

Efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre el cerebro

© Eva Carro Díaz, José Luis Trejo Pérez,
Ignacio Torres Alemán, 2003
torres@cajal.csic.es

RESUMEN

Aunque la sabiduría popular reflejada en el viejo aforismo romano "Mens sana in corpore sano" reconocía ya la evidente conexión entre salud física y mental, sólo recientemente la comunidad científica ha prestado atención a la relación entre ejercicio físico y función cerebral. Al principio se pensaba que los efectos positivos del ejercicio físico se debían fundamentalmente a que el flujo de sangre al cerebro aumenta significativamente, con lo que las células cerebrales se encuentran mejor oxigenadas y alimentadas y esto contribuye a que estén más sanas. Aún siendo esto un aspecto importante, el ejercicio produce una gran variedad de efectos sobre el cerebro, que sólo ahora estamos empezando a conocer, y que no se pueden explicar exclusivamente por un aporte mayor de nutrientes. Por ejemplo, no sólo la actividad intelectual es importante para mantener la capacidad intelectual a medida que se envejece; el ejercicio físico también lo es, y aún no entendemos bien cómo. El ejercicio ha demostrado ser un método excelente de protección frente a enfermedades neurodegenerativas, e incluso puede ayudar a disminuir el impacto de estas enfermedades. En este artículo nos ocupamos de los mecanismos responsables de estos efectos beneficiosos, aunque hemos de decir que todavía no los conocemos en detalle.

Básicamente, el ejercicio parece activar una serie de procesos encargados de mantener y proteger a las células nerviosas, lo que podemos llamar sistemas de neuroprotección fisiológica. Si el ejercicio protege al cerebro de las agresiones tanto internas como externas a las que se ve sometido a lo largo de la vida, es evidente que la vida sedentaria, muy acentuada en las sociedades modernas, es un factor de riesgo para enfermedades neurodegenerativas, tan devastadoras en la sociedad actual. El

mensaje parece sencillo: las enfermedades neurodegenerativas pueden agruparse, junto con las coronarias, dentro del conjunto de patologías en las que la vida sedentaria es un factor de riesgo.

ABSTRACT

The ancient roman saying "Mens sana in corpore sano" already acknowledged the strong relationship between physical and mental well-being. However, scientists have only recently started to analyze the effects of physical exercise on brain function. At first, the beneficial effects of exercise were mostly ascribed to enhanced blood flow to the brain. Brain cells are thus kept healthier because they are better fed and oxygenated. Although this might be an important aspect of the effects of exercise on brain physiology, physical activity exerts a great variety of effects on the brain. We are now in the process of understanding these actions, which cannot be explained solely on the basis of enhanced nutrient supply to the brain. For instance, declining cognitive abilities related to normal aging can be ameliorated not only by maintaining an engaged intellectual life but also by physical exercise, and we do not yet understand the mechanisms involved. Furthermore, the practice of exercise is an excellent protection against neurodegenerative diseases and contributes to diminish the impact of ongoing neurodegeneration. In this overview, we address possible mechanisms underlying the positive effects of exercise on brain function, although we are well aware that we still do not know them in detail.

Essentially, physical exercise appears to activate house-keeping and protective processes involved in what we may call physiological neuroprotection. If exercise protects the brain against both internal and external insults during the normal lifespan of an individual, it is obvious that sedentary life, a marked trait of modern societies, constitutes a risk factor for the increasing incidence of devastating neurodegenerative illnesses. The bottom line is straightforward: neurodegenerative diseases can be grouped along with cardiovascular diseases as pathological entities where sedentarism is a risk factor.

Primero debemos aclarar a qué nos referimos con "ejercicio físico". Desde luego no estamos hablando de una vida de deportista. Nuestra sociedad ha llegado a tal grado de sedentarismo que a lo que nos referimos aquí casi se podría catalogar de mera "actividad física". En nuestros estudios en el laboratorio sometemos a los animales de experimentación (roedores) a niveles de ejercicio muy modestos. Les hacemos andar a paso

rápido 1 Km. al día. En su hábitat natural, estos roedores pueden recorrer a diario distancias muy superiores, a gran velocidad y sin gran esfuerzo. Si lo traducimos a escala humana, probablemente estemos hablando de unos pocos kilómetros al día andados a paso vivo. Es decir, lo que los médicos llevan años recomendando a aquellas personas de irredentos hábitos sedentarios. Probablemente, cuanto más ejercicio se haga – tomando como base esta mínima actividad-, tanto más beneficioso será. Vamos a intentar razonar por qué, ya que contamos con observaciones en el laboratorio que nos ayudan a explicarlo.

Haremos primero un mínimo de historia retrospectiva para situar mejor nuestros argumentos. Nuestros antepasados, y no tenemos que irnos hasta el hombre de Cromagnon, simplemente hasta antes de la revolución industrial, se veían forzados a realizar todo tipo de tareas físicas en su quehacer cotidiano. El cuerpo humano está diseñado para mantener una actividad física constante, que para el hombre de hoy puede considerarse muy elevada: correr, brincar, trepar, etc. durante muchas horas al día. La fisiología humana se ha desarrollado, por tanto, para cubrir estas necesidades físicas; y más aún, la requiere. Mientras que nuestros hábitos han cambiado en poco menos de 1 siglo, nuestra fisiología sigue siendo la misma. Éste es el argumento que siempre se ha utilizado para explicar los efectos nocivos del estrés asociado a la vida moderna; un mecanismo de adaptación fisiológica al hábitat natural humano que deja de tener utilidad (de hecho, en el caso de la respuesta de estrés ésta es nociva) en un hábitat transformado drásticamente por la civilización. Para entendernos, el cuerpo humano necesita la actividad física para mantener una serie de funciones básicas.

Esto no es nada nuevo. Lo que ocurre es que una de estas funciones básicas, de la que hasta ahora no se hablaba, es mantener la salud de nuestras neuronas. Y ésto aparece conectado a la actividad física. ¿Cómo, y para qué? Del *cómo* nos vamos a ocupar de forma detallada, del *para qué*, podemos decir que es consecuencia de cómo está construido el cuerpo humano (y el de los animales, ya que esto no es exclusividad humana; estamos hablando de mecanismos de organización funcional muy primitivos). Actividad y capacidad funcional están íntimamente ligadas. Pondremos un ejemplo conocido, y que tiene directa implicación al caso que nos ocupa. Las áreas cerebrales dedicadas (entre otras muchas cosas) a una tarea que podemos concretar, por ejemplo, a mover los dedos de la mano, están más desarrolladas en individuos que hacen uso de sus manos de forma intensa, por ejemplo, por motivos profesionales, como los músicos (Merzenich et al., 1996). Ésto se

explica porque el uso intensivo de los circuitos neuronales no sólo favorece su mantenimiento sino que incluso produce una expansión física de los mismos: cuanto más se realiza una tarea, tantas más neuronas se van dedicando a ella y por lo tanto esta tarea se va perfeccionando en su ejecución (de nuevo el ejemplo de los músicos). Se produce lo que llamamos en términos técnicos un "reclutamiento" de nuevas neuronas. Estas nuevas neuronas generalmente se hallan contiguas a las que están activas, y así se va produciendo la expansión de las áreas cerebrales. Desde luego esto sucede a expensas de que otras áreas, comparativamente menos utilizadas, disminuyan su tamaño. Se produce de esta forma una especialización, que por supuesto es dinámica.

Por el contrario, mover el cuerpo mientras se realiza ejercicio requiere una activación cerebral generalizada, ya que no sólo se trata de mover de forma coordinada grupos musculares, sino también de aumentar el flujo sanguíneo, el consumo de glucosa, la respiración, el ritmo cardíaco, la capacidad del sistema sensorial y propioceptivo, etc. Todo esto está regulado por distintos centros nerviosos distribuidos en zonas muy dispares del cerebro. Por lo tanto, la diferencia estriba en que el ejercicio físico activa amplias zonas cerebrales, y no unas pocas concretas. Un símil muy usado por los que trabajamos en este fenómeno, al que llamamos "plasticidad" de las neuronas, es que el cerebro es un músculo más, y cuanto más se usa, más se desarrolla. Esto puede parecer hasta una simpleza, pero no es así, y mucho menos cuando consideramos las consecuencias prácticas de esta propiedad funcional del cerebro: se pueden desarrollar estrategias combinando actividad física con actividad mental para prevenir enfermedades neurodegenerativas y a la vez mantener en buen estado, a medida que envejecemos, las capacidades intelectuales. Un dato epidemiológico que apoya este tipo de conclusiones es que las personas con mayor índice cultural, más proclives a utilizar su capacidad intelectual, tienen una menor incidencia de demencia senil (Stern et al., 1999).

Podemos resumir diciendo que el que la capacidad funcional de las neuronas dependa del uso que se haga de ellas supone una optimización continuada de los recursos: se dedican a una tarea tantas neuronas como hagan falta, y si la tarea cada vez demanda más dedicación, el número o capacidad funcional de las neuronas aumenta. Si la tarea va demandando menos esfuerzo, las neuronas encargadas de ella se reutilizarán para otras tareas o acabarán infrautilizadas. En este contexto, la infrautilización determina finalmente una atrofia funcional. ¿Es éste el proceso de envejecimiento

cerebral? No, pero un cerebro menos estimulado está sujeto a mayor deterioro que uno estimulado (Hultsch et al., 1999).

¿Cómo estimula el ejercicio físico al cerebro?

Hemos de empezar reconociendo que aún no lo sabemos, sólo estamos empezando a conocer algunos de los mecanismos implicados. Los mejor establecidos son aquellos mecanismos de respuesta inmediata a las demandas que el ejercicio produce y que por lo tanto son de tipo adaptativo. Cuando realizamos una actividad física, aparte de coordinar el movimiento de los músculos implicados en el movimiento que se esté realizando, el cerebro coordina todas las funciones corporales necesarias para que esos músculos funcionen correctamente en una situación que básicamente demanda un mayor consumo de energía. Los mecanismos metabólicos activados y controlados por el cerebro se conocen razonablemente bien desde hace años, y están detalladamente descritos en los manuales de fisiología (<http://www.els.net>). Las señales que envía el cuerpo para que el cerebro ponga en marcha las adaptaciones fisiológicas necesarias a la nueva situación que el ejercicio demanda no están establecidas, pero se cree que incluyen cambios en la concentración de metabolitos sanguíneos, de la concentración de CO₂ en la sangre, del pH sanguíneo, y otros.

Sin embargo, existen cambios en el cerebro, que no están relacionados con el control de funciones metabólicas asociadas a la ejecución del ejercicio, tales como la respiración, el pulso cardíaco o el consumo de glucosa, sino con las características funcionales de las propias neuronas. En 1995 fue publicada una pequeña nota en la revista Nature, que hacía referencia a las acciones del ejercicio sobre el cerebro desde una perspectiva inusual: ratones que podían correr a diario dentro de sus jaulas, mostraban aumentos en la síntesis de factores neurotróficos en zonas concretas del cerebro que no se daban en sus hermanos sedentarios (Neeper et al., 1995). Como las neurotrofinas son sustancias de tipo hormonal que ejercen todo tipo de efectos positivos sobre las neuronas adultas, esto sugería que el ejercicio protege a las neuronas. Durante unos años esta observación pasó relativamente inadvertida, aunque se continuó analizando la relación entre factores neurotróficos y ejercicio físico, llegándose a la conclusión de que la producción cerebral de algunos de estos factores protectores de la salud de las neuronas se estimula por el ejercicio físico (Isaacs et al., 1992; Kramer et al., 1999; Neeper et al., 1996).

Dos líneas de trabajo independientes han hecho que recientemente se esté prestando más atención a la conexión entre ejercicio y funcionamiento cerebral. La primera se refiere a la observación de hace ya unas décadas de que el ambiente incide de forma insospechadamente importante en el desarrollo y mantenimiento de la capacidad de aprendizaje y memoria. Experimentos ya antiguos muestran que los ambientes que proporcionan una mayor cantidad y calidad de estímulos favorecen un mayor desarrollo cerebral, tanto desde el punto de vista anatómico, como funcional (Greenough et al., 1987). En el laboratorio llamamos a esto un ambiente "enriquecido". De hecho, los programas pedagógicos tan en boga en la actualidad, dirigidos a niños de corta edad, se basan en gran medida en este tipo de observaciones. Estudios más recientes han mostrado que una parte importante de los efectos beneficiosos sobre el cerebro de este ambiente "enriquecido" se deben a que este ambiente siempre incluye realizar una mayor actividad física. Por ejemplo, la mera realización diaria de ejercicio físico es suficiente para hacer que los animales de experimentación produzcan más neuronas (aunque es un hecho poco conocido aún, el cerebro continua formando nuevas neuronas a lo largo de toda la vida) o que las que ya tienen no se pierdan a medida que envejecen (Larsen et al., 2000; van Praag et al., 1999).

El segundo tipo de observaciones viene derivado del estudio sobre la fisiología del deporte. Analizando cómo se promueve el desarrollo muscular por las llamadas hormonas anabólicas, se vio que el ejercicio estimula la liberación a la sangre de hormona de crecimiento (GH, de su nombre inglés 'Growth Hormone'), que es la principal responsable del crecimiento del cuerpo (Eliakim et al., 1999). La GH a su vez hace que el hígado produzca un factor de crecimiento denominado IGF-I (de su nombre en inglés 'Insuline-like Growth Factor I; ver Figura 1). El IGF-I hace que el músculo crezca en tamaño. Esto lo saben bien los culturistas, que utilizan esta sustancia de forma clandestina, para promover crecimiento muscular masivo. Pues bien, el IGF-I es un factor neurotrófico muy potente (Torres-Alemán, 2001). Como ésto se conoce tan sólo desde hace unos años, sólo muy recientemente se ha relacionado la capacidad neurotrófica del IGF-I con la práctica de ejercicio. Como el ejercicio físico estimula al eje hormonal GH-IGF-I, pensamos que era posible que el ejercicio ejerciera efectos protectores sobre el cerebro a través del IGF-I. Cuando comparamos los efectos del ejercicio y del IGF-I sobre el cerebro vimos que eran idénticos (Carro et al., 2000). Es más, si impedíamos que el IGF-I funcionara, también interrumpíamos los efectos del ejercicio sobre el cerebro. Esto nos hizo considerar al IGF-I como un mensajero que utiliza el cuerpo para informar al cerebro de que se está

produciendo una situación de ejercicio físico. En el laboratorio hemos comprobado que cuando se realiza ejercicio, el cerebro acumula más IGF-I producido por el hígado (Carro et al., 2000).



Figura 1. Figura 1: El eje endocrino de la hormona de crecimiento hipofisaria (GH) y del IGF-I hepático controla el crecimiento de muchos tejidos así como su funcionamiento adecuado. Observaciones recientes indican que también el cerebro sería uno de los órganos diana de las acciones tróficas del IGF-I hepático, incluyendo un efecto protector contra agresiones internas y externas.

Hay ya suficientes evidencias para pensar que esta sustancia trófica estimulada por el ejercicio es una de las responsables de los efectos beneficiosos del ejercicio físico a nivel cerebral (ver Figura 2). Al llegar al 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 malfuncionamiento o incluso su muerte (Torres-Alemán, 2001). El cómo esta sustancia actúa de tantas formas es sorprendente, pero a su vez esto refuerza la idea de que este factor trófico es uno de los mediadores fundamentales de los

efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre el cerebro. Poniéndolo de una forma más inteligible, podemos decir que el ejercicio físico estimula mecanismos protectores del cerebro. Uno de ellos sería la producción de IGF-I. No sabemos si esta hormona hepática es la única o la principal, pero si impedimos que el IGF-I entre al cerebro, el ejercicio deja de tener una serie de efectos positivos; no aumenta la actividad neuronal, las neuronas se siguen muriendo, etc.

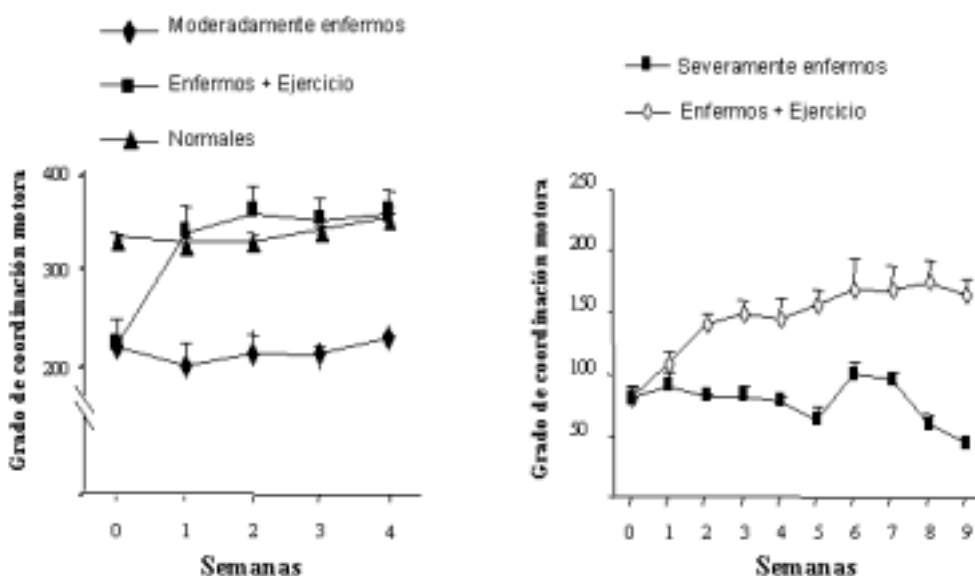


Figura 2: La realización de ejercicio físico moderado en roedores de laboratorio que presentaban distinto grado de discapacidad motriz antes de comenzar el ejercicio produce mejoras substanciales de sus habilidades motoras. En un primer grupo de ratones “moderadamente discapacitados” (panel izquierdo), los animales son incapaces de sostenerse en un rodillo en movimiento constante por más de 200 segundos. Esta tarea es muy sencilla de realizar para animales normales sanos capaces de caminar en el rodillo por tiempo indefinido, aunque no se les tiene más de 360 segundos para evitar que se desmotiven. Tras una semana de ejercicio moderado (corriendo 1 km/hora/día) los animales enfermos tienen una motricidad normal que se mantiene mientras continúen haciendo ejercicio. En un segundo grupo de animales, “severamente discapacitados” (panel derecho), el ejercicio no sólo aumenta de forma significativa su capacidad motriz (aunque no alcancen niveles normales), pero aún más importante es el hecho de que los animales que realizan ejercicio sobreviven mucho más tiempo y en mejores condiciones. Esto se puede interpretar como que el ejercicio mantiene vivos a grupos neuronales que son esenciales para la vida.

El conocer los mecanismos por los que el ejercicio físico resulta beneficioso al cerebro no es de interés puramente académico. Por ejemplo, nos puede permitir desarrollar estrategias terapéuticas basadas en un mejor conocimiento de estos mecanismos. Desde luego la mejor opción es realizar ejercicio como medida preventiva y de mantenimiento. Es en el caso de situaciones patológicas que imposibiliten la práctica de ejercicio cuando las alternativas son importantes. Un ejemplo obvio es administrar IGF-I a personas con problemas neurológicos que les impidan realizar ejercicio. Quizás más adelante, cuando conozcamos por qué mecanismos el IGF-I evita que las neuronas mueran, podremos imitar o potenciar estos mecanismos con nuevas drogas.

Conclusiones

Realizar ejercicio físico moderado es beneficioso para mantener el cerebro sano y prevenir enfermedades neurodegenerativas. El ejercicio estimula al cerebro de dos formas principales: 1) Mantiene un aporte adecuado de nutrientes interviniendo en la homeostasis de la glucosa y del oxígeno y en los procesos de vascularización cerebral, y 2) Optimiza la eficacia funcional de las neuronas interviniendo en procesos de excitabilidad neuronal y de plasticidad sináptica. Estamos empezando a conocer algunos de los mecanismos implicados en los efectos beneficiosos del ejercicio sobre el cerebro, que sorprendentemente incluyen a una hormona producida por el hígado.

Bibliografía

- Carro E, Nuñez A, Busiguina S, Torres-Alemán I (2000) Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 20: 2926-2933.
- Eliakim A, Brasel JA, Cooper DM (1999) GH response to exercise: assessment of the pituitary refractory period, and relationship with circulating components of the GH-IGF-I axis in adolescent females. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12: 47-55.
- Greenough WT, Black JE, Wallace CS (1987) Experience and brain development. *Child Dev* 58: 539-559.
- Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ, Dixon RA (1999) Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychol Aging* 14: 245-263.
- Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Black JE, Greenough WT (1992) Exercise and the brain: angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 110-119.

- Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, Chason J, Vakil E, Bardell L, Boileau RA, Colcombe A (1999) Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* 400: 418-419.
- Larsen JO, Skalicky M, Viidik A (2000) Does long-term physical exercise counteract age-related Purkinje cell loss? A stereological study of rat cerebellum. *J Comp Neurol* 428: 213-222.
- Merzenich M, Wright B, Jenkins W, Xerri C, Byl N, Miller S, Tallal P (1996) Cortical plasticity underlying perceptual, motor, and cognitive skill development: implications for neurorehabilitation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 61: 1-8.
- Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C (1995) Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 373: 109.
- Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW (1996) Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 726: 49-56.
- Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY (1999) Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 53: 1942-1947.
- Torres-Alemán, I. (2001) Serum neurotrophic factors and neuroprotective surveillance: focus on IGF-I. *Molecular Neurobiology* 21: 153-160.
- van Praag H, Kempermann G, Gage FH (1999) Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 2: 266-270.

Sitios WWW de interés

The Huntington Disease Lighthouse

<http://hdlighthouse.org/treatment-care/care/hdltriad/exercise/updates/0037bdf2.shtml>

Eva Carro Díaz es doctora en Biología por la Universidad de Santiago de Compostela. En la actualidad realiza una estancia de postgrado en el Instituto Cajal del CSIC en Madrid financiada por la Comunidad de Madrid.

José Luis Trejo Gómez es doctor en Biología por la Universidad Complutense de Madrid. En la actualidad realiza una estancia de postgrado en el Instituto Cajal del CSIC en Madrid financiada por la Comunidad de Madrid.

Ignacio Torres Alemán es doctor en Biología por la Universidad Complutense de Madrid. Dirige desde 1989 un laboratorio en el Departamento de Plasticidad Neural del Instituto Cajal dedicado a investigar los efectos neuroprotectores del IGF-I