
	Recup. 15'						
	Serie 2	12,3	4,7	7	0,5	0,1	0
	Recup. 15'						
	Serie 3	14	5,7	7,6	0,6	0,2	0
	Recup. 30'	11,1	8,4	2,4	0,2	0,1	0
	Recup. 60'	12,8	10,9	1,7	0,2	0	0
	Recup. 90'	14,4	12,2	1,7	0,3	0	0,1
IRA-01864	Reposo	6,6	1,3	5,1	0,1	0,1	0
	Serie 1	13,8	1,6	11,8	0,2	0,1	0
	Recup. 15'						
	Serie 2	14,1	1,8	12	0,1	0,1	0
	Recup. 15'						
	Serie 3	14,4	1,8	12,2	0,2	0,1	0
	Recup. 30'	3	1,5	1,3	0,2	0,1	0
	Recup. 60'	3	1,6	1,2	0,1	0	0
	Recup. 90'	3,7	2,1	1,5	0	0,1	0

CMP-99999	Reposo	5,9	2,9	2,3	0,5	0,2	0
	Serie 1	10,5	3,8	5,3	1,2	0,2	0
	Recup. 15'						
	Serie 2	9,8	3,8	4,6	1,2	0,2	0
	Recup. 15'						
	Serie 3	8,8	3,7	4	1	0,2	
	Recup. 30'	4,8	3,1	1,2	0,4	0,1	0
	Recup. 60'	5,8	4,1	1,1	0,5	0,1	0
	Recup. 90'	6,7	4,9	1,2	0,4	0,1	0
EVR-15589	Reposo	4	1,8	1,9	0,3	0,1	0
	Serie 1	6	2,1	3,4	0,5	0,1	0
	Recup. 15'						
	Serie 2	7	2,3	4	0,5	0,1	0
	Recup. 15'						
	Serie 3	6,3	2,2	3,4	0,5	0,1	0,1
	Recup. 30'	3,2	1,9	1,1	0,2	0	0
	Recup. 60'	3,7	2,6	0,8	0,3	0	0
	Recup. 90'	3,8	2,7	0,7	0,3	0	0
MMT-15600	Reposo	6,8	3,3	3	0,5	0	0
	Serie 1	10,5	3,8	5,5	1	0	0
	Recup. 15'						
	Serie 2	11,3	4,2	5,8	1,2	0	0
	Recup. 15'						
	Serie 3	10,5	4,4	5,1	0,9	0	0
	Recup. 30'	6	4,1	1,5	0,3	0	0
	Recup. 60'	6,3	4,4	1,4	0,5	0	0
	Recup. 90'	6,9	4,7	1,7	0,5	0	0
JLCG-07736	Reposo	5,4	3,4	1,3	0,5	0	0,1
	Serie 1	10,1	4,6	4,5	0,8	0,1	0,1
	Recup. 15'						
	Serie 2	9,2	4,5	3,8	0,8	0	0,2
	Recup. 15'						
	Serie 3	8,7	4,4	3,4	0,6	0	0,1
	Recup. 30'	4,7	3,2	1,3	0,2	0	0
	Recup. 60'	7,4	6,5	0,6	0,3	0	0
	Recup. 90'	8,5	7,3	0,7	0,4	0	0,1
JCCG-10593	Reposo	5,8	3,3	1,9	0,3	0,1	0
	Serie 1	10,6	4,5	5,2	0,6	0,2	0
	Recup. 15'						
	Serie 2	11	4,7	5,1	0,8	0,2	0,1
	Recup. 15'						
	Serie 3	10,3	5	4,3	0,8	0,2	0,1
	Recup. 30'	7,2	5,8	1	0,3	0,1	0
	Recup. 60'	8,1	6,9	0,6	0,4	0	0
	Recup. 90'	10,6	9,3	0,9	0,4	0	0,1
JLG-15462	Reposo	5,9	3,2	1,7	0,3	0,6	0,1
	Serie 1	8,4	3,6	3,3	0,7	0,7	0,1
	Recup. 15'						
	Serie 2	8,7	3,7	3,5	0,7	0,7	0,1
	Recup. 15'						
	Serie 3	7,9	3,8	2,9	0,5	0,7	0
	Recup. 30'	6,3	4,5	1,1	0,2	0,5	0,1
	Recup. 60'	7,9	6,5	0,8	0,3	0,3	0,1
	Recup. 90'	8,6	7,3	0,7	0,4	0,2	0

## ANEXO VI

### DATOS INDIVIDUALES DE PLAQUETAS Y COAGULACIÓN

SUJETO	FASE	PLAQUETAS	VPM	TP	AP	INR	TPTA	FIBRIN.	FVIII
		xmil/uL	fL	seg	%		seg	mg/dL	%
DCC-13275	Reposo	248	8,8	12,4	82,6	1,2	29,5	398,1	77
	Serie 1	282	9,8	10,4	109	0,92	21,3	371,8	250
	Recup. 15'								
	Serie 2	284	10,2	11,3	96,1	1,04	22	425,1	250
	Recup. 15'								
	Serie 3	275	10,6	11,5	93,4	1,07	22,1	467	250
	Recup. 30'	285	9,1	10,6	106	0,94	23	452,9	250
Recup. 60'								198	
Recup. 90'									
RPG-15177	Reposo	227	9,7	14,4	66,2	1,5	28,7	176,9	39
	Serie 1	224	10,3	14	68,9	1,43	21,4	218,1	171
	Recup. 15'								
	Serie 2	236	10,7	14,7	64,5	1,54	26,8	167	93
	Recup. 15'								
	Serie 3	227	11,1	13,9	69,9	1,42	21	197,2	224
	Recup. 30'	180	9,4	13,6	71,9	1,37	23,2	197,2	100
Recup. 60'	171	8,7	13	70,4	1,4	23,9	176,9	136	
Recup. 90'	178	9,2	13,8	70,4	1,4	23	197,2	118	
SPM-11264	Reposo	247	9,7	13,5	72,9	1,36	28,6	167	32
	Serie 1	259	10,2	13,5	72,9	1,36	27,2	176,9	197
	Recup. 15'								
	Serie 2	262	9,1	13,4	73,5	1,34	22,6	167	109
	Recup. 15'								
	Serie 3	269	9,1	13,8	70,4	1,4	23,2	167	174
	Recup. 30'	246	9,1	13,8	70,4	1,4	24,2	157,4	239
Recup. 60'	201	10	13,8	70,4	1,4	22,4	167	138	
Recup. 90'	217	8,6	14,5	65,7	1,51	24,8	176,9	206	
FGT-09636	Reposo	177	8	13,3	74,6	1,33	34,7	186,9	84
	Serie 1	152	8	13,4	73,5	1,34	23	239,8	239
	Recup. 15'								
	Serie 2	167	8	13,4	73,5	1,34	22,9	239,8	278
	Recup. 15'								
	Serie 3	197	8	13,3	74,6	1,33	23,4	309,1	349
	Recup. 30'	170	8	13,3	74,6	1,33	27,7	250,9	243
Recup. 60'	144	8	13,4	73,5	1,34	24,7	273,7	343	
Recup. 90'	189	8	13	76,9	1,28	22,1	186,9	537	
IRA-01864	Reposo	248	9,5	13,2	76,9	1,28	28,5	218,1	84
	Serie 1	284	10,2	12,9	78,1	1,27	26,2	197,2	122
	Recup. 15'								
	Serie 2	280	9,5	12,8	78,7	1,25	25,1	207,6	166
	Recup. 15'								
	Serie 3	289	10,1	13,7	71,4	1,39	22,7	207,6	191
	Recup. 30'	252	9,6	13,5	72,9	1,36	23,5	197,2	168
Recup. 60'	238	9	13,9	69,9	1,42	24,8	186,9	182	
Recup. 90'	258	9,9	13,3	74,6	1,33	27,6	207,6	127	

CMP-99999	Reposo	311	8,5	14,2	67,5	1,47	29	167	31
	Serie 1	344	10,9	13,2	75,1	1,2	23,7	167	116
	Recup. 15'								
	Serie 2	333	9,2	14	68,9	1,43	24,7	218,1	210
	Recup. 15'								
	Serie 3	344	9,9	14	68,9	1,43	23,5	197,2	177
	Recup. 30'	307	8,3	13,8	70,4	1,4	23,9	176,9	152
	Recup. 60'	293	8,2	13,8	70,4	1,4	24,5	228,9	119
	Recup. 90'	288	8,4	14,6	64,9	1,53	26,6	157,4	104
EVR-15589	Reposo	129	10,2	13,7	71,4	1,39	30,2	186,9	60
	Serie 1	151	11,2	13,6	71,9	1,37	30,7	186,9	177
	Recup. 15'								
	Serie 2	175	9,5	13,4	73,5	1,34	28,4	197,2	164
	Recup. 15'								
	Serie 3	175	8,5	13,5	72,9	1,36	24,4	186,9	264
	Recup. 30'	150	8,4	13,6	71,9	1,37	27,5	176,9	207
	Recup. 60'	151	9,5	13,6	71,9	1,37	24,6	167	130
	Recup. 90'	133	10,2	13,5	72,9	1,36	25,3	167	108
MMT-15600	Reposo	248	8,2	14,6	64,9	1,53	28,2	207,6	48
	Serie 1	259	8,6	15,7	58,8	1,7	27,8	197,2	191
	Recup. 15'								
	Serie 2	263	9,5	14,8	63,6	1,56	29,8	218,1	66
	Recup. 15'								
	Serie 3	273	10,2	15	62,5	1,59	25,3	207,6	144
	Recup. 30'	235	9,6	14,8	63,6	1,53	31,7	207,6	67
	Recup. 60'	230	8,1	14,6	64,9	1,53	26	228,9	89
	Recup. 90'	234	8,5	14,7	64,5	1,54	23,63	228,9	113
JLCG-07736	Reposo	186	8,7	14,3	67,1	1,48	28,2	167	122
	Serie 1	226	11,9	14	68,9	1,43	25,6	186,9	210
	Recup. 15'								
	Serie 2	217	9,6	13,8	70,4	1,4	23,7		228
	Recup. 15'								
	Serie 3	213	9,3	13,8	70,4	1,4	22,2		394
	Recup. 30'		9,5	13,9	69,9	1,42	22,7		287
	Recup. 60'	170	9	14,5	65,7	1,32	22,6		273
	Recup. 90'	172	9,5	13,3	74,6	1,33	22,9		394
JCCG-10593	Reposo	256	9,3	13,7	71,4	1,39	29,2	167	89
	Serie 1	262	11,1	13,9	69,9	1,42	26,7	197,2	224
	Recup. 15'								
	Serie 2	264	9,8	13,8	70,4	1,4	26,2	176,9	287
	Recup. 15'								
	Serie 3	264	9,9	13,9	69,9	1,42	23,3	157,4	319
	Recup. 30'	225	9,4	14	68,9	1,43	24,6	167	264
	Recup. 60'	221	9,5	13,9	69,9	1,42	25,9	157,4	287
	Recup. 90'	213	9,7	13,6	71,9	1,37	26,9	167	336
JLG-15462	Reposo	196	10,3	13	76,99	1,28	27,7	250	71
	Serie 1	181	11,6	13,1	76,3	1,3	23,8	271	210
	Recup. 15'								
	Serie 2	193	9,8	13,2	75,1	1,31	22,2	271	260
	Recup. 15'								
	Serie 3	189	11,5	13,1	76,3	1,3	22,2	244	381
	Recup. 30'	164	8,5	12,7	80	1,24	28,1	218	450
	Recup. 60'	178	9,2	12,1	86,2	1,15	22,4	142	403
	Recup. 90'	186	9,1	13,4	73,5	1,34	27,8	93	313

