



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE MURCIA



*Edita:*



*Realización y producción:*

Contraste Publicaciones, S.L.

C/ Juan Ramón Jiménez, 8 bajo - Edif. Albéniz I

30011 Murcia

~~*Depósito Legal:*~~

~~MU-0.000-2009~~

# DISCURSO

*de recepción pública del Académico Numerario  
de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia*

**ILMO. DR. D. JOSÉ ANTONIO VILLEGAS GARCÍA**

## DISCURSO DE CONTESTACIÓN

*por el Académico de Número de esta Corporación*

**ILMO. DR. D. JOSÉ MARÍA NUÑO DE LA ROSA POZUELO**

Murcia, 11 de junio de 2009



## ÍNDICE

– Actividad física y salud en la era post-genómica	7
● Agradecimientos	9
● 1. ¿El hombre moderno puede ser sedentario?	13
● 2. ¿Qué hace que la actividad física sea un medio preventivo y curativo de muchas enfermedades?	19
● 3. Relación entre actividad física y diversas patologías	29
● 4. Declaración de Olimpia sobre nutrición y actividad física	51
● Referencias poéticas	53
● Bibliografía	55
● Glosario	67
– Discurso de contestación, José María Nuño de la Rosa	79



# ‘Actividad física y salud en la era post-genómica’



## Agradecimientos

*Excmo. Sr Presidente,*  
*Ilmos. Sres Académicos,*  
*Señoras, Señores:*

**E**s un honor y un privilegio estar aquí esta tarde. Espero que su indulgencia me permitirá hacer mías, en estas primeras palabras de agradecimientos, algunas frases de poetas españoles que tienen un significado muy especial en mi entorno más íntimo.

Hace poco más de un mes que mi niña (yo la sigo viendo así, aunque tenga 27 años), acaba de terminar su formación MIR. Ya es neuróloga. Irene: tu destino está en los demás, tu futuro es tu propia vida, tu dignidad es la de todos. Otros esperan que resistas, que les ayude tu alegría, tu canción entre sus canciones<sup>a</sup>.

Ella me hace revivir mis inicios en esta profesión, tan alejada de mis añoradas matemáticas de Caminos. Eran tiempos de cambio pero nosotros llevábamos un mundo nuevo en nuestros corazones. Han pasado muchas cosas en este tiempo, hemos ganado una democracia para este país nuestro, hemos

entrado en Europa, celebrado una Olimpiada. Durante este tiempo la medicina ha avanzado de manera espectacular, al tiempo que los medios económicos y nuestra esperanza de vida.

Ese caudal de conocimientos, a veces un auténtico torrente, me ha llevado a presentarme ante ustedes, no por mis méritos, no, sino por su generosa decisión de aceptarme en esta querida institución en la que ocupo la plaza que ha dejado, al jubilarse, un insigne médico y una buena persona, el Dr. José M<sup>a</sup> Aroca Ruiz-Funes. Eran tiempos difíciles en una transición política que exigía de las personas, no sólo su dedicación profesional, sino, a veces, su entrega en el ámbito político. El Dr. Aroca sirvió a esta ciudad como un excelente profesional y como un alcalde ejemplar, honrado y pasionalmente entregado al servicio del prójimo, fuera para atenderle en una enfermedad o para gestionar un ayuntamiento, el primer ayuntamiento democrático de Murcia. Me siento cercano a él, incluso en la anécdota de haber sido ambos, buenos estudiantes de matemáticas a los que la corriente técnica de la época empujó, en su caso a la arquitectura, y en el mío a la ingeniería por decisión paterna, siendo la vocación por la medicina la que en los dos se impuso de forma arrolladora. Trataré de estar a su altura, no tanto por lo que puedo hacer sino sobre todo por lo que puedo intentar; este es mi compromiso.

Soy plenamente consciente de que el esfuerzo y tiempo dedicado a mi formación forman parte de mi deuda como ser humano beneficiado por millones de años de evolución. Las mismas bases de la naturaleza que me han dado el pensamiento abstracto, dejan en el camino otras opciones a las cuales también les debemos nuestra condición de seres humanos, libres. Es de justicia ser consciente de que para que yo sea así, otros deben de ser diferentes, igual que es de justicia que parte de mi trabajo y alegría los comparta con quienes no han sido dotados de la capacidad cognitiva o social que yo no he creado, sino que me ha sido dada. La vida es un regalo que debemos valorar,

compartir y defender, y nuestra curiosidad científica no sirve de nada si no mejora la vida de los que sufren. Lo demás todo pasa. Rubor sin nombre ya, astro perpetuo. Lo demás es lo otro; viento triste mientras las hojas huyen en bandadas<sup>b</sup>. Mi 'peque' ausente de la sala, es mi más querida dedicatoria.

Claro que han habido obstáculos hasta llegar a este punto, sin ellos este momento no sería tan relevante y emotivo. En su superación me han ayudado algunas personas que citaré como pequeño homenaje que espero les sirva para compartir este instante de honda satisfacción.

Al Dr. Fernando Pignatelli, que me abrió las puertas del Servicio de Cardiología y Neumología del Hospital del Rosell a donde iba en mi seiscientos todos los días mientras estudiaba los últimos cursos de la carrera. Gracias a ti también Pilar Berlinches. A la Dra. Martínez Rocamora, compañera del alma, compañera<sup>c</sup>, que me ha permitido satisfacer mi curiosidad investigadora haciendo su trabajo y el mío en el Centro de Investigación, Control y Evaluación del Deportista. La rosa no buscaba ni ciencia ni sombra: confín de carne y sueño, buscaba otra cosa<sup>d</sup>.

A tantos y tantos profesores, al profesor August Corominas, al Dr. Lang de Estrasburgo, al Dr. Hollman de Colonia, a los Dres. Estruch y Castelló, a José Luis Mendoza que me dio los medios y la oportunidad de desarrollar mi vocación universitaria, a los colegas de la Cátedra de Fisiología de la UCAM, compañeros en el tramo actual de mi currículum investigador y, finalmente, al Dr. Nuño de la Rosa, sin cuyo apoyo incondicional no estaría hoy aquí.

No me olvido de ti, mi querido hermano. Tu profesionalidad y dedicación al Hospital Virgen de la Arrixaca ha conseguido que los colegas me conozcan como el hermano del Dr. Villegas. ¡Qué honda satisfacción hubieran sentido Antonio Villegas Aroca y Carmen García Cerdán!



## 1. ¿El hombre moderno puede ser sedentario?

Hace unos dos millones y medio de años comenzó a desarrollarse, por primera vez, el género *Homo*, que se diferenciaba de los primates bípedos que evolucionaron en el continente africano, en un aumento del cerebro y de la inteligencia, lo que permitió un uso tecnológico de la mano, hasta entonces exclusivamente prensil. El *Homo habilis* comenzó a fabricar herramientas talladas por las dos caras hace aproximadamente un millón y medio de años y fue capaz de salir de África y expandirse por el Viejo Mundo, llegando a Europa hace unos 800.000 años; al menos así lo demuestran los yacimientos de la Gran Dolina, en la Sierra de Atapuerca (Burgos), donde se ha encontrado al llamado *Homo antecessor*, que convivió hace 300.000 años con formas primitivas de *Homo neanderthalensis* (Foto 1).

El ADN mitocondrial heredado por vía materna nos ha permitido averiguar el nicho ecológico africano en donde se dio el salto cualitativo hace unos 150.000 años que supuso la aparición del hombre moderno (*Homo sapiens sapiens*). Este nuevo homínido desarrolló un razonamiento simbólico que le permitió planear cacerías, crear formas artísticas, lograr un lenguaje complejo y desarrollar una cultura que extendió por todo el mundo. Todavía no conocemos exactamente los cambios evolutivos, pero probablemente fue deter-



Foto 1.

minante la ingesta de mariscos y pescados como fuente dietética muy importante dado el carácter litoral de sus desplazamientos. Un ácido graso poliinsaturado de cadena larga presente en los lípidos de peces y mariscos, el docosaheptaenoico, debe haber tenido mucho que ver dadas sus características físico-químicas únicas que posee y que seguramente facilitaron un polimorfismo genético que afectó a la capacidad de modificación y creación de circuitos neuronales que acabaron conformando el extraordinario cerebro del hombre moderno.

Muchas de las enfermedades actuales no estuvieron presentes, probablemente, en el hombre prehistórico nómada. Por ejemplo, la gripe, el sarampión, la tos ferina, las infecciones entéricas. El escaso número de los grupos humanos de entonces (se calcula que el *Homo erectus* habitaría el planeta con una densidad de población de 1 cada 10 km<sup>2</sup>), y el escaso contacto con otros

grupos no permitía la transmisión directa de este tipo de enfermedades. Quizás pudo padecer tuberculosis, lepra y, sobre todo, enfermedades parasitarias, que por su cronicidad son patologías que pudieron sobrevivir en aquellos pequeños grupos. Pudo adquirir enfermedades transmisibles conservadas por los animales (zoonosis) o sufrir rabia transmitida por los lobos o murciélagos o neumonías producidas por histoplasmosis, también pudo verse afectado de diversos arbovirus transmitidos por primates o fiebre amarilla selvática cuyos reservorios son los monos perezosos, pero en general, la mayoría de los fallecimientos se deberían a traumatismos y sus complicaciones y a lesiones accidentales sufridas en las cacerías.

Cientos de miles de años de evolución como cazadores recolectores nos llevaron, hace unos 9.000 años, a las poblaciones sedentarias, pero físicamente activas, de agricultores y ganaderos. Este nuevo ambiente en el que se desarrollaba nuestro genotipo incluía cambios muy importantes en nuestra dieta pero mantenía una actividad física intensa dedicada a una agricultura precaria y a una ganadería que exigía un intenso trabajo físico. Enfermedades como el paludismo que pudieron existir en el Paleolítico, debieron incrementarse notablemente con la formación de núcleos mayores de población estable y con el desarrollo de la agricultura, pero la gran explosión debió darse en las enfermedades infecciosas y parasitosis que crecieron a la par de la densidad de población y la dependencia de una agricultura de subsistencia en la que una racha de malas cosechas podía provocar hambrunas nefastas. Recordemos una situación reciente provocada por la dependencia en exclusiva a un alimento, la patata. Debido a las características agrícolas de su producción (la patata es la cuarta planta de más rendimiento del mundo), los campesinos irlandeses dependían totalmente de ella (se dice que en Irlanda, un campesino consumía de 5 a 6 kg diarios). En 1845, tras tres semanas de lluvia las patateras se infectaron con un hongo y la producción se destruyó. La consecuencia fue no sólo la muerte de más de un millón de personas, sino

una de las emigraciones colectivas más grandes de la historia, llevando a Norteamérica a más de un millón y medio de irlandeses.

La revolución tecnológica nos ha llevado desde hace menos de treinta años a cambios dietéticos aún mayores y, sobre todo, a la inactividad física, conformando un reto en el presente que da plena vigencia a lo que Juan Cárdenas, uno de los cronistas de Indias, señala en sus escritos; “es muy raro ver a un indio quejarse, ni enfermar de reuma, ijada, mal de orina u otros males que tan continuos y ordinarios son en los españoles, pues a los mozos y



Foto 2.

muchachos no perdonan”. Anota que el chile y las tortillas de maíz ayudan al indio a limpiar su cuerpo de malos humores y el ejercicio hace lo demás. En cambio, los españoles comían más y hacían menos ejercicio y además, dice: “los españoles hacen comidas guisadas o aderezadas con manteca de cerdo, mientras que los indios usan el aceite que le dan sus palmeras” (Foto 2).

En 1976, el Dr. Frank Speizer comenzó un estudio en colaboración con el Instituto Nacional de la Salud en los Estados Unidos de Norteamérica. Se trataba, inicialmente, de comprobar las consecuencias del uso de anticonceptivos orales en mujeres, para lo cual, diseñó un estudio longitudinal llamado ‘The Nurses Health Study’. Comenzó con un cuestionario que aplicó a 122.000 enfermeras de entre 30 y 55 años, pertenecientes a los 11 Estados más poblados. En 1989, tras el éxito inicial, el Dr. Walter Willet<sup>1</sup> comenzó un segundo estudio en 125.000 mujeres a las que se aplicaron cuestionarios y en un tercio de los casos, se completó con extracciones de sangre para obtener niveles hormonales y marcadores genéticos, junto a colonoscopias y encuestas de alimentación. El estudio dio lugar a más de 100 publicaciones en revistas médicas, pues bien,

a los 24 años del comienzo del estudio, habían fallecido 10.282 mujeres, 2.370 por causa cardiovascular, 5.223 por cáncer y 2.689 por otras causas. Entre otros factores estudiados, de manera sorprendente, el resultado del seguimiento estableció que las mujeres obesas y sedentarias presentaron un riesgo 2,5 veces mayor de muerte prematura que las activas y delgadas<sup>2</sup>.

Gregg<sup>3</sup>, en 2003 realizó un estudio en 7.553 mujeres mayores a las que siguió su evolución durante más de 6 años, encontrando una relación estadística entre la realización de actividad física y las muertes por eventos cardiovasculares. Tipton<sup>4</sup> en 1984 ya había publicado una revisión sobre los efectos del ejercicio en la hipertensión arterial en la que se analizaban más de 50 trabajos longitudinales llevados a cabo en humanos y en animales, llegando a la conclusión de que existían suficientes datos, obtenidos por la experimentación, para asegurar que la actividad física disminuía la presión arterial basal en los hipertensos. Hagberg<sup>5</sup> en una revisión más reciente en la que se incluían los 15 últimos trabajos publicados hasta el año 2000, concluye que el ejercicio físico disminuye la presión arterial hasta en un 75% de los enfermos tratados con actividad física.

Ahora conocemos con bastante precisión la relación inversa que existe entre el ejercicio físico y el síndrome metabólico<sup>6</sup>, del mismo modo que sabemos los efectos beneficiosos del entrenamiento físico en la prevención y tratamiento de la enfermedad coronaria<sup>7</sup>, patologías a las que se van sumando una a una, nuevas evidencias de prevención primaria, prevención secundaria y apoyo terapéutico del ejercicio físico. Booth<sup>8</sup>, uno de los más prolíficos investigadores en este campo, escribe en 2002 un artículo con el título: 'Haciendo la guerra al sedentarismo' en el que afirma que nuestro genoma no encuentra una expresión adecuada en un ambiente ausente de una intensa actividad física, inaugurando toda una serie de publicaciones en la misma línea argumental.



## 2. ¿Qué hace que la actividad física sea un medio preventivo y curativo de muchas enfermedades?

**E**l sedentarismo es una novedad en nuestro resultado evolutivo. Nunca, en toda su historia evolutiva, el hombre se ha ganado su sustento sentado en un despacho. Nuestra especie ha llevado millones de años evolucionando hasta el *homo sapiens sapiens* en un enfrentamiento constante con un medio adverso en el que siempre le ha resultado difícil asegurar su sustento y defenderse de los depredadores. La adaptación a este brusco cambio ('extremo' en términos evolutivos), aún no se ha hecho y, probablemente, nunca se haga. El genoma humano ha sido programado, a través de la evolución, para la actividad física, por tanto, la inactividad no afecta a un órgano o sistema en particular, sino a todo nuestro organismo<sup>8</sup>.

En nuestra evolución se dieron toda una serie de acontecimientos en cadena y, en todos ellos estaba presente una intensa actividad física. Parece que el aumento de la encefalización estuvo ligado al incremento del metabolismo del calcio debido a una intensa actividad física generada por una nueva adaptación en los homínidos: la caza. La ingesta de proteínas de alta calidad introducía más tirosina, (aminoácido precursor de la dopamina) en el córtex

prefrontal en una reacción calcio dependiente (mediada por calmodulina)<sup>9</sup>, según esta hipótesis, uno de los factores importantes en el origen de la inteligencia sería el aumento de los sistemas dopaminérgicos. La mayor expansión de estos sistemas debió darles ventaja a los cazadores recolectores en la sabana africana lo que favoreció a su vez la ingesta de aminoácidos como la tirosina con el subsiguiente aumento de la síntesis de más dopamina<sup>10</sup>.

La dependencia total en la ingesta diaria de un grupo muy significativo de aminoácidos llamados 'esenciales', unida a esa característica reservada exclusivamente al triptófano como modulador directo de la serotonina (gracias a la dificultad para saturar la triptófano hidroxilasa en condiciones fisiológicas normales), hace que nuestros antepasados dependieran en cada vez mayor medida de una ingesta diaria de proteínas de alta calidad. Quizás ese fue el detonante de la explosión en la encefalización que tuvieron los homínidos hace un millón de años, la unión del aumento de los sistemas dopaminérgicos a una creciente ingesta de proteínas de alta calidad fruto de la caza, que comenzaba a ser más asequible para sujetos capaces de desarrollar grandes habilidades sociales e instrumentales.

La adaptación al medio hostil y la intensa actividad física ha ido creando a lo largo de cientos de miles de años un ambiente que ha condicionado la expresión de su genoma; *sensus strictus*, al igual que la pérdida de función silencia genes, la inactividad produce el mismo efecto, pero en este caso lo que falla no es el gen, sino la interacción ambiental con el gen<sup>11</sup>.

En este sentido, Booth<sup>8</sup> afirma que el sedentarismo altera la expresión normal del gen, lo que produce un modelo de expresión proteica que se acerca al umbral de significación fisiológica. Este umbral se pasa si la susceptibilidad del gen X y la inactividad física se unen, abriendo así la puerta a una enfermedad (*Figura 1*).

Rosenberg y Trevathan<sup>12</sup> sugieren que más del 95% de nuestra biología está concebida para la función que desempeñábamos como cazadores recolectores. En este sentido, Crews y Gerber<sup>13</sup> explican que numerosos alelos se han desarrollado en el ser humano para la supervivencia en la era paleolítica, es decir, para sobrevivir en condiciones de actividad física intensa y ciclos de comida y hambre. El sedentarismo, de hecho, se acompaña de atrofia muscular, lo que sugiere un origen evolutivo de los genes que responden a la actividad o inactividad física aumentando o disminuyendo la expresión de las proteínas musculares<sup>14</sup>.

Sabemos que los organismos tienen al menos tres grandes estrategias para adaptarse al medio; pueden cambiar la secuencia de ADN, encadenando nuevos genes o generando polimorfismos de los que ya existen (los polimorfismos necesitan, al menos, 5.000 años). Pueden realizar modificaciones epigenéticas, que no implican un cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN, sino que consisten en la unión reversible de ciertos grupos químicos al ADN, dando como resultado una alteración de la capacidad de transcripción de los genes. Finalmente, pueden adaptarse a un ambiente alterado cambiando la expresión genética en un período de horas, días o semanas para producir cambios de los niveles o en la actividad de sus proteínas<sup>15</sup>.

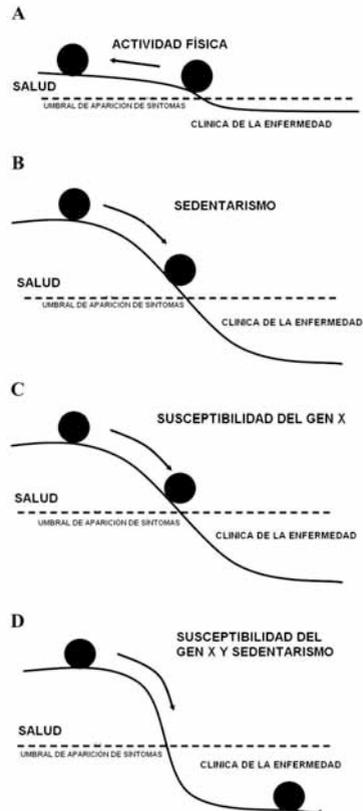


Figura 1. Tomado de Booth et al<sup>8</sup>. La expresión de un gen anómalo se ve favorecida por el sedentarismo, de tal manera que en muchos casos, si se realizara una actividad física de moderada a intensa, no se expresarían genes causantes de enfermedad.

Los experimentos más recientes van demostrando cada una de las adaptaciones que genera la intensa actividad física, infiriéndose del mismo modo las modificaciones negativas en el proteoma de nuestra especie cuando se deja de realizar. Hace años que los experimentos en animales demostraron estos cambios; en 1984 Watson<sup>16</sup> observó un cambio pretranslacional en el ARN mensajero de la alfa actina en el soleo de ratas atrofiado por la inactividad. En 1986 Williams<sup>17</sup> observó que los conejos a los que sometió a estimulación eléctrica del tibial anterior durante 21 días tenían multiplicada por cinco la concentración de citocromo b ARNm. Finalmente, en 2003, Chen<sup>18</sup> (utilizando chips de ADN), demostró en humanos los efectos descritos previamente en ratas sobre la respuesta inflamatoria remodelación vascular e inducción de c-fos y anexina II, así como la inducción de la transcripción de CARP (*cardiac ankyrin-repeated protein*), ligando 2 de quemquina, tenascina C y receptor de IL-1, datos que (según los propios autores), proporcionan la primera caracterización de la respuesta transcripcional de músculo esquelético sometido a ejercicio excéntrico en los seres humanos y constituyen un paso preliminar en la comprensión de los procesos moleculares subyacentes a la remodelación de los músculos.

No es de extrañar que las pocas tribus de cazadores recolectores que hay en la actualidad (bosquimanos, inuiks, pigmeos, indios amazónicos, etc.) estén libres de patologías muy prevalentes en nuestra sociedad como la cardiopatía isquémica, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico, entre otras (*Foto 3*).

La situación de nuestros antepasados durante cientos de miles de años ha sido muy diferente de la que disfrutamos en las últimas décadas. En plena evolución, nuestro organismo se enfrentaba a ciclos de ingesta (tras la caza) y hambre (cuando faltaba) cuya superación significaba el éxito adaptativo. Para conocer el agotamiento de sustratos energéticos desarrollamos un complejo, pero muy eficaz, sistema de regulación mediante un sensor energético



Foto 3.

co, la quinasa activada por monofosfato de adenina (AMPK) (en bioquímica, una quinasa es un tipo de enzima que transfiere grupos fosfatos desde ATP a un sustrato específico o diana que puede activarse o inactivarse mediante la fosforilación). Cuando se agotan depósitos (por ejemplo de glucógeno), la relación AMP/ATP aumenta ya que el ATP empleado en obtener energía no se reconstituye. En ese momento se activa AMPK con la finalidad de iniciar rutas metabólicas que permitan reponer el ATP agotado<sup>19</sup>. Una vez activada, la AMPK fosforila proteínas de sistemas de señalización intracelular que desembocan en la estimulación de vías catabólicas que producen ATP y en la inhibición de vías anabólicas que consumen ATP. Ahora sabemos que

AMPK representa no solo un sensor de energía, sino un eficaz regulador energético (*Figura 2*). Su activación en el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo aumenta el metabolismo, la sensibilidad a la insulina y la expresión de algunos genes, todo ello para preparar al organismo para el esfuerzo físico de la caza. Cuando imitamos ese esfuerzo con ejercicios en un gimnasio, lo que hacemos es crear un ambiente metabólico favorable para la prevención o tratamiento de la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática y la diabetes tipo 2.

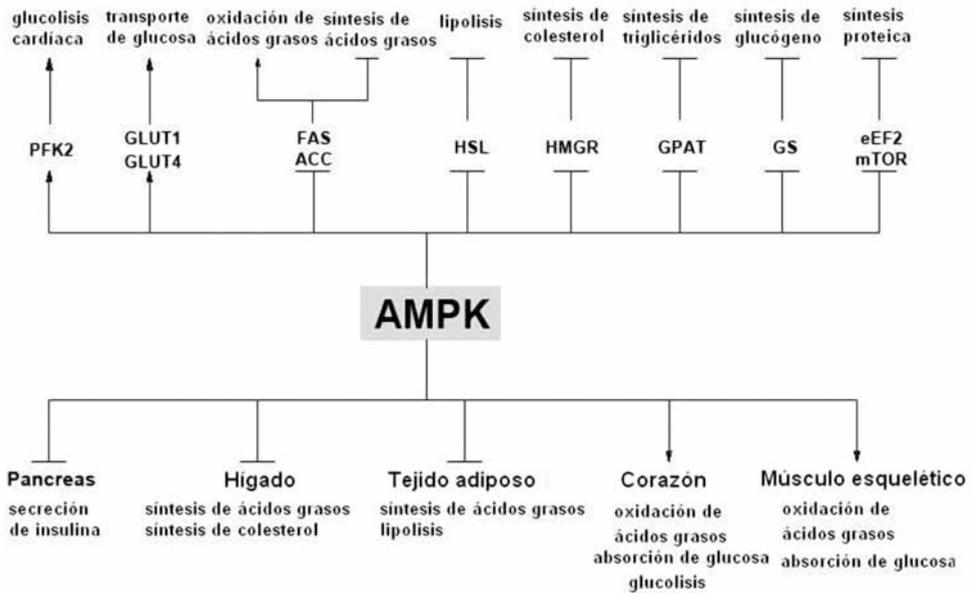


Figura 2. Regulación del metabolismo por AMPK. Vías activadas señaladas con flechas. Vías inhibidas con línea T. Obtenido en word wide web <http://themedicalbiochemistrypage.org/ampk.html>.

También sabemos que la quinasa puesta en funcionamiento por AMP se activa con el ejercicio físico de forma dependiente a su intensidad<sup>18</sup>, lo que es muy relevante y nos aleja de los criterios anticuados de que caminar o ejercitarse levantando pequeñas pesas es una actividad física suficiente, ya que ambos tipos de ejercicio no activan la AMPK.

¿Qué activa dicha quinasa? ¿Qué hacían los cazadores recolectores?

Cordain<sup>20</sup> publicó en 1998 que el gasto energético correspondiente a la actividad física, cayó de 22 kcal/kg/día en los homínidos hace cientos de miles de años, a 4,4 kcal/kg/día del hombre contemporáneo. Esta diferencia equivale a realizar de 20 a 30 km al día para un sujeto de 70 kg. Eso es lo que hacíamos, ejercicios intensos y agotamiento de depósitos y eso es, precisamente, lo que regula la AMPK. Pero aún hay más, ahora sabemos que el grado de activación de la AMPK depende de la intensidad del ejercicio, de manera que los ejercicios de fuerza por periodos cortos, por ejemplo, levantamiento de pesas, no activan AMPK. Ahora comprendemos mejor la frase “la evolución ha programado fenotipos que apoyan una vida físicamente muy activa”.

Por otro lado, la interacción entre actividad física y alimentación es absoluta. Los entrenadores de ciclismo intuían que algunos parámetros aerobios mejoraban en algunos ciclistas a los que les mandaban hacer rodillo suave en ayunas. Ahora sabemos que entrenar con las reservas disminuidas del glucógeno almacenado aumenta la transcripción de interleucina 6<sup>21</sup>; de piruvato dhasa quinasa<sup>422</sup>, lo que impide la conversión del piruvato en acetil CoA, conservando así los carbonos del lactato, piruvato y aminoácidos para la síntesis de glucosa; de hexoquinasa<sup>23</sup>, así como de proteínas de choque térmico muy importantes en mecanismos reguladores de tipo hormético<sup>24</sup>. Todas estas modificaciones recuerdan el estado de ayuno, en el que la glucogenogénesis, la glucólisis y la lipogénesis se detienen casi por completo, predominando los ciclos opuestos. De esta forma, podemos imitar los ciclos de saciedad-hambre de nuestros antepasados, con la práctica de ejercicio físico intenso.

Del mismo modo, si se evita la reconstitución rápida de glucógeno tras el esfuerzo, tomando una dieta baja en carbohidratos, se eleva la GLUT4, un transportador de la glucosa que se localiza en el músculo esquelético<sup>25</sup>, lo que pone en cuestión la idea simplista de suministrar sistemáticamente al depor-

tista alimentos de alta carga glucémica tras los entrenamientos. Más bien, parece que de vez en cuando es bueno dejar pasar 'hambre' a todo el mundo.

Está claro, por tanto, que la vida actual, sedentaria y con una alimentación constante y rica en grasas supone una desventaja en lo que concierne a enfermedades crónicas degenerativas y longevidad con un impacto negativo sobre los éxitos genéticos de nuestra progenie. Irónicamente, los genes que han permitido sobrevivir a nuestra especie en condiciones extremas de hambre y abundancia, disminuyen la esperanza de vida en las poblaciones sedentarias con acceso continuado a la comida.

Los cambios en el fenotipo asociados a la inactividad física incluyen: menos fuerza y tamaño muscular, menor capacidad del músculo esquelético para oxidar carbohidratos y grasas, aumento de la resistencia a la insulina, menor capacidad para mantener la homeostasis celular para una carga de trabajo determinada, menor vasodilatación periférica y menor rendimiento cardíaco con aparición de osteoporosis y sarcopenia<sup>26</sup>.

A nivel epidemiológico está comprobada una relación epidemiológica entre la prevalencia de distintas patologías (22% de incremento de cáncer de mama; 43% de enfermedad coronaria; 49% de litiasis biliar; 85% de diabetes tipo II y 85% de cáncer de colon en personas que realizaban menos de 2,5 horas semanales de actividad física comparadas con las que hacían una mayor actividad física<sup>27;28</sup>).

La actividad física genera adaptaciones generales del organismo durante la contracción, las fibras musculares generan estímulos mecánicos, lo que a su vez produce la liberación de numerosos metabolitos. Hay cambios en la temperatura corporal, en el pH intracelular, en la relación ATP/ADP y en la concentración intracelular del  $\text{Ca}^{++}$ , entre otros muchos. El ejercicio

provoca importantes respuestas sistémicas como la liberación de hormonas (por ejemplo catecolaminas). La elongación muscular activa vías de señalización intracelular por liberación de factores de crecimiento en forma autocrina, dos de estos factores son IGF-1 (factor de crecimiento semejante a la insulina) y FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), además en la contracción muscular, también se libera NO provocando vasodilatación.

El ejercicio físico también activa MAP kinasas como ERK 1 y 2, JNK (quinasa de la región aminoterminal del factor de transcripción c-jun), y p38 (llamada así debido a su peso molecular), que son activadas por mecanismos aun no del todo claros, pero independientes de la vía tradicional receptor-ligando (Figura 3). El ejercicio y la contracción incrementan la actividad de MEK 1 / 2 y Raf1. La activación de JNK por el ejercicio es sostenida, se mantiene durante el ejercicio y está asociada con la rápida inducción de genes tempranos, como c-Fos y c-Jun, por interacción directa con estos factores transcripcionales, regulando así la transcripción génica. En un estudio realizado en el músculo gastronemius de ratones de laboratorio se observó que el

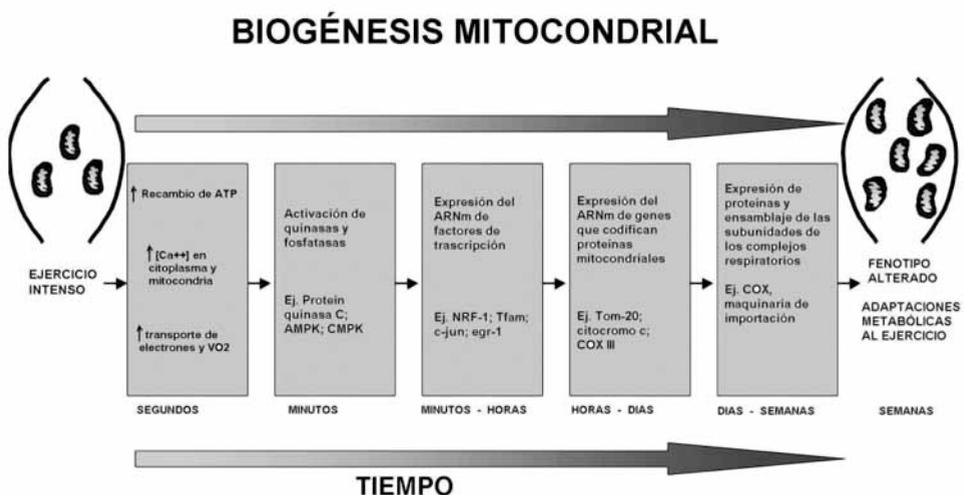


Figura 3. Adaptaciones al ejercicio en función del tiempo (adaptado de Hood DA, 2001).<sup>108</sup>

ejercicio físico causó una activación de la MAP kinasa que activó la vía de NF-kB y consecuentemente la expresión de enzimas muy importantes para la defensa antioxidante (superóxido dismutasa) y otras enzimas que aumentan con la adaptación al ejercicio, como por ejemplo, la enzima endotelial óxido nítrico sintetasa (eNOS) y la inducible (iNOS)<sup>29</sup>.

### 3. Relación entre actividad física y diversas patologías

Cuando se realiza un ejercicio físico se regula al alza IL-6 mRNA aumentando la transcripción, con lo cual aumenta de manera exponencial el nivel IL-6 circulante que, a su vez, va seguido de un aumento de otras citoquinas con acción antiinflamatoria (antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1ra), IL-10, receptor soluble de TNF- $\alpha$  (sTNF-R)). La IL-6 tiene una acción directa inhibitoria del TNF- $\alpha$ ; citocina de fase aguda de reacciones inflamatorias, por lo que se puede considerar que tiene acción antiinflamatoria en este caso concreto<sup>30</sup>. En este sentido, IL-6 sería la primera una serie de citoquinas llamadas mioquinas que se producirían en los músculos en contracción y que ejercerían su efecto en otros órganos del cuerpo. También se une a esta acción antiinflamatoria la reducción de los antígenos CD14 y 16 lo que implicaría a los monocitos en dicha acción. Distintas patologías están relacionadas con niveles elevados en plasma de IL-6, de hecho, dicha citocina está considerada un predictor de mortalidad cardiovascular. IL-6 y TNF- $\alpha$  están aumentadas en obesos, fumadores y pacientes con diabetes tipo II<sup>30</sup>.

La teoría inmunoinflamatoria del proceso arteriosclerótico implica un complicado conjunto de factores en el que coexisten niveles aumentados de

anticuerpos antiproteínas del choque térmico, disminución de la expresión de óxido nítrico en las paredes de los vasos y aumento de citocinas como la TNF- $\alpha$ , junto a un aumento en la oxidación de lipoproteínas de baja densidad. El receptor soluble de TNF- $\alpha$  en hipertensos se relaciona directamente con la presión arterial sistólica y diastólica y, además, se vincula a la resistencia a la insulina, de modo que en personas con buena tolerancia a la glucosa la relación entre sTNF-R1 (receptor soluble del factor de necrosis tumoral) y la dilatación dependiente de endotelio (factor de riesgo cardiovascular muy importante), es positiva, es decir, confiere protección.

El ejercicio físico, entrena el endotelio induciendo la expresión de la endotelial óxido nítrico sintetasa (eNOS) y aumentando la VDE (vasodilatación dependiente de endotelio), aumentando el número de capilares y el tamaño de arterias y arteriolas y alterando señales químicas relacionadas con el fenómeno inflamatorio. Aumenta las proteínas de choque térmico (unos chaperones moleculares, es decir, proteínas cuya misión es facilitar el correcto acoplamiento de los polipéptidos de modo que se restablezcan las funciones desestabilizadas por agentes estresantes como el calor)<sup>31</sup>. Por otro lado, el ejercicio promueve la acción de la superóxido dismutasa extracelular ecSOD, previniendo la formación de metabolitos tóxicos como el peroxinitrito<sup>32</sup>, lo que también está unido a la acción regulada por el NO. Finalmente, la actividad física aumenta las HDL y, en algunas personas, disminuye las LDL, incrementa la paraoxonasa y evita la oxidación de las LDL, puede disminuir las cifras de tensión arterial, reduce la resistencia a la insulina e influye en la función cardiovascular favorablemente.

La inactividad física prolonga los períodos de hiperglucemia e hiperinsulinemia postprandiales, conduciendo a la aparición de resistencia a la insulina y diabetes tipo II tras el fracaso de las células beta del páncreas para segregar insulina al nivel metabólicamente exigido<sup>33</sup>. Goodyear y Kahn<sup>34</sup>, en

1998, concluyeron que los mecanismos moleculares subyacentes en la respuesta a la glucosa en el músculo esquelético por la insulina o el ejercicio, son diferentes.

Los efectos, ya explicados, de la activación de AMPK incluyen el estímulo de la expresión de GLUT4 y hexoquinasa, así como de enzimas mitocondriales aunque, sorprendentemente, la activación de AMPK no es la única vía (independiente de la insulina) en la cual el ejercicio aumenta la respuesta a la glucosa en el músculo esquelético. Hu<sup>27</sup>, en 2001, demostró que existen factores de transcripción, como MEF2A y MEF2D, que activan el GLUT4, y estos factores se activan con el ejercicio. Epidemiológicamente se ha comprobado que la actividad física junto con medidas dietéticas disminuyen la progresión de intolerancia a la glucosa, a diabetes tipo II<sup>35</sup>. Asimismo, se ha demostrado que la actividad física en el embarazo disminuye el riesgo de diabetes gestacional en mujeres que no practicaban deporte anteriormente. En un estudio que se realizó en la Universidad de Carolina del Sur (USA) y que contó con la participación de 3.770 mujeres sin diagnóstico previo de diabetes, se midió la actividad física antes y después del embarazo, y la presencia de diabetes gestacional, pues bien, el 3,85% de las mujeres desarrollaron diabetes y de entre las que practicaron alguna actividad física, sólo el 1,5% presentaron este trastorno metabólico, frente al 4,2% de las inactivas. El riesgo de diabetes gestacional fue un 72% más bajo en las clasificadas como activas en comparación con las que no hacían ejercicio, determinándose que caminar con ritmo intenso era la actividad más beneficiosa<sup>36</sup>.

Ya hemos comentado que la inactividad física conduce a la aparición de resistencia a la insulina. Si lo unimos a una situación de estrés mal conducida (el susto genera en el organismo un mecanismo de escape físico, salir huyendo, mientras que un disgusto en la sociedad moderna se resuelve con acción psíquica exclusivamente), tenemos sobreexpresión de los inductores de la lep-

tina. Para colmo, hemos disminuido mucho en nuestra alimentación ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga como los n3, con lo que la resistencia a la leptina es inevitable.

El síndrome metabólico aúna todas estas alteraciones y se ha convertido en una preocupación para las autoridades sanitarias (se estima que al menos un millón de españoles tienen síndrome metabólico). Su presencia en la sociedad actual se debe, sin duda, al alejamiento de las condiciones de vida óptimas para nuestra especie. Pues bien, la actividad física actúa de forma directa e indirecta sobre el síndrome metabólico (*Figura 4*). En principio elimina un factor de riesgo, que es el sedentarismo, pero también actúa sobre los otros factores, ya que disminuye la obesidad visceral, aumenta las HDL y mejora la hipertensión. En fechas recientes, el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines recomienda como tratamiento ‘princeps’ la disminución del peso, reducción del colesterol LDL e incremento de la actividad física.

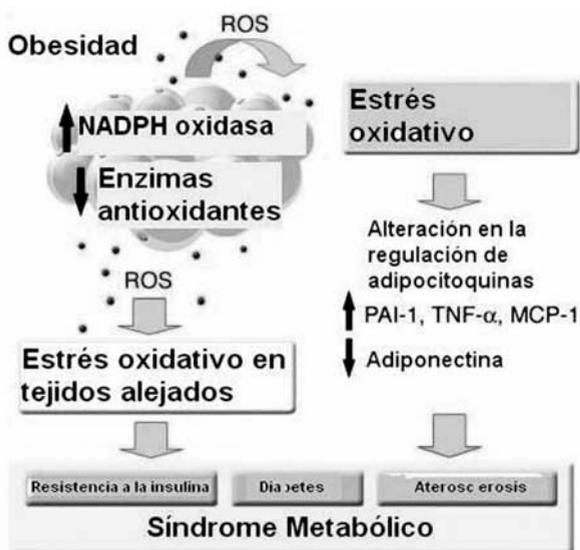


Figura 4. Tomado de Furukawa et al 2004. Obtenido en <http://www.jci.org/articles/view/21625/pdf>

tamiento ‘princeps’ la disminución del peso, reducción del colesterol LDL e incremento de la actividad física.

Para disminuir esta exposición a la inflamación que aparece en las patologías descritas, lo más potente que tenemos es el ejercicio y la pérdida de peso, que es la principal herramienta antiinflamatoria de que

disponemos. El hecho de que los individuos pierdan peso de forma masiva mediante cirugía bariátrica hace que les aumente la sensibilidad a la insulina, que se incremente la adiponectina, disminuya la leptina, aumente selectivamente la visfatina (citocina que se expresa en el tejido graso visceral), que disminuya la proteína C reactiva de forma muy homogénea y que se modifiquen parámetros de inmunidad innata de nuestros leucocitos<sup>37</sup>.

Una patología asociada al sobrepeso como es el ovario poliquístico, también es un ejemplo de beneficio del ejercicio físico. En 2005, un equipo de investigadores de la Universidad de Duke (USA) realizó un estudio con 19 mujeres sedentarias con síndrome de ovario poliquístico entre 22 y 41 años, cada una de las cuales tenía resistencia a la insulina; las mujeres se dividieron en dos grupos: un grupo realizó ejercicios moderados (el equivalente a caminar rápidamente una hora, cuatro días a la semana), mientras que el otro grupo siguió con su estilo de vida sedentario. El peso corporal se mantuvo estable para las mujeres en ambos grupos, y ninguno de los dos realizó cambios en su dieta durante el periodo del estudio, sin embargo, la resistencia a la insulina descendió hasta un 25% en el grupo sometido a ejercicio<sup>38</sup>.

También sabemos que el sedentarismo disminuye los niveles de HDL hasta en un 4,4% (tal como refieren León y Sánchez<sup>39</sup> en una revisión hecha en 2001) y aumenta los niveles de lipoproteínas ricas en triglicéridos en ayuno y tras las comidas (lo que parece que puede favorecer la aterosclerosis). En un metaanálisis realizado por Kelley<sup>40</sup> y publicado en 2005 se obtiene la conclusión, clara, de que el ejercicio aerobio aumenta la HDL(2)-C independientemente de la disminución del peso, índice de masa corporal y porcentaje de grasa (tan solo 8 semanas de actividad física aumentan las HDL en un colectivo de jóvenes con sobrepeso<sup>41</sup>). Asimismo, la disminución en HDL colesterol en los sedentarios está relacionada con la disminución de la actividad de la LPL<sup>39</sup>, en este sentido, la relación LPL grasa/músculo es de 0,51 antes

de dejar de entrenar, y de 4,45 tras el desacondicionamiento por la falta de ejercicio físico (lo cual favorece la acumulación de tejido graso)<sup>42</sup>.

Otro factor involucrado en el síndrome metabólico es la hipertensión arterial. La mayoría de los estudios realizados demuestran que los pacientes con hipertensión esencial en estadios 1 y 2 que realizan un programa de ejercicio físico aerobio, disminuyen las cifras basales una media de 10,5 mmHg de sistólica y 7,6 mmHg de diastólica, independientemente del género o edad<sup>43</sup>. En la actualidad la actividad física moderada a intensa, de tipo aerobio, se incluye, como uno de los factores más importantes dentro de los hábitos de vida saludable necesarios para el manejo de la hipertensión<sup>44</sup>.

Del mismo modo, los planes de ejercicio físico parecen ser un tratamiento no farmacológico efectivo para la claudicación (síntoma principal de la insuficiencia arterial periférica). El aumento debido al ejercicio en la capacidad funcional y la disminución de los síntomas de claudicación pueden explicarse por varios mecanismos: mejoría cuantificable de la función vasodilatadora endotelial, metabolismo del músculo esquelético, viscosidad sanguínea y respuestas inflamatorias<sup>45</sup>.

### **3. a. Diabetes tipo I**

Un estudio reciente publicado en 'Archivos de Pediatría por Herbst'<sup>46</sup>, muestra que los menores con diabetes tipo 1 que realizan ejercicio de forma regular podrían tener mejores niveles de glucosa en sangre en comparación con aquellos que no realizan estas actividades. Su grupo investigador de la Universidad de Bonn, analizó datos de 19.143 pacientes de entre 3 y 20 años con diabetes tipo 1 (9.140 chicas y 10.003 chicos), con datos que incluían los niveles de hemoglobina glicosilada, frecuencia de la actividad física, edad, peso y estatura en cada visita al centro entre los años 1997 y 2004. Los menores

fueron distribuidos en tres grupos en función de su frecuencia de participación semanal en actividades físicas: ninguna vez, una y dos veces y tres o más veces. También fueron asignados a tres grupos según su edad: entre 3 y 8,9 años; entre 9 y 14,9 años; y de 15 años en adelante. El índice de masa corporal (IMC) se calculó al dividir el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros, y convertido entonces en una escala de IMCz basada en el género del paciente, su edad y el cambio del IMC experimentado a lo largo del tiempo. Los niños de los grupos con menos actividad física a la semana tuvieron mayores niveles de HbA1c que aquellos que realizaron más ejercicio. Cuando los investigadores tuvieron en cuenta la edad, la puntuación IMCz, el sexo, la actividad física, la dosis de insulina tomada por el paciente para controlar la glucosa en sangre y desde cuándo padecía el paciente la diabetes tipo 1, el nivel de actividad física se mantuvo como uno de los factores más importantes asociados con el nivel de hemoglobina glicosilada. Por otro lado, la práctica de actividad física regular en pacientes con diabetes tipo I disminuye los niveles de dimetilarginina asimétrica, con lo que disminuyen los riesgos de complicaciones cardiovasculares<sup>47</sup>.

### **3. b. Estimulación del sistema inmune**

Luckey<sup>48</sup> demostró, en distintos estudios publicados en 1982, que bajos niveles de radiación se comportaban estimulando la inmunidad; posteriormente, Matzinger<sup>49</sup> propuso la 'teoría del daño' en la que se argumenta que las células normales de todos los tejidos del organismo, cuando sufren un estrés envían una señal que ella denomina de 'peligro' o 'alarma' o 'señal cero' que sirven para activar a las células presentadoras de antígenos (CPA), asumiendo entonces que estas células no son capaces *per se* de enviar señales coestimuladoras, sino que necesitan ser activadas por la 'señal de peligro'. El ejercicio físico se comporta como un estímulo que provoca la respuesta anteriormente comentada. Los agentes mediadores de tal respuesta parecen ser



de inmunoglobina A (posiblemente debido al frío). En cuanto a la funcionalidad de los linfocitos, un entrenamiento moderado aumenta la actividad de los mismos. Respecto a la función de las células NK, el entrenamiento mejora dicha función mientras que los ejercicios agudos no la afectan o la disminuyen. La función inmunitaria más sensible al ejercicio es la capacidad proliferativa que tienen los linfocitos frente a los antígenos, propiedad clave de la respuesta inmunológica. De las diferentes hormonas que se liberan tras la realización de actividad física, la endorfina parece ser la que mejor se relaciona con la mejoría inmunitaria que se manifiesta con la realización habitual de ejercicio físico moderado.

En estudios sobre las variaciones de niveles sistémicos de citocinas y neutrófilos en competiciones deportivas se muestran las variaciones en los niveles plasmáticos de citocinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ ) que son neutralizados por la elevación de los niveles de las citocinas anti-inflamatorias (IL1-ra, IL-4, IL-10)<sup>52,53</sup>. En este sentido, las personas que practican regularmente ejercicio tienen disminuidos los niveles de PCR (indicador de inflamación)<sup>54</sup>.

### **3. c. Enfermedades respiratorias**

La incidencia de asma aumenta en la población general en las últimas décadas junto a una disminución de la actividad física. En este sentido, Barr<sup>55</sup> encuentra que la presencia del alelo Glicina 16 está asociada con el umbral de asma en mujeres sedentarias adultas, lo que implica que la relación entre los polimorfismos de  $\beta$ 2-adrenorreceptores y el umbral de asma se modifica por factores ambientales. Lucas también asume que el creciente sedentarismo de la población va asociado al aumento de la prevalencia del asma<sup>56</sup>.

Existe un asma inducido por el esfuerzo cuya prevalencia es mayor en deportistas que en la población general. En un estudio realizado en la olim-

píada de 1996, el asma era más común entre los ciclistas de pista y los ciclistas de montaña y menos común entre los atletas que competían en bádminton, voleibol de playa, tenis de mesa y voleibol. Es interesante destacar que casi el 30% de los atletas olímpicos estadounidenses en 1996 que tenían asma o tomaban medicamentos para el asma ganaron medallas de equipo o individuales en su competencia olímpica, desempeñándose tan bien como los atletas sin asma (28,7%) que ganaron medallas de equipo o individuales. No solo no existe contraindicación para el esfuerzo deportivo, sino que los ejercicios físicos, particularmente la natación, están aconsejados en esta patología, ahora bien, el tipo de ejercicio y el lugar de realización son determinantes para conseguir éxito terapéutico.

En los enfermos con EPOC la finalización del ejercicio físico se produce por una combinación de disnea y debilidad de los miembros inferiores. La alta prevalencia de fatiga muscular pone en evidencia la importancia del debilitamiento general de los pacientes con EPOC. Pues bien, la actividad física regular reduce el número de hospitalizaciones y la mortalidad en estos pacientes.<sup>57</sup>

### **3. d. Cáncer**

En el tratamiento del cáncer se está produciendo una auténtica revolución, cuyo resultado es la supervivencia de pacientes con mayor esperanza de vida, aunque con peor calidad y mayores probabilidades de comorbilidad. En este sentido, la enseñanza de la práctica deportiva regular y adecuada se convierte en un factor de creciente interés en las consultas de los hospitales en los que se debe promover no sólo el tratamiento en la fase aguda de la enfermedad, sino la prevención secundaria y una mejor calidad de vida. Galvao y Newton<sup>58</sup> han publicado en 2005 una revisión de 26 trabajos publicados relacionando el ejercicio físico y distintos tipos de cáncer y han encontrado

suficientes evidencias como para considerar la actividad física como una terapia complementaria que, en algunos casos, puede incluso contrarrestar algunos efectos secundarios del tratamiento convencional. En términos generales, la fatiga asociada al padecimiento de cáncer mejora con la práctica regular de actividad física<sup>59:60:61</sup>, de hecho, los oncólogos lo recomiendan<sup>62</sup>, y su implantación como consejo de interés en las unidades de oncología de los hospitales, comienza a cobrar fuerza<sup>63:64</sup>. A todo ello hay que añadir que los pacientes que siguen una terapia de ejercicio mantenido, suelen tener una alimentación más sana, con lo que los beneficios se complementan<sup>65</sup> (Foto 4).

Un ejemplo son los pacientes sometidos a laringectomía, que mejoran de los trastornos funcionales creados por la operación cuando se someten a un programa de fisioterapia y aumentan su resistencia aerobia<sup>66</sup>. También los sometidos a trasplante de médula mejoran su calidad de vida<sup>67</sup>.



Foto 4

El AMPK puede estar implicado, también, con el crecimiento y/o supervivencia de algunos tumores, ya que se ha demostrado que el supresor tumoral LKB1 es una quinasa cuyo objetivo es fosforilar y activar el AMPK (algo que también ocurre con otros agentes supresores como el complejo 2 de la esclerosis tube-

rosa (TSC2)). El mTOR, otra quinasa que está implicada en la patogénesis de la resistencia a la insulina y algunos tipos de cáncer es inhibido por el AMPK.<sup>68</sup>

Friedenreich,<sup>69</sup> en un estudio realizado en Canadá entre 1995 y 1997 de 1.233 mujeres con cáncer de mama frente a 1.237 controles, encontró una mayor incidencia de cáncer en mujeres postmenopáusicas que no realizaban ejercicio. Otro estudio realizado por Holmes<sup>70</sup> en 2.897 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre los años 1984 y 1998, mostró que, en comparación con las mujeres que desarrollaban menos de 3 horas MET por semana de actividad física, los riesgos relativos de muerte por cáncer de mama fueron un 20 por ciento menores en aquellas que desarrollaban entre 3 y 8,9 horas; un 50 por ciento menores en el caso de realizar entre 9 y 14,9 horas; un 44 por ciento menores al realizar entre 15 y 23,9 horas; y un 40 por ciento menores para quienes superaban las 24 horas MET por semana. Estos investigadores especulan con menores niveles de hormonas ováricas circulantes en las mujeres que realizan actividad física.

Mujeres sedentarias con cáncer de mama sometidas a un programa de ejercicios en casa tenían una recuperación mucho más favorable que el grupo control<sup>71</sup>. Otros estudios confirman una mejor calidad de vida en pacientes que realizan programas de actividad física<sup>72;73</sup>. Otro efecto positivo del ejercicio físico es mejorar la salud ósea que se ve alterada por algunos fármacos empleados en la terapia (inhibidores de la aromataasa)<sup>74</sup>. También la inmunidad mejora cuando se realiza actividad física<sup>75</sup>. Por todo ello, el Grupo Español en Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) insiste en que la realización de ejercicio físico mejora la salud y la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama, ya que disminuye la fatiga, incrementa la fuerza muscular e induce una mejoría emocional provocando un menor sentimiento de ansiedad y depresión.

En el cáncer de colon se ha encontrado una relación entre bajos niveles de actividad física y una mutación Kirsten-ras (asociada a un 30-50% de tumores de colon). Por otro lado, la hormona de crecimiento podría estar asociada con el desarrollo de cáncer colorrectal directamente o mediante el IGF-I y hay que tener en cuenta que la actividad física puede modular la producción de IGF-I (existe un polimorfismo en el gen GH 1 (rs2665802) se ha asociado con niveles disminuidos de IGF-I y bajo riesgo de cáncer colorrectal<sup>76</sup>.

Por otro lado, Tymchuk,<sup>77</sup> en 2001, encontró que una dieta baja en grasas y alta en fibra, junto a ejercicio físico, reduce el aumento de andrógenos responsables de cáncer de próstata. En un seguimiento de 2.892 casos de cáncer durante 14 años realizado por Giovannucci<sup>78</sup> y publicado en 2005, se relaciona estadísticamente altos niveles de actividad física con menores posibilidades de tener un cáncer avanzado de próstata. En investigaciones recientes, se demuestra que el ejercicio, después de recibir sesiones de radioterapia para el tratamiento de tumores de próstata, puede mejorar el rendimiento sexual de los pacientes<sup>79</sup>. Los beneficios del ejercicio fueron especialmente notables entre aquellos hombres que habían sido tratados con radiaciones externas frente a los que recibieron braquiterapia.

Shors,<sup>80</sup> en 2001, encuentra una relación entre la actividad física intensa (5 a 7 días a la semana) y un menor riesgo de melanoma.

Finalmente, en un estudio realizado en Canadá entre 1994 y 1997 de 442 casos de cáncer de ovario de edades comprendidas entre los 20 y 76 años demostró que las mujeres que hacían actividad física o trabajos que requerían esfuerzo físico, tenían un menor riesgo de padecer la enfermedad<sup>81</sup>. Los autores especulan sobre la relación obesidad cáncer de ovario y la posible interacción con el ejercicio físico.

### 3. f. Enfermedades mentales

Para entender los mecanismos por los que la actividad física influye en el desarrollo y mantenimiento adecuado del cerebro hay que hablar de las llamadas neurotrofinas, que son una familia de citocinas esenciales en el crecimiento y supervivencia de las neuronas colinérgicas dopaminérgicas y noradrenérgicas del SNC y de neuronas simpáticas y sensoriales del SNP. Entre estas tenemos el factor de crecimiento nervioso (FCN), un péptido de 118 aminoácidos que sintetizan las células diana de las neuronas sensoriales ganglionares, de las neuronas simpáticas ganglionares del sistema nervioso periférico y de las neuronas magnocelulares colinérgicas del cerebro basal anterior. Este factor tiene su requerimiento máximo en un período definido del desarrollo del sistema nervioso y estimula funciones tan importantes como son la división celular de precursores, su diferenciación y la supervivencia de las neuronas diferenciadas<sup>82,83</sup>.

Otras neurotrofinas son el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC; BDNF en inglés) y las neurotrofinas 3, 4, 5 y 6. El FNDC es de capital importancia en el control de la supervivencia, crecimiento y diferenciación de determinadas poblaciones neuronales. En el cerebro, el ARNm del FNDC se expresa en casi todas las regiones, encontrándose los niveles más altos en hipocampo y corteza cerebral<sup>84</sup>. Actualmente se desarrollan técnicas para tratar con estas citocinas algunas de las enfermedades neurodegenerativas más graves, como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y ELA y otras. En ESQ parece que son de importancia, ya que su concentración está alterada en zonas en las que hay pérdida neuronal en estos enfermos. En enfermos depresivos crónicos, parece que la carencia de neurotrofinas desencadena procesos de apoptosis (muerte celular programada) y despoblamiento neuronal, hallazgo relacionado con cambios observados en estudios de resonancia magnética, que revelan una disminución significativa en el volumen del hipocampo, amígdala y corteza prefrontal medial

¿Y esto qué tiene que ver con la actividad física?

Pues tras unas investigaciones realizadas por Neeper SA<sup>85</sup>, en 1996, en las que demostró que ratones que podían realizar actividad física en las jaulas tenían mayor concentración en determinadas zonas del cerebro de factores neurotróficos, se llegó a relacionar el incremento de estos factores neurotróficos con los beneficios, ya sabidos, de la actividad física a nivel cerebral. El ejercicio físico incrementa los niveles de FNDC y otros factores de crecimiento, estimula la neurogénesis, mejora funciones cognitivas y la neuroplasticidad<sup>86;87</sup>. También aumenta la producción del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1), que tiene un efecto neuroprotector conocido, de hecho, parece que su disminución está relacionada con determinadas enfermedades neurodegenerativas.<sup>88</sup>

Carro considera que el sedentarismo aumenta la susceptibilidad de padecer procesos neurodegenerativos, y lo atribuye a una menor captación de IGF-I en cerebro. El IGF-I estimula la producción de otras sustancias tróficas, que por cierto son las mismas que estimula el ejercicio; además, incrementa la actividad de las neuronas, mejora la capacidad del cerebro de recibir información del resto del cuerpo (información propioceptiva), estimula el flujo de sangre al cerebro, aumenta el consumo de glucosa por las neuronas, y protege a las neuronas de todo tipo de alteraciones que puedan producir su mal funcionamiento o incluso su muerte<sup>89</sup>. También, por cierto, en este caso, se unen los criterios de aumento de la actividad física y de períodos de ayuno al considerar autores como Mattson<sup>90</sup> que el ayuno y el ejercicio físico protege a las neuronas al incrementar el FNDC y las Hsp, lo que es de gran interés en las enfermedades degenerativas.

Desde el punto de vista experimental, en una investigación, realizada en la Universidad Southwestern<sup>91</sup> de Texas entre 1998 y 2001, se observó a 80 personas con síntomas moderados de depresión y con edades comprendidas entre

los 20 y los 45 años. Los participantes se dividieron en cuatro grupos distintos que realizaban ejercicios a diferente intensidad. Los individuos que hicieron ejercicios aeróbicos de manera moderada o intensa, durante 30 minutos, de tres a cinco días por semana experimentaron una reducción de sus síntomas depresivos del 47% después de 12 semanas. Por otro lado, en los participantes que realizaron actividad física de menor intensidad tres días a la semana, los síntomas de depresión disminuyeron en un 30%, y en el grupo que efectuó ejercicios de flexibilidad durante 15-20 minutos el porcentaje fue del 29%. Estos estudios están siendo refrendados constantemente con nuevas publicaciones que encuentran similares resultados. Harris<sup>92</sup> publicó en 2006 un estudio realizado en 424 pacientes depresivos a los que han seguido durante 10 años, encontrando que una actividad física mayor se asoció a una menor depresión concurrente, incluso después de controlar género, edad y problemas médicos y eventos negativos en la vida.

El 6 de diciembre de 2004 se reunieron en Baton Rouge (LA, USA) en el Centro de Investigación Biomédica de Pennington, veintitrés investigadores pertenecientes a universidades y centros de investigación de todo el mundo. Tras varios días de deliberaciones, publicaron un documento de consenso en el que se establece que el ejercicio físico tiene efectos sobre la cognición, expresión de factores de crecimiento cerebral y estrés<sup>94</sup> (*Figura 6*).

El entrenamiento físico, por tanto, influye de manera directa en el funcionamiento cerebral tal como saben los neurólogos, ya que es una pieza angular en la prevención primaria y secundaria del accidente vascular cerebral. En los pacientes que han sufrido un ictus, la restauración de la función pasa por un aprendizaje lento y continuo de las funciones perdidas, lo que requiere ejercicios lentos y repetitivos, pero hay que aconsejar a los neurólogos que se mantengan firmes en sus objetivos e insistan a los pacientes en que la recuperación no debe ser tan solo la recuperación de la función perdida (que ya

es importante), sino que deben plantearse una prevención secundaria basada en el entrenamiento físico en donde los ejercicios aerobios son muy importantes.

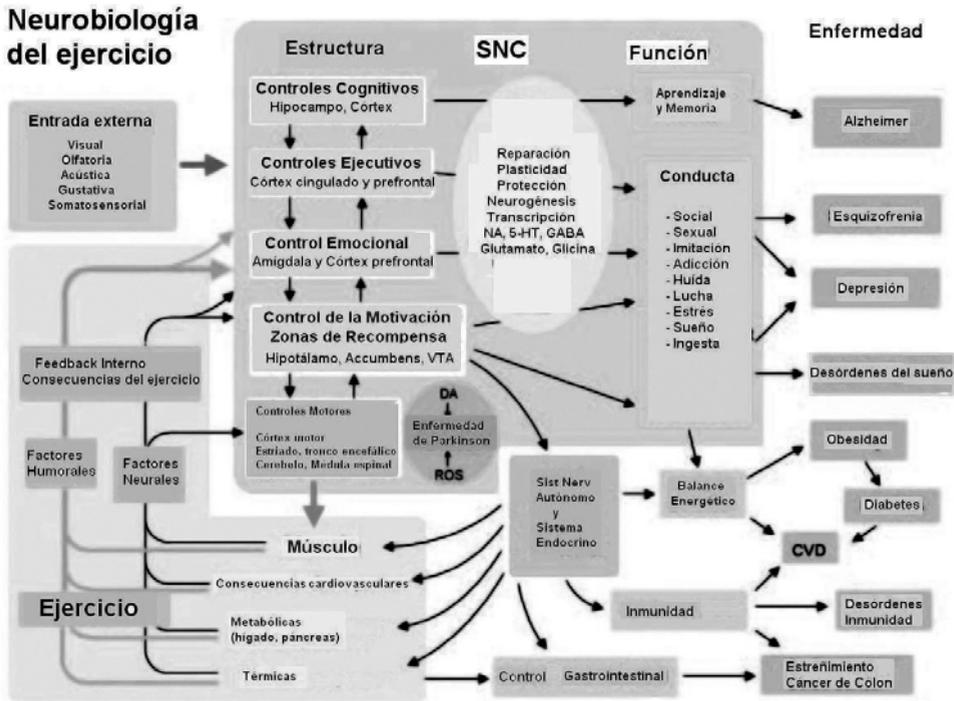


Figura 6. Influencia del ejercicio físico en diversas enfermedades del SNC (tomado de Dishman et al., 2006)<sup>93</sup>

### 3. g. Patología crónica en la tercera edad

Un metaanálisis realizado en personas de más de 65 años y publicado en 2004, señala que el entrenamiento físico aumenta la función cognitiva en sujetos con demencia en mayor o menor grado<sup>94</sup>. Otra revisión reciente concluye que el ejercicio físico en las personas mayores está inversamente relacionado con el riesgo de padecer demencia o enfermedad de Alzheimer<sup>95</sup>. Larson EB<sup>96</sup> publicó en 2006 que a mayor intensidad de actividad física menor frecuencia de

demencia en personas mayores. En el Honolulu-Asia Aging Study<sup>97</sup>, ancianos que andaban más de 4 km diarios tenían un 40% menos de riesgo de demencia que los que andaban distancias inferiores. Por otro lado, en el Cardiovascular Health Cognition Study<sup>98</sup>, la variedad de ejercicio físico en las etapas finales de la vida, estaba relacionada de forma muy significativa con la aparición de demencia. Algunos estudios han relacionado la posibilidad de la asociación entre actividad física con el deterioro cognitivo o el riesgo de demencia en función del genotipo apolipoproteína E (epsilon 4), pero aún no está adecuadamente establecido (recordemos que lo que sí está establecido es la presencia de ese genotipo con el padecimiento de la enfermedad de Alzheimer)<sup>99</sup>. En cualquier caso, ante padecimientos tan terribles como este tipo de enfermedades, el menor atisbo de prevención debería ser considerado, y la actividad física, incluso en edades avanzadas, es la mejor prevención en muchos casos.

Por otro lado, la actividad física aumenta los niveles de calcio séricos y se transporta al cerebro en donde facilita la síntesis de dopamina (vía calmodulina). En el ratón, el ejercicio físico y las convulsiones normalizan los niveles de dopamina mejorando las funciones cerebrales dependientes de ésta (posible mejoría en pacientes de Parkinson)<sup>100</sup>.

En cuanto a la cognición, en un estudio realizado durante diez años por investigadores de la Academia Americana de Neurología<sup>101</sup> en 295 sujetos nacidos entre 1900 y 1920 (el estudio comenzó en 1990), se observó que aquéllos que realizaron su actividad física diaria con una menor intensidad, en los 10 años siguientes tuvieron un declive 3,6 veces mayor que los que mantuvieron el nivel de intensidad. Quienes se ocuparon en actividades de intensidad más baja tuvieron un declive 3,5 veces superior que los que participaron en actividades con una intensidad superior. Por el contrario, no hubo declive cognitivo entre aquellos que incrementaron la duración o intensidad de sus acti-

vidades. Asimismo existen estudios realizados con muestras muy amplias (18.766 mujeres de entre 70 y 80 años norteamericanas), en las que se encuentra que aquéllas que realizan ejercicio regularmente (incluido andar a paso ligero) tienen menor deterioro cognitivo que las sedentarias<sup>102</sup>.

Son muchos los factores tróficos que parecen estar implicados en el origen o progreso de las enfermedades neurodegenerativas en el hombre. Una hipótesis reciente sostiene que uno de los problemas subyacentes a la muerte neuronal es una falta de apoyo trófico suficiente<sup>103</sup>. Desde luego los niveles locales de IGF-I (y otros factores tróficos, citocinas... etc.) están alterados en zonas lesionadas en patologías degenerativas de todo tipo (demencia de Alzheimer o el ictus)<sup>104</sup>. Esta observación sugiere que el IGF-I o bien está implicado en el proceso patogénico que conduce a muerte neuronal o bien es un mero epifenómeno relacionado con muerte celular<sup>105</sup>. Probablemente en algunas patologías puede que disfunciones en el sistema trófico IGF-I estén contribuyendo a la muerte neuronal, mientras que en otras los cambios en los niveles de IGFs pueden estar reflejando cambios generales en respuesta a la enfermedad (cambios metabólicos, nivel nutricional, actividad física, alteraciones de los ciclos circadianos... etc.)<sup>106</sup>.

Finalmente, otros procesos asociados al envejecimiento como la sarcopenia y la osteoporosis están íntimamente relacionados con la ausencia de actividad física. Con la edad se produce una serie de cambios hormonales y bioquímicos como una reducción en los niveles de testosterona, hormona del crecimiento y estrógenos, así como un ligero aumento de la resistencia a la insulina y una deficiente función mitocondrial. La asociación con una menor actividad física y con patologías como arteriosclerosis, síndrome metabólico y enfermedades con componente inflamatorio con producción de citocinas proinflamatorias, disparan estas patologías degenerativas haciendo a los ancianos vulnerables a caídas y generando una mala calidad de vida<sup>107</sup>. Estu-

dios de cohorte en adultos mayores demuestran que realizar ejercicio físico de forma regular disminuye hasta en un 25% el dolor de músculos y articulaciones en aquéllos que realizan ejercicio físico de manera regular<sup>108</sup>.

Los beneficios de la realización de una actividad física adecuada son, pues, enormes y si no se observan más en la clínica diaria es porque la intensidad y la constancia en la actividad física recomendada no son las óptimas. En este sentido es muy relevante el estudio realizado por Johnson<sup>109</sup> en el que observaron que la mayor parte de los pacientes que decían realizar una actividad física reglada tras la recomendación de su médico, se limitaban a andar unos 2,7 km al día a un ritmo de 3,3 km/h, es decir, un lento y tranquilo paseo, lo cual no cumple las condiciones recomendadas en cuanto a la intensidad para que ejerzan una acción orgánica general.

Con todas estas premisas, existen suficientes argumentos para seguir insistiendo en lo que llevamos escuchando de prominentes sabios desde que abandonamos nuestros hábitos de cazadores recolectores. ¿Seremos capaces de hacerles caso?

En el 600 antes de Cristo, en el libro de 'Ayur Veda', Susruta (el padre de la medicina hindú) describe una extraña enfermedad, propia de las personas pudientes, obesos, que comen mucho dulce y arroz y cuya característica más peculiar consiste en tener la orina pegajosa, con sabor a miel y que atrae fuertemente a las hormigas, por lo que la llamaron 'madhumeha' (orina de miel). De esta manera, Susruta describió la diabetes, denominándola 'enfermedad de los ricos', llegando incluso a diferenciar una subtipo que se daba en los jóvenes que conducía a la muerte y otra que se daba en personas de una cierta edad. También explica que esta enfermedad habitualmente afectaba a varios miembros dentro de una misma familia. Propuso el ejercicio físico diario y moderado como la mejor terapia para estos pacientes obesos y acomodados.

Posteriormente, se cita textualmente en el 'Corpus Hippocraticum': "La salud positiva exige el conocimiento de la constitución primaria del hombre y de los poderes de varios alimentos, tanto los naturales como los que resultan de la habilidad humana. Pero comer bien no basta para tener salud. Además hay que hacer ejercicio, cuyos efectos también deben conocerse. La combinación de ambas cosas constituye un régimen cuando se presta la debida atención a la estación del año, a los cambios de los vientos, a la edad de la persona y a la situación de su casa. Si hay alguna deficiencia en la alimentación o en el ejercicio, el cuerpo enfermará".



## 4. Declaración de Olimpia sobre nutrición y actividad física

Centro Olímpico de Atenas. Mayo de 1992

- En los países desarrollados, los adelantos tecnológicos han reducido al mínimo la actividad física, al mismo tiempo que una gran variedad y abundancia de alimentos hacen que la opción de un régimen alimentario sea una decisión personal, pero no siempre acertada.
- En la mayoría de los países en desarrollo, los problemas de nutrición son muy diferentes. El consumo de grasa es bajo y el de carbohidratos no refinados es alto, pero la ingestión de energía, proteínas y micronutrientes suele ser insuficiente. Por lo tanto, se requiere un suministro más abundante e higiénico de todos los alimentos que son tradicionales en esas culturas. No cabe la menor duda de que es preciso evitar la imitación de los excesos de la alimentación característicos de las sociedades occidentales prósperas.
- La existencia de un gran número de niños y adultos hambrientos en medio de la abundancia de alimentos en muchos de los países industrializados es destructiva para la persona y para la sociedad. Los gobiernos deben corregir los problemas de distribución que favorecen la persistencia de dichas inequidades y fomentar la selección de alimentos que aseguren la nutrición óptima de todos.
- Los efectos negativos que ejercen sobre la salud tanto la inactividad física como el consumo abundante de grasas han sido ampliamente demos-

trados en las sociedades prósperas por la elevada tasa de enfermedades crónicas relacionadas con esos factores.

- Se ha comprobado que los programas que favorecen la actividad física y la buena nutrición reducen la incidencia de enfermedades relacionadas con la inactividad y los regímenes alimentarios inadecuados, y pueden mejorar la calidad de la vida.
- El conocimiento de los beneficios que aportan a la salud la mayor actividad física y la buena nutrición debe difundirse ampliamente por medio de información masiva.
- Es necesario capacitar a los profesionales de salud en los temas de nutrición y fisiología del ejercicio para que asuman el liderazgo en la educación de la población sobre los beneficios de salud que se derivan de la actividad física y la buena nutrición.
- La educación del público debe ser impulsada en las escuelas, a todos los niveles, en el lugar de trabajo y por conducto de los medios de comunicación social y de los profesionales de la salud.
- Las directrices que se den a la gente deben estar fundamentadas en resultados válidos de investigaciones sobre nutrición, genética y fisiología. La investigación en estas disciplinas biomédicas conexas merece un mayor apoyo tanto del sector público como del privado.
- Las comunidades deben ofrecer espacios limpios y abiertos para que los niños jueguen y los adultos puedan practicar deportes; además, habrá que destinar senderos especiales para peatones, ciclistas y otras personas que hacen ejercicio.
- Actualmente hay pruebas convincentes de que el bienestar general y la salud pueden mejorarse notablemente mediante ajustes factibles de los estilos de vida, de la nutrición y de la actividad física.

Pedimos a todos que respondan

26 de mayo de 1992  
Antigua, Olimpia

## Referencias poéticas

- a. José Agustín Goytisolo. 'Palabras para Julia'
- b. Federico García Lorca. 'Casida de la mano imposible'
- c. Miguel Hernández. 'Elegía a Ramón Sijé'
- d. Federico García Lorca. 'Casida de la Rosa'



## Bibliografía

1. Willett, WC.; Hennekens, CH.; Bain, C.; Rosner, B.; Speizer, FE. *Cigarette smoking and non-fatal myocardial infarction in women*. Am J Epidemiol. 1981 May; 113(5): 575-82
2. Manson, JE.; Hu, FB.; Rich-Edwards, JW.; Colditz, GA.; Stampfer, MJ.; Willett, WC.; Speizer, FE.; Hennekens, CH. *A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women*. N Engl J Med. 1999; 341: 650-658
3. Gregg, EW. *Relationship of changes in physical activity and mortality among older women*. Jama. 2003; 289: 2379-2386
4. Tipton, CM. *Exercise, training and hypertension*. Exerc Sports Sci Revs. 1984; 12: 245-306
5. Hagberg, JM.; Park, JJ.; Brown, MD. *The effectiveness of exercise training in the treatment of hypertension: an update*. 2002; 30: 193-206.
6. Westheim, A.; Os, I. *Physical activity and the metabolic cardiovascular syndrome*. J Cardiovasc Pharmacol. 1992; 20 Suppl 8: S49-53.
7. American College of Sports Medicine. *Exercise and physical activity for older adults*. Med Sci Sports Exerc. 1998; 30, 992-1008.
8. Booth, FW.; Chakravarthy, MV.; Gordon, SE.; Spangenburg, EE.

- Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy.* J Appl Physiol. 2002; 93 (1): 3 – 30
9. Tam, SY.; Roth, RH. *Mesoprefrontal dopaminergic neurons: cantyrosine availability influence their functions?.* Biochem Pharmacol. 1997; 53(4): 441-453
  10. Previc, FH. *Dopamine and the origins of human intelligence.* Brain Cogn. 1999; 41(3): 299-350.
  11. Perusse, L.; Bouchard, C. *Genotype-environment interaction in human obesity.* Nutr Rev. 1999 May; 57(5): S31-7; S37-8
  12. Rosenberg, KR.; Trevathan, WR. *The evolution of human birth.* Sci Am. 2001; 285(5): 72-77.
  13. Crews, DE.; Gerber, LM. *Reconstructing life history of hominids and humans.* Coll Antropol. 2003; 27(1): 7-22.
  14. Morrison, PR.; Montgomery, JA.; Wong, TS.; Booth, FW. *Cytochrome c protein-synthesis rates and mRNA contents during atrophy and recovery in skeletal muscle.* Biochem J. 1987; 241(1): 257-263.
  15. Booth, FW.; Lees, SJ. *Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases.* Physiol Genomics. 2007 Jan 17; 28(2): 146-57
  16. Watson, PA.; Stein, JP.; Booth, FW. *Changes in actin synthesis and alfa-actin mRNA content in rat muscle during immobilization.* Am J Physiol Cell Physiol. 1984; 247: C39 –C44.
  17. Williams, RS.; Salmons, S.; Newsholme, EA.; Kaufman, RE.; Mellor, J. *Regulation of nuclear and mitochondrial gene expression by contractile activity in skeletal muscle.* J Biol Chem. 1986; 261: 376 –380.
  18. Hardie, DG.; Salt, IP.; Hawley, SA.; Davies, SP. *AMP-activated protein kinase: an ultrasensitive system for monitoring cellular energy charge.* Biochem J. 1999; 338: 717-22
  19. Chen, ZP.; Stephens, TJ.; Murthy, S.; Canny, BJ.; Hargreaves, M.; Witters, LA.; et al. *Effect of exercise intensity on skeletal muscle AMPK signaling in humans.* Diabetes 2003; 52: 2205-12

20. Cordain, L.; Gotshall, RW.; Eaton, SB.; Eaton, SB. 3rd. *Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective*. Int J Sports Med. 1998; 19(5): 328-335.
21. Keller, C.; Steensberg, A.; Pilegaard, H.; Osada, T.; Saltin, B.; Pedersen, BK.; Neufer, PD. *Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content*. FASEB J. 2001; 15(14): 2748-2750
22. Furuyama, T.; Kitayama, K.; Yamashita, H.; Mori, N. *Forkhead transcription factor FOXO1 (FKHR)-dependent induction of PDK4 gene expression in skeletal muscle during energy deprivation*. Biochem J. 2003; 375 (Pt 2): 365-371.
23. Petersen, KF.; Befroy, D.; Dufour, S.; Dziura, J.; Ariyan, C.; Rothman, DL.; DiPietro, L.; Cline, GW.; Shulman, GI. *Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance*. Science. 2003; 300(5622): 1140-1142.
24. Febbraio, MA.; Steensberg, A.; Fischer, CP.; Keller, C.; Hiscock, N.; Pedersen, BK. *IL-6 activates HSP72 gene expression in human skeletal muscle*. Biochem Biophys Res Commun. 2002; 296(5): 1264-1266
25. García-Roves, PM.; Han, DH.; Song, Z.; Jones, TE.; Hucker, KA.; Holloszy, JO. *Prevention of glycogen supercompensation prolongs the increase in muscle GLUT4 after exercise*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003; 285(4): 729-736.
26. Holloszy, JO.; and Booth, FW. *Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle*. Annu Rev Physiol. 1976; 38: 273-291
27. Hu, FB.; Manson, JE.; Stampfer, MJ.; Colditz, G.; Liu, S.; Solomon, CG.; and Willett, WC. *Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women*. N Engl J Med. 2001; 345: 790-797
28. Leitzmann, C. *Nutrition ecology: origin and definition*. Forum Nutr. 2003; 56: 220-221.
29. **Molecular exercise physiology [WWW document]. Saavedra, C.:**

- Author. Retrieved 05/02/09 from the World Wide Web: <http://www.biosportmed.cl/archivos/articulos/Molecular%20exercise%20physiology%20U%5B1%5D%20Aberdeen.pdf>
30. Petersen, AM.; Pedersen, BK. *The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise.* J Physiol Pharmacol. 2006 Nov; 57 Suppl 10:43-51
  31. Mandal, K.; Jahangiri, M.; Xu Q. *Autoimmunity to heat shock proteins in atherosclerosis.* Autoimmun Rev. 2004; 3(2):31-37
  32. Falconi, M.; O'Neill, P.; Stroppolo, ME. *Desideri A. Superoxide dismutase kinetics.* Methods Enzymol. 2002;349:38-49.
  33. James, RW. *Diabetes and other coronary heart disease risk equivalents.* Curr Opin Lipidol 12: 425-431, 2001
  34. Goodyear, LJ.; and Kahn, BB. *Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity.* Annu Rev Med. 1998;49: 235-261
  35. Torjesen, PA.; Birkeland, KI.; Anderssen, SA. *Life-style changes may reverse development of the insulin resistance syndrome.* The Oslo diet and exercise study: a randomized trial. Diabetes Care. 1997;20:26-31
  36. Sirard, JR.; Pfeiffer, KA.; Pate, RR. *Motivational factors associated with sports program participation in middle school students.* J Adolesc Health. 2006;38(6):696-703.
  37. Furukawa, S.; Fujita, T.; Shimabukuro, M.; Iwaki, M.; Yamada, Y.; Nakajima, Y.; Nakayama, O.; Makishima, M.; Matsuda, M.; Shimomura, I. *Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.* J Clin Invest. 2004; 114(12):1752-61
  38. Brown, AJ.; Tandler, DA.; McMurray, RG.; Setji, TL. *Polycystic ovary syndrome and severe nonalcoholic steatohepatitis: beneficial effect of modest weight loss and exercise on liver biopsy findings.* Endocr Pract. 2005; 11(5):319-324.
  39. Leon, AS.; Sánchez, OA. *Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention.* Med Sci Sports Exerc. 2001; 33 (6 Suppl):502-515

40. Kelley, GA.; Kelley, KS. *Aerobic exercise and HDL(2)-C: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Atherosclerosis. 2005.
41. Kelly, AS.; Wetzsteon, RJ.; Kaiser, DR.; Steinberger, J.; Bank, AJ.; Dengel, DR. *Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise*. J Pediatr. 2004; 145(6):731-736
42. Simsolo, RB.; Ong, JM.; and Kern, PA. *The regulation of adipose tissue and muscle lipoprotein lipase in runners by detraining*. J Clin Invest. 1993; 92: 2124-2130
43. *World Hypertension League: Physical exercise in the management of hypertension: a consensus statement by the world hypertension league*. J Hypertens 1991, 9: 283-287.
44. Elmer, PJ.; Obarzanek, E.; Vollmer, WM.; Simons-Morton, D. et al. *Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial*. Ann Intern Med. 2006 Apr 4; 144(7):485-95
45. Stewart, KJ.; Hiatt, WR.; Regensteiner, JG.; Hirsch, AT. *Plan de ejercicio para la claudicación*. N Engl J Med 2002; 347(24):1941-51
46. Herbst, A.; Bachran, R.; Kapellen, T.; Holl, RW. *Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006; 160(6):573-577.
47. Mittermayer, F.; Pleiner, J.; Krzyzanowska, K.; Wiesinger, GF.; Francesconi, M.; Wolzt, M. *Regular physical exercise normalizes elevated asymmetrical dimethylarginine concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus*. Wien Klin Wochenschr. 2005; 117 (23-24):816-820
48. Luckey, TD. *Physiological benefits from low levels of ionizing radiation*. Health Physics. 1982; 43:771-789
49. Matzinger, P. *The danger model: a renewed sense of self*. Science. 2002; 296(5566):301-5

50. Noble, EG.; Milne, KJ.; Melling, CW. *Heat shock proteins and exercise: a primer*. Appl Physiol Nutr Metab. 2008; 33(5):1050-65.
51. Powers, SK.; Demirel, HA.; Vincent, HK.; Coombes, JS.; Naito, H.; Hamilton, KL.; Shanelly, RA.; Jessup, J. *Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat*. Am J Physiol. 1998; 275:1468-1477.
52. Suzuki, K.; Nakaji, S.; Yamada, M.; Totsuka, M.; Sato, K.; Sugawara, K. *Systemic inflammatory response to exhaustive exercise*. Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev. 2002; 8:6-48.
53. Pedersen, BK. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise and cytokines. Immunol Cell Biol. 2000; 78(5):532-5.
54. Peake, JM.; Suzuki, K.; Hordern, M.; Wilson, G.; Nosaka, K.; Coombes, JS. *Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage*. Eur J Appl Physiol. 2005; 95(5-6):514-21.
55. Barr, RG.; Cooper, DM.; Speizer, FE.; Drazen, JM.; and Camargo, CA. Jr. *(2)-Adrenoceptor polymorphism and body mass index are associated with adult-onset asthma in sedentary but not active women*. Chest. 2001; 120: 1474-1479.
56. Lucas, SR.; Platts-Mills, TA. *Physical activity and exercise in asthma: Relevance to etiology and treatment*. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115(5):928-934.
57. García-Aymerich, J.; Lange, P.; Benet, M.; Schnohr, P.; Anto, JM. *Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study*. Ann Epidemiol. 2008; 18(10):775-783
58. Galvao, DA.; Newton, RU. *Review of exercise intervention studies in cancer patients*. J Clin Oncol. 2005; 23(4):899-909
59. Rundle, A. *Molecular epidemiology of physical activity and cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14(1):227-236

60. Romanelli, A.; Bozzone, A.; Magrone, G.; Pascoli, M.; Sterzi, S. *Cancer-related fatigue: evaluation and treatment*. Rays. 2004; 29(4):453-455
61. Lipman, AJ.; Lawrence, DP. *The management of fatigue in cancer patients*. *The management of fatigue in cancer patients*. Oncology (Huntingt). 2004: 1527-35.
62. Humpel, N.; Iverson, DC. *Review and critique of the quality of exercise recommendations for cancer patients and survivors*. Support Care Cancer. 2005; 13(7):493-502.
63. Coon, SK.; Coleman, EA. *Keep moving: patients with myeloma talk about exercise and fatigue*. Oncol Nurs Forum. 2004;31(6):1127-1135.
64. Stevinson, C.; Fox, KR. *Role of exercise for cancer rehabilitation in UK hospitals: a survey of oncology nurses*. Eur J Cancer Care (Engl). 2005; 14(1):63-69.
65. Demark-Wahnefried, W.; Clipp, EC.; Morey, MC.; Pieper, CF.; Sloane, R.; Snyder, DC.; Cohen, HJ. *Physical function and associations with diet and exercise: Results of a cross-sectional survey among elders with breast or prostate cancer*. Int J Behav Nutr Phys Act. 2004; 1(1):16
66. Marszalek, S.; Minczykowski, A.; Golusinski, W. *The influence of comprehensive physiotherapy program on an aerobic endurance level of people following total laryngectomy*. Otolaryngol Pol. 2005; 59(1):49-54
67. Wilson, RW.; Jacobsen, PB.; Fields, KK. *Pilot study of a home-based aerobic exercise program for sedentary cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant. 2005; 35(7):721-727.
68. Luo, Z.; Saha, AK.; Xiang, X.; Ruderman, NB. *AMPK, the metabolic syndrome and cancer*. Trends Pharmacol Sci. 2005;26(2):69-76
69. Friedenreich, CM.; Bryant HE.; and Courneya, KS. *Case-control study of lifetime physical activity and breast cancer risk*. Am J Epidemiol. 2001; 154: 336-347.
70. Holmes, MD.; Chen, WY.; Feskanich, D.; Kroenke, CH.; Colditz, GA.

- Physical activity and survival after breast cancer diagnosis.* JAMA. 2005; 293(20):2479-2486
71. **Pinto, BM.; Frierson, GM.; Rabin, C.; Trunzo, JJ.; Marcus, BH.** *Home-based physical activity intervention for breast cancer patients.* J Clin Oncol. 2005; 23(15):3577-87.
  72. **Kendall, AR.; Mahue-Giangreco, M.; Carpenter, CL.; Ganz, PA.; Bernstein, L.** *Influence of exercise activity on quality of life in long-term breast cancer survivors.* Qual Life Res. 2005 Mar; 14(2):361-71
  73. **Hann, D.; Baker, F.; Denniston, M.; Entarkin, N.** *Long-term breast cancer survivors' use of complementary therapies: perceived impact on recovery and prevention of recurrence.* Integr Cancer Ther. 2005; 4(1):14-20
  74. **Paterson, AH.** *Evaluating bone mass and bone quality in patients with breast cancer.* Clin Breast Cancer. 2005 Feb;5 Suppl 2:S41-45
  75. **Fairey, AS.; Courneya, KS.; Field, CJ.; Bell, GJ.; Jones, LW.; Mackey, JR.** *Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors.* J Appl Physiol. 2005; 98(4):1534-1540.
  76. **Khoury-Shakour, S.; Gruber, SB.; Lejbkovicz, F.; Rennert, HS.; Raskin, L.; Pinchev, M.; Rennert, G.** *Recreational physical activity modifies the association between a common GH1 polymorphism and colorectal cancer risk.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17(12):3314-8
  77. **Tymchuk, CN.; Barnard, RJ.; Heber, D.; and Aronson, WJ.** *Evidence of an inhibitory effect of diet and exercise on prostate cancer cell growth.* J Urol. 2001; 166: 1185-1189.
  78. **Giovannucci, EL.; Liu, Y.; Leitzmann, MF.; Stampfer, MJ.; Willett, WC.** *A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer.* Arch Intern Med. 2005; 165(9):1005-1010.
  79. **Dahn, JR.; Penedo, FJ.; Molton, I.; López, L.; Schneiderman, N.;**

- Antoni, MH. *Physical activity and sexual functioning after radiotherapy for prostate cancer: beneficial effects for patients undergoing external beam radiotherapy*. Urology. 2005; 65(5):953-958
80. Shors, AR.; Solomon, C.; McTiernan, A.; and White, E. *Melanoma risk in relation to height, weight, and exercise (United States)*. Cancer Causes Control. 2001; 12: 599-606.
81. Pan, SY.; Ugnat, AM.; Mao, Y. *Physical Activity and the Risk of Ovarian Cancer: A Case-Control Study in Canada*. Int J Cancer. 2005. 21150-21157.
82. Wilczak, N.; de Keyser, J. *Insulin-like growth factor system in amyotrophic lateral sclerosis*. Endocr Dev. 2005; 9:160-169.
83. Oken, BS.; Kishiyama, S.; Zajdel, D.; Bourdette, D.; Carlsen, J.; Haas, M.; Hugos, C.; Kraemer, DF.; Lawrence, J.; Mass, M. *Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis*. Neurology. 2004; 62(11):2058-2064
84. Serrano-Sánchez, T.; Díaz, I. *Factor de crecimiento derivado del cerebro: aspectos de actualidad*. Rev Neurol. 1998; 154 (26): 1027-1032
85. Neeper, SA.; Gómez-Pinilla, F.; Choi, J.; Cotman, CW. *Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain*. Brain Res. 1996; 726(1-2):49-56
86. Cotman, CW.; Berchtold, NC. *Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity*. Trends Neurosci. 2002 Jun; 25(6):295-301
87. Gómez-Pinilla, F.; Ying, Z.; Roy, RR.; Molteni, R.; Edgerton, VR. *Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity*. J Neurophysiol. 2002; 88(5):2187-95
88. Trejo, JL.; Carro, E.; García-Galloway, E.; Torres-Alemán I. *Role of insulin-like growth factor I signaling in neurodegenerative diseases*. Growth Horm IGF Res. 2004 Jun;14 Suppl A: S39-43. Review.
89. Carro, E.; Trejo, JL.; Busiguina, S.; and Torres-Alemán, I. *Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exer-*

- cise against brain insults of different etiology and anatomy. J Neurosci* 21: 5678-5684, 2001
90. Mattson, MP.; Duan, W.; Wan.; Guo, Z. *Prophylactic Activation of Neuroprotective Stress Response Pathways by Dietary and Behavioral Manipulations. NeuroRx.* 2004; 1(1):111-116.
  91. Dunn, AL.; Trivedi, MH.; Kampert, JB.; Clark, CG.; Chambless, HO. *Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. Am J Prev Med.* 2005;28(1):1-8.
  92. Harris, AH.; Cronkite, R.; Moos, R. *Physical activity, exercise coping, and depression in a 10-year cohort study of depressed patients. J Affect Disord.* 2006; 93(1-3):79-85
  93. Dishman, RK et al. *Neurobiology of exercise. Obesity (Silver Spring).* 2006 Mar; 14(3):345-56. Review
  94. Heyn, P.; Abreu, BC.; Ottenbacher, KJ. *The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85(10):1694-1704.
  95. Fratiglioni, L.; Paillard-Borg, S.; Winblad, B. *An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. Lancet Neurol.* 2004; 3:343-353
  96. Larson, EB.; Wang, L.; Bowen, JD.; McCormick, WC.; Teri, L.; Crane, P.; Kukull, W. *Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. Ann Intern Med.* 2006; 144:73-81
  97. Abbott, RD.; White, LR.; Ross, GW.; Masaki, KH.; Curb, JD.; Petrovitch, H. *Walking and dementia in physically capable elderly men. JAMA.* 2004; 292:1447-1453
  98. Podewils, LJ.; Guallar, E.; Kuller, LH.; Fried, LP.; López, OL.; Carlson, M.; et al. *Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. Am J Epidemiol.* 2005; 161:639-651

99. Rovio, S.; Kåreholt, I.; Helkala, EL.; Viitanen, M.; Winblad, B.; Tuomilehto, J.; et al. *Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease*. Lancet Neurol. 2005; 4:705-711
100. Sutoo, D.; Akiyama, K. *Regulation of brain function by exercise*. Neurobiol Dis. 2003; 13(1):1-14.
101. Van Gelder, BM., Tijhuis, MAR., Kalmijn, S., Giampaoli, S., Nissinen, A., Kromhout, D. *Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: The FINE Study*. Neurology 2004 63: 2316-2321
102. Weuve, J.; Kang, JH.; Manson, JE.; Breteler, MM.; Ware, JH.; Grodstein, F. *Physical activity, including walking, and cognitive function in older women*. JAMA. 2004; 292(12):1454-1461
103. *Growth factors as mediators of exercise actions on the brain*. Llorens-Martín, M.; Torres-Alemán, I.; Trejo, JL. Neuromolecular Med. 2008; 10(2):99-107
104. *Neurodegeneration is associated to changes in serum insulin-like growth factors*. Busiguina, S.; Fernández, AM.; Barrios, V.; Clark, R.; Tolbert, DL.; Berciano, J.; Torres-Alemán, I. Neurobiol Dis. 2000 Dec; 7(6 Pt B):657-65.
105. *Serum growth factors and neuroprotective surveillance: focus on IGF-1*. Torres-Alemán, I. Mol Neurobiol. 2000 Jun;21(3):153-60. Review
106. Volpi, E.; Nazemi, R.; Fujita, S. *Muscle tissue changes with aging*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004; 7(4):405-410.
107. Bruce, B.; Fries, JF.; Lubeck, DP. *Aerobic exercise and its impact on musculoskeletal pain in older adults: a 14 year prospective, longitudinal study*. Arthritis Res Ther. 2005; 7(6):R1263-1270.
108. Hood, DA. *Invited Review: contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle*. J Appl Physiol. 2001 Mar; 90(3):1137-57.
109. Johnson, ST.; Tudor-Locke, C.; McCargar, LJ.; Bell, RC. *Measuring habitual walking speed of people with type 2 diabetes: are they meeting recommendations?*. Diabetes Care. 2005; 28(6):1503-4



## Glosario

**ADMA** (Asimétrica dimetilarginina): La dimetilarginina asimétrica es un inhibidor competitivo endógeno de la síntesis del NO, reduce la conversión de L-arginina a NO y a citrulina. Los niveles plasmáticos de la dimetilarginina asimétrica están elevados en individuos hipercolesterolémicos jóvenes y representa un factor de riesgo del deterioro de la vasodilatación dependiente de la función endotelial.

**Agouti related-protein** (AgRP): Es un péptido orexígeno producido principalmente en el núcleo arcuato. Actúa vía central a nivel de los receptores de la melanocortina. La leptina lo inhibe. Es un antagonista endógeno de los receptores de melanocortinas, compitiendo con la melanocortina,  $\alpha$ -MSH (melanocyte-stimulating-hormone), a nivel de sus receptores hipotalámicos (MC4). Actúa por ello indirectamente, inhibiendo la acción anorexianta, saciadora, de las melanocortinas, (la vía catabólica que veremos a continuación), siendo también, por este mecanismo, hiperfágica, (en condiciones fisiológicas la proteína agouti (AgP), homóloga de la AgRP, compete sobre receptores MC1, melanóforos de la piel.

**AMPK** (AMP-activated protein kinase): Se trata del componente final de la cascada de protein-quinasas que actúan como un sensor intracelular que mantiene el balance energético de la célula.

**Anexina II.** Miembro de la 'familia' de la anexina, que es un sustrato para la tirosina quinasa, Proteína Oncogénica PP60(V-SRC). La 'anexina A2' aparece como un monómero de 36 kDa y en un complejo de 90 kDa, que contiene dos subunidades de 'anexina A2' y dos subunidades de la proteína p11 de la 'familia' S100.

**C-fos.** Es un factor de transcripción de rápida activación (*immediate early genes (IEGs)*). Produce una proteína regulatoria que forma dímeros con otros factores c-Jun que a su vez activan un factor de transcripción P1.

**Citocinas:** Se han agrupado bajo el nombre genérico de citocinas todas las proteínas, generalmente glicosiladas y de bajo peso molecular, secretadas por las células del sistema inmune, fundamentalmente por monocitos y linfocitos T, aunque también producen citocinas otras células no inmunes, como: células endoteliales y fibroblastos.

**Citocromos:** Son proteínas que tienen un grupo hemo y su hierro transporta un electrón. En las mitocondrias existen tres tipos a, b y c.

**CART (*Cocain and Amphetamine Related Transcript*):** Es otra molécula ligada a la vía catabólica, inhibidora del apetito.

**Chaperón:** Proteína que acompaña a una molécula para que se dirija al sitio correspondiente dentro de la célula. Dentro de este grupo se encuentra la familia de los metalochaperones que guían iones metálicos hacia la proteína y enzima correspondiente.

**Expresión:** Efecto fenotípico de un rasgo o condición en particular, detectable en el genotipo. La expresión génica es el proceso por medio del cual todos los organismos 'procariotas' y 'eucariotas' transforman la información codificada en los ácidos nucleicos en las proteínas necesarias para su desarrollo y

funcionamiento. En todos los organismos, inclusive los eucariotes el contenido del ADN de todas sus células es idéntico. Esto quiere decir que contienen toda la información necesaria para la síntesis de todas las proteínas. Pero no todos los genes se expresan al mismo tiempo ni en todas las células. Hay sólo un grupo de genes que se expresan en todas las células del organismo y codifican para proteínas que son esenciales para el funcionamiento general de las células y son conocidos como 'housekeeping genes'. El resto de los genes se expresan o no en los diferentes tipos de células, dependiendo de la función de la célula en un tejido particular. Por ejemplo, genes que codifican proteínas responsables del transporte axonal se expresan en neuronas pero no en linfocitos en donde se expresan genes responsables de la respuesta inmune. También existe especificidad temporal, esto quiere decir que los diferentes genes en una célula se encienden o se apagan en diferentes momentos de la vida de un organismo. Además, la regulación de los genes varía según las funciones de éstos.

**Fenotipo** (*Phenotype*): Conjunto de características observables de un organismo o grupo fruto de la interacción entre su genotipo y el ambiente en que éste se expresa.

**FNDC (BDNF)** (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro): Es un factor trófico perteneciente a la clase de las neurotrofinas, producido por neuronas y que actúa sobre otras células nerviosas. El BDNF puede ser liberado tanto en las sinapsis como fuera de ellas, e interacciona con receptores de la familia de las tirosín-quinasa a nivel pre y postsináptico. Además de su papel demostrado en la supervivencia y crecimiento de numerosos tipos neuronales (incluidas las neuronas glutamatergicas excitadoras), el BDNF es un importante mediador de la eficacia sináptica, conectividad neuronal y plasticidad dependiente de actividad.

**Galanina**: Es un péptido de 30 aminoácidos con amplia distribución por el SNC y cuyos receptores (GalR1, GalR2 y GalR3) se encuentran distribuidos por los

circuitos que influyen en el balance energético ya que en sus neuronas se expresan receptores de leptina. La administración aguda de galanina estimula la ingesta, pero si se administra crónicamente no produce hiperfagia ni aumento de peso.

**Gen:** Unidad de herencia que ocupa una posición concreta en el genoma (locus) y está constituido por una secuencia de ADN que codifica un ARN funcional.

**GLUT4:** Transportador de glucosa a nivel muscular.

**Grelina (*Ghrelin*):** Es una hormona que se sintetiza fundamentalmente en el tubo digestivo (en su mayor parte en el fundus gástrico) y que ejerce varias acciones: 1) a nivel central estimula la secreción de GH, prolactina y ACTH, en una proporción mayor que el GHRH; 2) estimula a neuronas que expresan el neuropéptido Y y las orexinas A y B, ejerciendo una acción orexígena.

- Se ha demostrado que las concentraciones de Grelina se incrementan antes de comenzar a comer, siendo una de las señales que iniciarían el acto de comer. También estimula la motilidad y acidez gástrica que acompaña precisamente a los prolegómenos de la comida. Una vez se produce la ingesta, sus concentraciones disminuyen. Es una hormona orexígena potente, no sólo porque facilite el inicio de la comida sino que produce aumento de peso. En este sentido, sería contrapuesta a la acción saciante de la CCK, que permitiría al individuo comer raciones más pequeñas, pero con una mayor frecuencia, por lo que el peso final no se modificaría.
- Las concentraciones de Grelina se encuentran paradójicamente disminuidas en obesos, como un mecanismo de 'down-regulation', restituyéndose sus niveles cuando se adelgaza. Esto podría explicar, en parte, por qué se regana peso tras haber alcanzado una meta determinada: si los niveles de Grelina se incrementan, se reanudan los estímulos para comenzar a comer.

**HbA1c** (hemoglobina glicosilada): Normalmente, sólo un pequeño porcentaje de las moléculas de hemoglobina (Hb) en los glóbulos rojos se vuelven glicosiladas (es decir, químicamente unidas a la glucosa). El porcentaje de glicosilación aumenta con el tiempo y es más alto si hay más glucosa en la sangre. Por lo tanto, los glóbulos sanguíneos más viejos tendrán un mayor porcentaje HbG y los diabéticos cuya glucosa sanguínea ha sido demasiado alta también tendrán un mayor porcentaje de hemoglobina glicosilada.

**Hexoquinasa:** Enzima que usa ATP para transferir un grupo fosfato a la glucosa y formar glucosa-6-fosfato.

**Hsp** (Proteínas de choque térmico): Son componentes de un sistema necesario para el mantenimiento de la homeostasia proteica en todas las células. Su presencia se incrementa en respuesta a situaciones que ponen en peligro a la célula, tales como hipertermia, estrés mecánico, iónico, oxidativo, etc. Las Hsp realizan una serie de funciones principales como pueden ser: plegamiento de las proteínas (mediante los chaperones moleculares), participación en los mecanismos de transducción de señales y regulación de la expresión génica, y protección de la célula en situaciones de estrés.

**IGF-I** (Factor de crecimiento semejante a la insulina). El IGF-I (del acrónimo inglés *Insulin-like Growth Factor I*) es una hormona circulante en sangre a grandes concentraciones (1.000 veces las de insulina) cuyo principal papel biológico conocido es el de participar en el eje neuroendocrino hipófisis (GH)-hígado (IGF-I) como efector del crecimiento somático. Este factor trófico de 70 aminoácidos pertenece a la familia de la insulina y actúa a través de un receptor de membrana de la familia de receptores 'tirocin-quinasa' donde también se encuadra el de la insulina. Se sintetiza en todos los tejidos del cuerpo, incluido el cerebro, y su papel como factor paracrino local es uno de los temas de estudio de mayor actualidad en la endocrinología de hoy.

**JNK** (c-Jun NH<sup>2</sup> terminal kinase). Es una MAP Kinasa, activada por las MAP Kinasa Kinasa 4 y 7, a su vez activada por una MAP Kinasa Kinasa Kinasa. Se ha observado la activación de la cascada de señales JNK en humanos en respuesta al ejercicio efectuado en bicicleta ergométrica, en extensión de rodillas mediante contracción excéntrica y concéntrica de cuádriceps y en pruebas de maratón. La activación de JNK por el ejercicio es sostenida, se mantiene durante el ejercicio y esta asociada con la rápida inducción de genes tempranos, como c-Fos y c-Jun, por interacción directa con estos factores transcripcionales, regulando así la transcripción génica, generándose posiblemente de esta forma, proteínas del tipo estructural o funcional.p38.

**IL-1 ra** (IL-1 receptor antagonist). Es el receptor inactivador de la IL-1.

**IL-6** (interleucina 6): La IL-6 es una citocina que modula la síntesis de los denominados reactivos de fase aguda en la inflamación. La producen monocitos, macrófagos, linfocitos y fibroblastos y actúa estimulando la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B, la proliferación de los linfocitos T y la activación de las células natural killer. También interviene en el aumento de la temperatura corporal. La IL-6 actúa, no sólo a nivel local, sino también a nivel sistémico.

**Isoforma:** Es una proteína que tiene la misma función y la misma secuencia, pero es producto de un gen diferente.

**MAP kinasas** activadas por el ejercicio. El ejercicio físico activa MAP kinasas: ERK ½, JNK y p38, proteínas señal de distintas cascadas de la familia MAP kinasas, que son activadas por mecanismos aún no del todo claros, pero independientes de la vía tradicional receptor-ligando. ERK ½, (kinasas activadas por señales extracelulares uno y dos). ERK ½ son MAP Kinasas (ERK 1 y ERK 2), activadas por MAP Kinasa Kinasa ½ (MEK 1 y MEK 2), que a su vez es activada por Raf1 que es una MAP Kinasa Kinasa Kinasa (MAPKKK).

**2MEF2A** (Factor que aumenta los miocitos (myocyte enhancer factor-2): Se trata de un factor de transcripción que participa en el desarrollo vascular.

**MET:** Unidad de metabolismo basal. Tres horas MET es equivalente a caminar a un ritmo medio de entre 1,61 y 4,67 kilómetros por hora.

**Mitógeno.** Inductor de proliferación y diferenciación celular, por ejemplo insulina, factores de crecimiento como IGF-1, y otras proteínas señal como AMP kinasa, Akt, GSK3 y p70S6K.

**mTOR** (*Mammalian Target Of Rapamycin*): Se trata de una cinasa (enzima fosforilante que cataliza la transferencia del grupo fosforilo desde el ATP u otro nucleósido trifosfato a grupos de aceptores alcohol o amino) que se inactiva con un antibiótico llamado rapamicina. La rapamicina (sirolimus) es una droga aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) para la profilaxis del rechazo en el trasplante renal (Rapamune®) desde 1999. Es una lactona macrocíclica natural que bloquea el paso de G1 a S en el ciclo celular, e interacciona con una proteína diana específica (mTOR) inhibiendo su activación. La inhibición de mTOR (FK506-binding protein 12) suprime la proliferación de células T inducida por las citocinas (IL-2, IL-4, IL-7 e IL-15). La mTOR es una cinasa reguladora clave y su inhibición conlleva diferentes efectos importantes, entre los que se incluyen: a) la inhibición de la traducción de una familia de ARN mensajeros que codifican proteínas esenciales para la progresión del ciclo celular; b) la inhibición de la transcripción inducida por la IL-2 del antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA), que es esencial para la replicación del ADN; c) el bloqueo de la suprarregulación mediada por el CD28 de la transcripción de IL-2 en células T, y d) la inhibición de la actividad cinasa de los complejos cdk4/cyclin D y cdk2/cyclin E, esenciales para la progresión del ciclo celular.

**NF- $\kappa$ B** (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). Es un complejo de proteínas que actúa como un factor de transcripción regulando la respuesta inmune a la infección (entre otras funciones).

**NPY** (Neuropéptido Y): Es un neuropéptido que se sintetiza en las neuronas del núcleo arcuato. Sus niveles aumentan ante un balance energético negativo (hambre) o la disminución de la masa grasa o la reducción de las señales de la leptina e insulina. La leptina inhibe su expresión en el núcleo arcuato.

**NO**: El óxido nítrico es un radical libre que actúa como transductor de señales en diversos procesos celulares. Es neurotransmisor y vasodilatador. El organismo lo sintetiza a partir de la L-arginina mediante una familia de enzimas denominadas óxido nítrico sintetasas.

**PDK4** (Piruvato dhasa quinasa 4): Isoforma de la piruvato deshidrogenada quinasa que cataliza la fosforilación e inactivación del complejo piruvato deshidrogenasa. Recientes estudios sugieren que una disminución de los niveles de insulina y un incremento del nivel de ácidos grasos y glucocorticoides promueven la expresión de PDK4 en el hambre y en la diabetes.

**Pleiotropía**: Fenómeno por el cual un solo gen es responsable de efectos fenotípicos distintos y no relacionados.

**Polimorfismo**: Locus genético que está presente en dos o más alelos distintos, de forma que el alelo más raro tiene una frecuencia mayor o igual a 1% (0,01) en la población general. Un polimorfismo puede ser transitorio (las frecuencias alélicas tienden a cambiar debido a una ventaja selectiva) o estable (las frecuencias alélicas permanecen constantes durante muchas generaciones).

**PPAR** (*Peroxisome proliferator activated receptor alpha*): La homeostasis de

lípidos y carbohidratos en organismos superiores se encuentra bajo el control de un sistema integrado que tiene la capacidad de responder rápidamente a diferentes cambios metabólicos. La familia de los PPAR son receptores nucleares que se han implicado en el papel de enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad, como la hiperlipemia, la resistencia a la insulina y la enfermedad coronaria. Recientes avances en el conocimiento de las acciones moleculares de los distintos subtipos de PPAR han podido delinear las posibles funciones y potencial terapéutico de dichos receptores. PPAR potencia el catabolismo de ácidos grasos en el hígado y es la diana de la acción hipolipemiente de los fibratos, mientras que el PPAR es esencial en la diferenciación de los adipocitos y es el mediador de la acción de los sensibilizantes de insulina, como las tiazolidinediones. Otras evidencias más recientes de que el PPAR puede ser importante en el control de los niveles de triglicéridos, actuando sobre las VLDL.

**Prevalencia:** Es la proporción de individuos de una población que presentan el evento en un momento, o periodo de tiempo, determinado.

**POMC** (Proopiomelanocortina): Es un polipéptido producido por neuronas hipotalámicas del núcleo arqueado, que se escinde y da lugar a varios péptidos como la  $\alpha$ -MSH (hormona estimulante de melanocitos), que juega un papel importante en el control del apetito. La expresión de la POMC está regulada de forma positiva por la leptina.

**p38 (p38 mitogen-activated protein kinases).** Son una clase de proteinaquinas activadas por mitógenos en respuesta a situaciones de estrés.

**Quemoquinas.** Proteínas de unos 7 a 10 kD que unen heparina.

**Raf1.** C-Raf es un gen que codifica una proteína kinasa Raf-1 es una serina/treonina específica kinasa).

**SOD** (Superóxido Dismutasa): Cataliza la reacción de destrucción de los radicales superóxido mediante su transformación en peróxido de hidrógeno, el cual puede ser destruido a su vez por las actividades catalasa o glutatión peroxidasa.



■ Se han identificado cuatro clases de SOD: una de ellas contiene un cofactor con dos átomos metálicos, uno de Cu y otro de Zn. Las demás presentan cofactores mononucleares de Fe, Mn o Ni. FeSODs y MnSODs presentan homologías en cuanto a sus secuencias y estructura tridimensional. Además poseen residuos quelantes idénticos en el sitio activo. En humanos existen tres tipos de SOD: la Mn-SOD mitocondrial, la Cu/Zn-SOD citosólica y la SOD extracelular (EC-SOD).

**Tenascina y fibronectina.** Son moléculas presentes en la matriz extracelular durante la inflamación que están implicadas en la adhesión, quimioatracción y especialmente en la promoción de la migración de células en el intersticio.

**TNF- $\alpha$**  (Factor de Necrosis Tumoral alfa): Citocina proapoptósica producida principalmente por monocitos y macrófagos en respuesta a estímulos inflamatorios. Se une a las células a receptores específicos que activados envían señales de proliferación celular y apoptosis. La producción excesiva de TNF puede llevar al shock endotóxico. Esta citocina, comparte los mismos receptores con el leucotrieno alfa que es producido por los linfocitos T. Sus funciones son similares.

**Transcripción:** Proceso de síntesis de una molécula de ARN mensajero por acción de la ARN-polimerasa, tomando como molde la cadena antisentido del ADN genómico. Este es el primer paso de la expresión génica.

**TSC 1 y 2:** Complejo 2 de la esclerosis tuberosa, una enfermedad debida a la desregulación de un gen (el TSC2) que codifica una proteína llamada tuberina

que participa en la regulación de la familia de oncogenes 'ras'. La enfermedad se caracteriza por la triada: convulsiones, retraso mental y angiofibromas faciales (antiguamente denominados acné sebáceo).

■ La división celular constituye un proceso mediante el cual una célula duplica su información genética así como su tamaño para dar lugar a dos células hijas virtualmente idénticas. Este proceso es esencial durante el desarrollo embrionario y también durante la vida adulta para garantizar la correcta renovación tisular. Numerosos factores participan en la regulación de estos procesos: mTOR, TSC y PTEN son algunos de ellos. Su desregulación da origen a diferentes patologías entre las que cabe destacar el cáncer, aunque también han sido implicados en procesos de envejecimiento y diabetes. Los estudios recientes llevados a cabo en distintos organismos sobre las proteínas mTOR, TSC y PTEN permiten concluir que son protagonistas esenciales en la regulación del crecimiento celular y de gran importancia clínica debido sobre todo a la implicación de estas rutas en el desarrollo de diversas patologías como el cáncer.

**VDE** (Vasodilatación dependiente de endotelio): La vasodilatación dependiente del endotelio (VED) se compara con la vasodilatación no dependiente del endotelio producida por un dador directo de óxido nítrico como la nitroglicerina, que actúa directamente en la célula muscular lisa vascular sin requerir el endotelio, comprobándose así la integridad de la capa muscular.

**VISFATINA** (conocida también como factor estimulante de colonias de células pre-B o PBEF): Es una citocina que se expresa en el tejido graso visceral y sus niveles circulantes se correlacionan con la obesidad. Se considera un nuevo miembro del grupo más grande de adipoquinas que también incluye leptina y adiponectina. Es un mimético natural de la insulina natural puesto que se ha demostrado su unión a los receptores de la insulina.



## Discurso de contestación

Ilmo. Dr. D. José María Nuño de la Rosa Pozuelo  
*Académico Numerario de esta Corporación*

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia,  
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades.*

*Ilustrísimos Académicos, Señoras y Señores, amigos todos.*

Me satisface y agradezco mucho haber sido elegido por el Dr. Villegas García para responder a su discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. Mi discurso glosará los siguientes aspectos:

- La personalidad humana, familiar y científica del Académico Electo.
- La Medicina del Deporte o Fisiología del Ejercicio.
- Reflexiones sobre Richard Darwin y consideraciones antropológicas.

Haber practicado el deporte me facilita comprender la importancia que tiene la Fisiología del Ejercicio o Medicina del Deporte en el control y preparación de los deportistas, tanto más cuanto mayor sea la cualificación de aquellos. En 1960, al terminar la Licenciatura, uno de mis compañeros de promoción me anunció que se iba a especializar en esta materia sin que, entonces, pudiera captar la

importancia que llegaría a tener esta especialidad médica. Hoy resulta impensable pretender estar en la elite de cualquier actividad deportiva sin la orientación, dirección y supervisión de uno de estos profesionales. Sin su asesoramiento no se habrían logrado los éxitos de Mark Spitz, Miguel Induráin, Rafa Nadal, Lance Armstrong, Tiger Woods, Michael Phelps y tantos otros astros mundiales del deporte. Los Estados reconocen su importancia y el Gobierno de España, consciente de su importancia, creó y sigue creando Departamentos o Servicios de Medicina Deportiva y obliga a Colegios, Escuelas y Universidades a disponer de un Servicio Médico de estas características.

José Antonio Villegas García es el primogénito y responsable hijo de una familia sin antecedentes sanitarios. Nace en Madrid pero debe trasladarse a los nueve años a Murcia en donde estudia becado y con gran éxito –obtuvo numerosas ‘Cruces de Oro’ en los Hermanos Maristas hasta terminar el Bachillerato. Comienza sus estudios en la Universidad Laboral de Alcalá de Henares que deja para empezar la carrera de Ingeniero de Caminos en vista de su gran facilidad para las Matemáticas y para dar satisfacción a sus padres.

Comienza la carrera en la Escuela de Ingenieros de Caminos de Madrid pero su padre, al ver que los estudios no se desarrollan como era de esperar y deseoso de aislarlo del ambiente de esa gran ciudad, en años de huelgas estudiantiles, decide trasladarlo a Santander en donde logra culminar tres cursos de tan difícil carrera técnica. Esta Escuela Técnica dependía de la Universidad de Valladolid, ciudad en donde participa con éxito en los Campeonatos Universitarios de Atletismo, modalidad de 5.000 metros lisos, circunstancia que marca su vocación definitiva. Percibe que en la preparación atlética se necesita realizar controles médicos de la frecuencia cardíaca, presión arterial, peso, etc. Decide dejar los estudios de Caminos y volver a Murcia para iniciar la carrera de Medicina y dedicarse, en el futuro, a la Medicina del Deporte. Realiza la carrera con la que más tarde será su esposa y compañera de anhelos profe-

sionales. Sorprende a muchos con su decisión, como a mí me sorprendió años antes aquel compañero de carrera.

Como hombre bien nacido sabe ser agradecido. Reconoce y agradece el apoyo de algunas personas e instituciones que influyeron y facilitaron su formación. Fernando Pignatelli le abrió las puertas del Hospital Nuestra Señora del Rosell de Cartagena; fue importante la etapa como médico Interno con el profesor Corominas y su pasión por la docencia se vio satisfecha en la Universidad Católica de Murcia, Universidad en la que llega a adquirir el grado de catedrático y director de un Departamento de Investigación en Fisiología del Ejercicio en donde desarrolla una gran labor de investigación y de formación de nuevos especialistas en Medicina del Deporte.

La Licenciatura la terminó con magnífico expediente en 1981. Realiza los cursos de doctorado en la Universidad de Murcia y en su Facultad de Medicina defiende su tesis doctoral 'Valoración nutricional del ciclista'. Posteriormente se traslada a Estrasburgo en cuya Facultad de Medicina realiza la Especialidad de *Biologie et Médecine du Sport*.

Más tarde obtiene una beca del Colegio de Médicos de Colonia para estudiar las técnicas de lactacidemia en deportistas en la Deustche Sportschüle (Prof. Hollman), materia en la que nuestro nuevo Académico es pionero en España y figura destacada en Europa.

Es llamado por la Dirección General del Deporte de la Consejería de Cultura de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia para crear un Centro de Medicina Deportiva en Murcia y dos años después el Centro de Alto Rendimiento de Los Narejos, que se convierte en referencia nacional e internacional, recibiendo visitas de varias figuras mundiales de la especialidad, destacando la del profesor Per Olof Astrand 'padre' de la Fisiología del Deporte.

Pertenece a los profesionales que participan en el Plan ADO, creado por el Gobierno de España con la finalidad de preparar a deportistas que participen o puedan participar en los Juegos Olímpicos y es evidente que el citado Plan resultó exitoso, por primera vez en Barcelona, y sigue resultando un éxito deportivo.

Tiene dos hijos. Una chica que acaba de terminar el MIR de Neurología y un chico, más joven, que para su padre ha supuesto una inestimable ayuda en su formación y para su madurez humana y espiritual. La Dra. Teresa Martínez, su mujer, es una colaboradora excepcional en todos los ámbitos de su vida.

En su currículum abreviado podemos destacar: 35 publicaciones en revistas nacionales y extranjeras; 57 ponencias y comunicaciones a congresos, siendo más de la mitad en congresos internacionales; 21 participaciones en libros; 4 premios a la Investigación; 2 becas de importante cuantía económica; 2 patentes registradas; 12 nombramientos varios destacando los docentes; organizador de 2 congresos nacionales; 9 tesis doctorales dirigidas y a destacar sus principales líneas de trabajo:

- Lactacidemia.
- Alimentos energizantes deportistas.
- Preparación y control de deportistas de elite.

“Si la Medicina del Deporte no se considerase una especialidad sólo tendrían acceso a ella las clases privilegiadas. Por el bien del deporte y de la salud de todos los ciudadanos, debe mantenerse como especialidad médica para la prevención y el diagnóstico temprano de cualquier desajuste o riesgo que pueda conllevar la práctica del ejercicio físico”. Son las manifestaciones del presidente del Consejo General de Colegios Médicos, Dr. Isacio Siguero, en la rueda de prensa celebrada el 19 de diciembre de 2008, en donde solicitó la aplicación de la Ley

Orgánica de Protección de la Salud y de Lucha contra el Dopaje en el Deporte que sitúa a ésta especialidad en el lugar que le corresponde y que no es sólo el de la lucha contra el dopaje sino la protección de la salud de todos los deportistas.

El Consejo General de Colegios de Médicos siempre ha creído en esta especialidad y por ello la ha defendido en cuantos foros ha sido necesario. Lucha por garantizar su desarrollo –con la mejor formación profesional de los médicos– haciendo llegar sus ventajas a todos los ciudadanos. Esta ley posibilita que la protección y cuidado de la salud del deportista alcance no sólo al deportista de elite sino también a los deportistas aficionados y, además, considera la práctica del ejercicio físico como fuente de salud para la población.

Los Ministerios de Sanidad y Ciencia e Innovación consideran viable la formación de Medicina del Deporte, Hidrología y Medicina Legal por el sistema MIR y aconsejan la aprobación de los planes de conversión de estas tres especialidades, ahora Especialidades de Escuela, al sistema de Residencia con la troncalidad. De esta manera la posibilidad de que se extinguieran, como preveía el borrador del decreto MIR (de 18-IX-2007), desaparece definitivamente. La Medicina del Deporte tendrá cuatro años de especialización: dos comunes con rotaciones por diversos servicios hospitalarios y otros dos específicos con estancia en centros especializados. Cuenta con el apoyo financiero de tres autonomías que se han mostrado favorables a asumir la formación de hasta cinco especialistas en el caso de Madrid y Cataluña y de ocho MIR del Deporte en la comunidad andaluza. El respaldo de estas tres autonomías es el mejor aval, refuerza la propuesta y todo parece indicar que así se desarrollará la formación especializada en el próximo futuro.

La Medicina del Deporte tiene un marco de actuación claramente definido que la justifica como especialidad médica aunque sea necesario legitimarla social y sanitariamente, y esto se logra mostrándose al servicio de todos los

ciudadanos. Es evidente que si la Medicina del Deporte no se ofreciese con la suficiente calidad a todos los ciudadanos, serían las clases sociales medias o bajas las que quedarían desprotegidas, iniciando así el camino que conduce a la pérdida de legitimidad social y en consecuencia al desvío de los recursos a otros lugares sanitarios. Es necesario que las Administraciones sanitarias promocionen el deporte limpio y saludable, así como el ejercicio físico como terapia y como factor que determina la calidad de vida de las personas dentro de un marco profesional de excelencia. Y es aquí donde será posible la prevención y el diagnóstico temprano de cualquier desajuste o riesgo que pueda conllevar su práctica. El sistema público debe ser quien vigile y garantice el deporte limpio y las mejores prácticas en todas las disciplinas deportivas.

A modo de resumen relaciono brevemente los importantes ámbitos de trabajo que desarrolla ésta especialidad, entre los que destacan:

1. Promoción de la salud y lucha contra patologías derivadas del sedentarismo y la obesidad, a través del ejercicio físico y/o deporte saludable.
2. Cooperación en la elaboración, desarrollo y aplicación de programas transversales de promoción de la salud mediante el ejercicio físico.
3. Prescripción de ejercicio físico como herramienta terapéutica en el tratamiento de patologías crónicas.
4. Detección y determinación de posibles condicionantes para la práctica de deporte de competición mediante la práctica periódica y sistemática de valoraciones funcionales médico-deportivas.
5. Evaluación, diagnóstico y tratamiento de patologías relacionadas con el deporte, con los conocimientos técnicos, instrumentos y medios técnicos propios del ámbito sanitario.
6. Asistencia médica y urgente en eventos deportivos, junto a la participación médica en los planes de emergencia exigibles en las instalaciones deportivas.

7. Soporte y control científico del entrenamiento deportivo, especialmente en deportistas en régimen de tecnificación o de alto rendimiento, en colaboración con las federaciones deportivas, consejos deportivos, centros de alto rendimiento, etc.
8. Asesoramiento y gestión médica deportiva, con los conocimientos adecuados en el establecimiento de normativas deportivas, instalaciones, supervisión médica de instalaciones, organización médica de actividades deportivas, etc.
9. Docencia e investigación en Medicina de la educación física y el deporte, fomentando cursos, charlas, etc., con especial énfasis sobre estilos de vida saludable a través de la práctica de ejercicio físico.

Ha relatado el Dr. Villegas los beneficios que tiene la actividad deportiva sobre diversas patologías a través de diversos mecanismos: la elevación del RNA, mensajero de la interleucina6 que provoca una reacción en cadena liberadora de citocinas con acción antiinflamatoria; inducción de la expresión endotelial oxido-nítrico-sintetasa y aumento de la vasodilatación dependiente del endotelio; aumento de las proteínas de choque térmico; promoción de la acción de la superóxido-dismutasa extracelular que previenen la formación de metabolitos tóxicos. Finalmente el ejercicio físico aumenta el colesterol HDL y, en algunos casos, disminuye el LDL, etc. Todos estos mecanismos los ha descrito con minuciosidad y profundidad suficiente. El Dr. Villegas nos ha hecho ver los beneficios que se obtienen, con la actividad física, en patologías oncológicas tales como el cáncer de mama, el de próstata, el de colon, etc.

Quiero referirme, aunque sea brevemente, a los beneficios de la actividad física sobre la obesidad, sobre la cardiopatía isquémica, sobre la prevención de la osteoporosis y el stress o ansiedad. En lo referente a la obesidad debemos decir que el deporte coadyuva al tratamiento global del exceso ponderal pues es indiscutible que, junto a otros factores genéticos y endo-

crinos, la obesidad es consecuencia de un mal balance calórico. De un balance inadecuado entre ingesta y consumo energético.

Si nos referimos a la cardiopatía isquémica baste comentar que los cardiólogos han pasado del reposo absoluto, tras un accidente isquémico miocárdico agudo, a realizar una prueba de esfuerzo siete días después del infarto agudo de miocardio. El ejercicio físico de tipo aeróbico beneficia al paciente al provocar una disminución del peso corporal, una disminución de la presión arterial, una normalización de la glucemia en los diabéticos y un aumento de la sensibilidad tisular a la insulina.

En cuanto a la osteoporosis existen evidencias de que el ejercicio físico es capaz de incrementar el contenido mineral óseo y por tanto, los programas de ejercicio físico pueden ser una terapia efectiva para la prevención de la osteoporosis y las fracturas, especialmente en las personas de edad avanzada y las mujeres a partir de la menopausia. Los ejercicios más indicados para la prevención de este trastorno, que tienen como objetivo la disminución de la velocidad de pérdida de densidad ósea, son los antigravitatorios, es decir, los que implican los desplazamientos de la carga del peso corporal contra la gravedad.

Otra situación personal en la que el ejercicio físico puede ser muy beneficioso es la ansiedad, problema muy actual y que afecta a una gran proporción de la sociedad. La ansiedad puede comenzar gradualmente e incrementarse paso a paso en el caso de que no sea controlada, volviendo irritables a las personas. Algunos de los factores que desencadenan la ansiedad son el tabaquismo, el consumo de alcohol, el sobrepeso, el temor al fracaso profesional y una inapropiada apariencia física. El trabajo y otras preocupaciones de la vida diaria provocan un estrés considerable, reducen las horas de sueño y alteran el comportamiento emocional. La actividad física regular es beneficiosa ya que esta puede mejorar nuestros niveles de energía mientras

gastamos calorías. Aunque ya Aristóteles decía en la *Metafísica postprandium dormire, postcoenan ire* o sea, después de comer dormir y después de cenar andar, la actividad física se puede incrementar diariamente de forma sencilla y fácil: por ejemplo subiendo las escaleras en lugar de tomar el ascensor o caminar una hora diaria después de comer en lugar de dormir la siesta. La realización de ejercicios puede eliminar la ansiedad, la tensión y el estrés bajo condiciones de presión. La realización habitual de ejercicios como una técnica para el manejo del estrés tiene el beneficio de mejorar el estado de ánimo, incrementar la autoestima y reducir las reacciones físicas y psicológicas frente al estrés.

### **Consideraciones antropológicas**

Al comentar el Dr. Villegas el desarrollo del género *Homo Sapiens*, que se diferencia de los primates bípedos que evolucionaron en el continente africano en el aumento del cerebro y de la inteligencia, me da pie para hacer unas reflexiones antropológicas en este año en que se conmemora el segundo centenario del nacimiento de Charles Darwin.

Cuando Darwin se hace a la mar en un buque de la Armada británica es un creyente literal de la Biblia, pero en ese mismo barco, metáfora racional del mítico arca de Noé, comenzó a tener dudas sobre todo lo que se sabía entonces sobre el origen y constitución de la vida. Darwin no descubrió la famosa teoría de la evolución pues ya había indicios de ella en Buffon, J. F. Blumenbach, Lamarck, Erasmus Darwin (abuelo de Charles) y, especialmente, en su coetáneo Russell Wallace. Todos habían pensado alguna forma de evolución contraria a la inmutabilidad de las especies.

Además de la exhaustiva e inagotable demostración de la evolución, Darwin introdujo el concepto de que dicha evolución se producía por selección natural en 'El origen de las especies' obra que, junto a 'Revolutionibus' de Copér-

nico (siglo XVI) y 'Philosophiae naturalis' de Newton (siglo XVII), forma parte de los mayores cambios de paradigmas científicos desde el mundo clásico a la modernidad. El libro tuvo en vida del autor varias ediciones y creó problemas a científicos, políticos, filósofos y 'dolores de cabeza' a todas las iglesias. Pero su obra fue impopular porque contradecía la teología natural, cuyo libro de cabecera en Inglaterra era la obra del clérigo William Paley. Aunque la palabra evolución no aparece en 'El origen de las especies', sí está la idea. De lo que no se habla allí es que el ser humano compartiera un antepasado con los simios. Eso vendrá más tarde. Darwin explicó sobre todo que la adaptación provoca la variedad y la complejidad estructural. En estos días se ha publicado el proceso de adaptación de diversos agentes patógenos y los cambios que se producen en los mismos para lograr resistencia a los medicamentos, incluso mutaciones genéticas como las del parásito *Plasmodium falciparum* para resistir los nuevos fármacos que le combaten, como la pirimetamina.

Los problemas científicos que Darwin suscitó no fueron menos que los metafísicos y, como opinan Ruse, Quammen, Francisco J. Ayala, Juan Moreno y otros autores, las paradojas emergentes de la selección natural siguen siendo fuente de discusión de genetistas, filósofos de la ciencia, naturalistas y paleontólogos. Las ideas de Darwin suponen la unidad de toda vida reflejada en la evolución, un proceso que carece de finalidad aunque es enormemente eficaz. Darwin ayudó a entender la totalidad del universo físico como dominio de las contingencias concretas, no de los ideales imperfectamente representado.

Como es sabido, una de las secuelas de la selección natural es la corriente denominada darwinismo social, pero esto tiene poco que ver con Darwin y mucho con Spencer, con quien no estaba de acuerdo. Además, hay que recordar que Darwin, lejos de destacar la importancia evolutiva del hombre incluso afirmaba la semejanza, en cuanto a facultades mentales, de todos los mamíferos superiores.

La selección natural se completó y enriqueció en los años treinta al combinarla, gracias a varios especialistas en genética poblacional, con la genética de Mendel, dando surgimiento al neodarwinismo. El siguiente momento, de una importancia incalculable se da en 1953 con el descubrimiento de la doble hélice del ADN, el material químico de la herencia.

En las preocupaciones humanas hay tres preguntas clásicas: ¿de dónde venimos?, ¿quiénes somos?, ¿adónde vamos? Son preguntas sobre nuestra identidad, nuestro origen y nuestro destino. ¿Somos seres puramente materiales, resultado de la acción de fuerzas ciegas, de modo que nuestra vida se acaba con la muerte y no tiene más finalidad que la que nosotros queramos darle? ¿O somos el resultado de un plan divino que nos coloca por encima del resto de la naturaleza y confiere un sentido único a nuestras vidas? Son preguntas con un claro componente religioso ya que las tres respuestas cambian según se admita, o no, la existencia de un Dios que ha creado el ser humano para realizar un proyecto y que gobierna el mundo con su Providencia. A la vez, la reflexión filosófica siempre se ha preocupado de estas cuestiones ya que la razón puede decir muchas cosas sobre ellas. Y en la época moderna las ciencias de la naturaleza y, en concreto, la teoría de la evolución plantean cuestiones que deben tenerse en cuenta.

En el pensamiento occidental, desde la antigüedad, encontramos dos ideas opuestas acerca de éste problema: los espiritualistas admiten que nuestra vida tiene sentido a la luz de realidades espirituales (Dios creador, el alma humana, la vida futura) y los materialistas, que reducen todo a un conjunto de fenómenos materiales que se agotan en la existencia terrena.

Además de satisfacer una de las más hondas necesidades humanas, una visión filosófica de la naturaleza es indispensable, en nuestros días, para la bioética. Sólo una visión filosófica del mundo puede proporcionar una comprensión del significado de los descubrimientos científicos. Para esto, la

reflexión biofilosófica puede y debe prolongarse en una reflexión antropológica. Es en definitiva, la Antropología el lugar apropiado desde donde debe arrancar un trabajo bioético. Sin una Antropología sólidamente fundada en una visión filosófica de la realidad natural el moralista podría deambular entre tinieblas y causar daños con la mejor de sus intenciones. La Antropología es la única base sólida de una bioética que oriente a las personas de modo realista, seguro y atrayente.

Toda investigación tiene necesariamente un comienzo y, por ésta razón, decía Aristóteles que “un gran saber procura muchos puntos de partida”. La afirmación positivista de que sólo es verdadero lo que es susceptible de verificación experimental, es decir, sensible, mensurable, no es susceptible de ser verificada experimentalmente. Y es que la tradición aristotélica sostiene que todas las múltiples y variadas preguntas que nos hacemos acerca de una cosa se pueden reducir a dos: ¿es? y ¿qué es?, ¿existe? y ¿quién existe? que responde a la pregunta clásica *an sit?* y *quid sit?* El punto de partida formal de toda la investigación acerca de los seres vivos podría formularse con ésta pregunta: ¿existen seres vivos, como cosas distinguibles y distintas de aquellas otras realidades que por contraste llamamos no vivas o inertes? Si la respuesta es afirmativa la siguiente pregunta es ¿qué son?

Por otra parte y relacionado con el proceso de encefalización deberíamos reflexionar sobre la relación mente-cerebro. Encontramos dos actitudes: aquellos que afirman que la conducta o los fenómenos mentales son una propiedad emergente de la máquina cerebral y otra, propia de biólogos, bioquímicos y fisiólogos, que piensan que el cerebro produce la mente como el riñón la orina. Los hechos vienen a mostrar una estrecha relación entre las actividades biológicas encefálicas y la vida mental hasta el punto de que nadie podría negar hoy día que la actividad biológica encefálica tiene algo que ver con la realidad mental o psíquica.

Así mismo habría que reflexionar sobre el alma, pese a que en éstos inicios del siglo XXI parece que está olvidada, incluso los teólogos parecen estar incómodos con ésta palabra, prefiriendo el término “persona”. El alma es difícil de captar pues es un concepto vago que reúne, como la Santísima Trinidad, las tres preguntas fundamentales del ser humano: vida, muerte y conciencia. Vida que surge del mundo inanimado y se extiende mediante generación, nacimiento y desarrollo de nuevos seres. En el otro extremo la muerte que, como el amor, siempre es joven. Su extrañeza se renueva a cada generación y la conciencia, lo que en cada uno de nosotros es uno mismo, que mantiene relaciones complejas con un cuerpo que se engendra, desarrolla, envejece y muere.

El alma es la vida, lo que distingue lo vivo, lo animado del mundo inanimado (que nunca ha estado vivo) o de los muertos, quienes, tras haber vivido, han ‘rendido’ el alma. En fin, el alma es el ser humano.

El gran problema de hoy es que los científicos suplantán o tratan de hacerlo a los filósofos y a los teólogos. Es una hipótesis seductora en este mundo de relativismo de creencias propio de las sociedades democráticas y pluriculturales, que solamente los científicos ambicionan la verdad, buscan la verdad. No es casualidad que los científicos de hoy no se hagan llamar ‘sabios’ si no ‘investigadores’. Pero los científicos limitados por la visión reductora de sus disciplinas experimentan dificultades para encontrar instrumentos conceptuales capaces de ‘pensar’ lo animado y lo inanimado. Así los biólogos intentan comprender la vida sin la vida; los fisiólogos se sienten marginados en beneficio de la biología molecular y, por fin, neurólogos y psiquiatras escrutan el cerebro mediante técnicas de neuroimagen con la esperanza de captar la imagen del pensamiento, de la memoria, de las emociones e, incluso, de la experiencia mística. Surge así la teoría simplista de un cerebro-hardware y un alma pensante-software.

Una de las consecuencias del ‘eclipse’ del alma es la incapacidad para ‘pensar’ al animal. Como dice Bossi “al ser humano le cuesta encontrar una clasificación, definir su lugar con respecto a estos molestos compañeros de ruta, extraños y familiares, que son los animales. Pero el antropocentrismo cristiano y el cartesianismo nunca alcanzaron las cotas de incompreensión de lo viviente de la que hace gala la ‘antropolatría’ contemporánea, que llega a negar que haya vida más allá de la existencia humana. Pero es sobre todo la muerte la que nos hace sentirnos desamparados. Esta experiencia extraña, que compartimos con la mayor parte de las criaturas vivas, es para nosotros la experiencia más personal y humana pues amenaza con llevarse todo nuestro mundo interior, no puede comprenderse si consideramos al ser humano una máquina y una máquina nunca muere, puede eventualmente romperse y puede repararse. De esta concepción deriva la negación moderna de la muerte, junto al sueño de que algún día la Medicina sea capaz de repararlo todo para alcanzar no la inmortalidad sino una ‘a-mortalidad’”.

He dicho.