

**Trabajo Fin de Grado
Grado de Medicina**

**EFFECTOS DEL EJERCICIO FISICO SOBRE LA
MÉDULA ÓSEA**

**EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE ON
BONE MARROW**



Universidad de Oviedo

Autora: Marina Pérez Rego

Tutor: Benjamín Fernández García

Co-tutora: Teresa Bernal del Castillo

ÍNDICE

1. Resumen (*pág. 3*)
2. Introducción y justificación
 - a. La enfermedad depende de factores ambientales (*pág. 4*)
 - b. El ejercicio físico ayuda a prevenir y a tratar diversas enfermedades (*pág. 4*)
 - c. Justificación (*pág. 6*)
3. Desarrollo de la revisión: impacto del ejercicio físico en las diferentes líneas celulares de la médula ósea
 - a. Beneficios del ejercicio físico en la proliferación y movilización de las HSC (*pág. 6*)
 - b. Beneficios del ejercicio físico en la eritropoyesis y el hematocrito (*pág. 9*)
 - c. Beneficios del ejercicio físico en el sistema inmunológico (*pág. 11*)
 - d. Beneficios del ejercicio físico en la función plaquetaria (*pág. 13*)
 - e. Beneficios del ejercicio físico en las células progenitoras endoteliales (EPCs) (*pág.14*)
 - f. Beneficios del ejercicio físico en las células madre mesenquimales (MSC) y su diferenciación (*pág.15*)
4. Comentarios de interés para la práctica clínica (*pág. 16*)
 - a. Ejercicio físico en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (*pág. 17*)
 - b. Ejercicio físico en las enfermedades cardiovasculares (*pág. 18*)
 - c. Ejercicio físico en la osteoporosis (*pág. 19*)
 - d. Ejercicio físico en las enfermedades crónicas (*pág.19*)
 - e. Ejercicio físico en el cáncer (*pág. 20*)
5. Conclusiones (*pág. 21*)
6. Bibliografía (*pág. 23*)
7. Anexos (*pág. 27*)

RESUMEN

Son bien conocidos los beneficios del ejercicio físico en la salud. Este trabajo se ha enfocado en el impacto del mismo en la médula ósea, haciendo una revisión de los diferentes linajes hematopoyéticos y no hematopoyéticos que se originan en ella. Los resultados sugieren que el ejercicio físico puede constituir una herramienta fácil, segura y económica para mejorar la salud y complementar el tratamiento de diferentes enfermedades.

ABSTRACT

The benefits of physical exercise on health are well known. This work has focused on its impact on bone marrow, reviewing the different haematopoietic and non-haematopoietic lineages that originate in it. The results suggest that physical exercise can be an easy, safe and inexpensive tool to improve health and complement the treatment of different diseases.

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad depende de factores ambientales

La acción del medio ambiente y los estilos de vida, tales como la dieta, el ejercicio físico, la abstención del consumo de tóxicos, el lugar de residencia, el ambiente laboral y los tratamientos farmacológicos, entre otros, están íntimamente relacionados con el desarrollo y la evolución de las enfermedades (1). Individuos con predisposición genética a ciertas patologías pueden llegar a desarrollarlas si su ambiente y estilo de vida las impulsa (2).

En las últimas décadas, se ha producido un aumento exponencial de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y pulmonares, así como de cáncer entre otras, que son causa de un alto porcentaje de las muertes mundiales. Estas patologías están altamente relacionadas con los hábitos de vida perjudiciales y otros factores de riesgo extrínsecos, como la contaminación, que en los últimos tiempos se están extendiendo/accentuando en la sociedad. Según el modelo de Marc Lalonde, en conjunto, el estilo de vida y el medio ambiente tienen una influencia del 62% en la salud, mientras que la asistencia sanitaria solo influye en un 11% (1) (*Véase anexo 1*). Es, por tanto, una necesidad, promover e impulsar los estilos de vida saludables para reducir la creciente prevalencia de diversas enfermedades, así como una estrategia inicial y esencial a la hora de abordar su manejo terapéutico. La intervención desde Atención Primaria sobre estos aspectos del estilo de vida ha demostrado ser efectiva, siendo idónea para reducir la morbimortalidad asociada directa o indirectamente a dichos hábitos (3).

El ejercicio físico ayuda a prevenir y a tratar diversas enfermedades

El ejercicio físico es una actividad saludable que supone múltiples beneficios para la salud, demostrados en numerosas publicaciones.

En primer lugar, la actividad física conlleva una mejora notable del sistema cardiovascular. Aumenta la volemia, la cantidad de eritrocitos y la concentración de hemoglobina, las cuales tienen importancia a la hora de transportar oxígeno al músculo esquelético según su demanda (4). Asimismo, disminuye la incidencia de las enfermedades cardiovasculares, pues mejora los procesos de angiogénesis, reparación vascular, regeneración miocárdica y revascularización, además de minimizar los principales factores de riesgo (5). Este efecto en la función vascular también se refleja en la función eréctil, de manera que favorece una mejor respuesta sexual (5).

Por otro lado, el ejercicio ayuda a mantener un balance nutricional y metabólico más adecuado, reduciendo el riesgo de síndrome metabólico. También, reduce la resistencia a la insulina, retrasando la aparición de la obesidad y diabetes tipo II (6).

Asimismo, la práctica de ejercicio físico juega un papel a favor de la salud musculoesquelética. Favorece el fortalecimiento muscular, el equilibrio, la coordinación y la agilidad, lo que mejora directamente la funcionalidad física del individuo (7). Esto a su vez reduce el riesgo de fracturas y de sufrir caídas (7). También mejora la salud ósea: aumenta la cantidad y la densidad mineral ósea al potenciar la actividad hormonal osteoblástica, disminuye el recambio de la médula ósea roja por médula ósea amarilla adiposa y mejora el proceso de remodelación ósea (7). Más aún, reduce el dolor musculoesquelético y protege frente a la osteoartritis (7).

Otro de los beneficios relacionados con el ejercicio físico tiene relación con la función neurocognitiva. Por un lado, incrementa y conserva la función cognitiva y protege frente al desarrollo de demencia y Alzheimer. Y por otro, disminuye la prevalencia de depresión, ansiedad y otras enfermedades mentales, a la vez que favorece la integración social, la autoestima y la autoeficacia (7).

Por otra parte, la actividad física también tiene influencia sobre el sistema inmune (8). Se ha demostrado que el entrenamiento a largo plazo puede atenuar los efectos del envejecimiento del sistema inmune, así como de reducir los niveles de algunas citocinas inflamatorias. Esto se traduce

en una mejora de la función inmunitaria y del ambiente inflamatorio, reduciendo así el riesgo de infección y enfermedad, la pérdida de funcionalidad y la mortalidad asociadas (8).

Por último, el ejercicio es capaz de reducir la incidencia de algunos tipos de cáncer, en especial los de mama, colon, próstata y páncreas. Además de su efecto preventivo, también mejora la recuperación física y emocional tras la superación del cáncer y disipa la fatiga subyacente en dicho proceso (9).

Justificación

La finalidad de esta revisión es investigar acerca de los beneficios de la actividad física que se relacionan directamente con la función de la médula ósea. Hemos indagado en los mecanismos que influyen en cada una de las líneas celulares, tanto hematopoyéticas como no hematopoyéticas, que tienen origen en este órgano. Conocer los mecanismos subyacentes a las propiedades beneficiosas del ejercicio físico podrían permitir establecer estrategias terapéuticas encaminadas a potenciar sus utilidades.

DESARROLLO DE LA REVISIÓN

Impacto del ejercicio físico en las diferentes líneas celulares de la médula ósea

Beneficios del ejercicio físico en la proliferación y movilización de células madre hematopoyéticas

Las células madre hematopoyéticas (HSC, de las siglas en inglés *hematopoietic stem cells*), son el tipo celular más inmaduro presente en la médula ósea, con capacidad para autorrenovarse, proliferar y diferenciarse a cualquier tipo de célula sanguínea madura (10). Además del componente hematopoyético, en la médula encontramos una estructura tridimensional altamente diferenciada, denominada microambiente hematopoyético, formada por diferentes tipos de células estromales,

capaces de regular por sí mismas la hematopoyesis (11) (*Véase anexo 3*). Tanto los macrófagos estromales, como los fibroblastos y los osteoblastos ejercen una señal estimulante. En cambio, los adipocitos juegan un papel inhibitorio de la hematopoyesis. Según el microambiente especializado, existen dos diferentes localizaciones para las HSC. Por un lado, el nicho endosteal, en el que se encuentran en estado quiescente y más protegidas del daño oxidativo, debido a la relativa hipoxia allí presente (12). Por otro, el nicho vascular, en el cual se encuentran las HSC con mayor capacidad de regeneración, y desde donde son liberadas a sangre periférica (10). Estos procesos se ven influidos por diferentes factores, como son FLT3-3c (11), implicado especialmente en la autorrenovación, y otros como IL-6, G-CSF, el sistema nervioso simpático o el estrés oxidativo, implicados mayoritariamente en la movilización (13).

La gran parte de investigaciones acerca de las HSC se han centrado en evaluar en qué cantidad se encontraban en sangre periférica tras la realización de ejercicio físico. Sin embargo, es complicado sacar conclusiones puesto que intervienen múltiples variables, como son la duración del ejercicio, la intensidad y el estado físico previo (10). Diferentes estudios sugieren que un entrenamiento de moderada a alta intensidad y frecuencia, que incluya modalidades de alto impacto es capaz de conseguir un incremento de las HSC circulantes (14). Estos cambios no son visibles en aquellos individuos que realizan actividades sin impacto (10).

Por otro lado, se han realizado otros estudios que medían los cambios en las poblaciones de HSC dentro de la médula ósea. Tras la realización aguda de ejercicio físico se produce una proliferación de HSC, que se hace evidente a las 24-48h del mismo (15). El entrenamiento a largo plazo también tiene un efecto beneficioso en este sentido, como concluyeron Baker y De Lisio. Estos autores observaron que en ratones entrenados 10 semanas con una intensidad progresivamente mayor, el número de HSC y progenitores hematopoyéticos proliferantes se vio incrementado, así como la celularidad total presente en la médula ósea (16). Asimismo, el músculo esquelético entrenado

aumentó su potencial de producción de factores de crecimiento hematopoyéticos tales como IL3, M-CSF (factor estimulante de las colonias de macrófagos) o GM-CSF (factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágicas) (16) (*Véase anexo 2*). Además, en un estudio posterior realizado también por De Lisio (15), se demostró que este incremento se produce a expensas de las HSC del nicho vascular, pero esto no ocurre en el nicho endosteal. Una de las hipótesis que podrían explicar este hecho es la proximidad a la vasculatura, haciendo que HSC allí localizadas respondan en mayor medida al incremento de factores de crecimiento que se produce con la actividad física (16).

A nivel molecular, el ejercicio físico actúa sobre la regulación de las citocinas y los factores de crecimiento, la cual favorece, mediante una serie de cambios intrínsecos en el microambiente hematopoyético (17), la proliferación y la movilización de las HSC a sangre periférica (14).

En un trabajo que estudiaba estos mecanismos en corredores de maratón, se observó un incremento agudo de los niveles de IL6, CSF-G y flt3-ligando (14), entre otros factores, involucrados en la autorrenovación y en la movilización de las HSC (15). Sin embargo, el entrenamiento a largo plazo produce el efecto contrario. En los trabajos de De Lisio, se produjo una reducción de IL6, y CSF-G (aunque este último, no de forma estadísticamente significativa con una $p = 0.08$) (15). Esto podría apuntar a que existe un mecanismo compensador encaminado a prevenir una hiperproliferación de las HSC a la larga como consecuencia del ejercicio físico mantenido en el tiempo.

En relación con la funcionalidad de las HSC circulantes, se cree que el ejercicio físico no tiene un efecto beneficioso en este aspecto. En un estudio realizado en donantes de células hematopoyéticas para trasplante alogénico se observó que el entrenamiento de los donantes no conlleva una mejora en el proceso de injerto, migración y reconstitución en los receptores (15). Esto da a entender que la actividad física no produce alteraciones intrínsecas en la médula ósea que supongan una mejora en la funcionalidad de las HSC. Esto puede deberse a una ausencia de cambios en la cantidad de HSC en el nicho endosteal, lugar en el que residen la subpoblación de HSC responsables en gran medida del

éxito de la reconstitución en los receptores, las HSC de repoblación a largo plazo o LT-HSC (del inglés, *long term HSC*) (11).

La recopilación de estos datos nos hace llegar a la siguiente conclusión. Tras la realización de ejercicio físico agudo, se produciría la movilización de las HSC a sangre periférica, como respuesta a la gran demanda fisiológica que produce, mediada principalmente por el incremento agudo de los niveles de los factores de crecimiento hematopoyéticos, como IL6 o G-CSF. Por consiguiente, el entrenamiento físico mantenido en el tiempo podría incrementar la cantidad de HSC en el nicho vascular de la médula ósea, así como los niveles basales de las mismas en sangre periférica, a modo de respuesta adaptativa, mientras que se produciría una regulación a la baja de su movilización y un mantenimiento de su función, todo ello encaminado a reestablecer y mantener la homeostasis en el seno de la médula ósea (15). En este sentido, podemos concluir que el ejercicio físico sí estimula la proliferación y movilización de HSC, respondiendo de manera adaptativa a la función exigida y a la demanda fisiológica que este produce.

Beneficios del ejercicio físico en la eritropoyesis y el hematocrito

De las HSC surgen los progenitores mieloides comunes (CFU-GEMM), de los cuales derivan los progenitores eritroides, que, mediante diferentes factores, fundamentalmente la eritropoyetina (EPO), dan lugar a los eritrocitos (18). El volumen de glóbulos rojos en sangre periférica (RBCV, del inglés *red blood cells volume*) se relaciona directamente con la capacidad de oxigenación tisular (19). El ejercicio físico resulta efectivo para incrementar la población eritrocitaria. Sin embargo, los mecanismos por los cuales ejerce este efecto aún no han sido aclarados.

Montero y col. (20) observaron que tras 8 semanas de entrenamiento de resistencia el primer parámetro que se eleva es el volumen plasmático, tanto inmediatamente después del ejercicio, como a las 2 semanas de entrenamiento, dando lugar en consecuencia a una reducción transitoria del

hematocrito y del contenido de O₂ en sangre. Esta disminución de la pO₂ provoca un aumento de la liberación de EPO, tanto por el riñón como por el músculo esquelético entrenado (16), la cual es máxima a las 2 semanas. La EPO impulsa la eritropoyesis, y es a partir de las 4 semanas cuando comienza a incrementarse el RBCV, haciendo que se restaure progresivamente el hematocrito (21). En cambio, después de 4 semanas de entrenamiento, los niveles de EPO tras el ejercicio eran menores (21). (Véase anexos 4 y 5)

No obstante, los resultados en cuanto a los mecanismos subyacentes siguen siendo heterogéneos. Los estudios orientan a una potenciación de la eritropoyesis por medio de la hiperplasia medular y proliferación de las HSCs estimuladas (22), así como a través de la mejora del microambiente hematopoyético debida, entre otras cosas, a la reducción de la adipogénesis (19, 23). Estos hechos explican que la liberación de EPO tras el ejercicio físico en las últimas semanas de entrenamiento del estudio se vea atenuada, pues la mejora adaptativa de la función hematopoyética en respuesta al entrenamiento para la expansión del RBCV contrarresta la necesidad de una respuesta hormonal tan intensa (21).

Contrariamente, en otras modalidades de ejercicio físico como por ejemplo el entrenamiento de fuerza o las disciplinas que combinan fuerza y resistencia, estas adaptaciones son más sutiles. Esto puede deberse a la hemólisis intravascular excesiva inducida por las contracciones musculares supra máximas, al enmascaramiento del incremento del RBCV debido al aumento de peso por la ganancia de masa muscular y a las interacciones negativas en contra de la eritropoyesis (21).

Por otra parte, se ha visto que, a nivel de sangre periférica, la vida media de los eritrocitos es más reducida en los atletas de resistencia, aproximadamente de 70 días frente a los 120 días en individuos sanos no entrenados (24), de lo que se deduce que el entrenamiento físico produce un rejuvenecimiento de la población eritrocitaria.

Beneficios del ejercicio físico en el sistema inmunológico

Las células linfoides más primitivas derivadas de las HSC se denominan ELPs (del inglés *early lymphoid progenitors*), que dan origen al linaje de células maduras que constituyen el sistema inmune (linfocitos B, linfocitos T, células NK y células dendríticas) (18).

A lo largo de los años, se ha demostrado que, tras la realización de ejercicio físico agudo, especialmente si este es intenso, se produce una disminución de las células inmunes circulantes, reduciéndose el número de neutrófilos, leucocitos y linfocitos (25). En cambio, la práctica regular de ejercicio se asocia a un menor riesgo de infección, así como a una menor mortalidad y un aumento de la supervivencia tras la infección, como se demostró en numerosos estudios en relación con diferentes tipos de agentes infecciosos (26). Clásicamente, estos eventos llevaban a pensar que, tras un episodio agudo de actividad física intensa, tenía lugar un periodo ventana de inmunodepresión (25), la cual se revertía con el descanso. Este hecho se reinterpretó posteriormente. Los mecanismos subyacentes incluyen un intercambio de leucocitos entre la circulación central y los órganos periféricos como son el pulmón, el bazo o el músculo (27). Es decir, no se produce una inmunodepresión, sino que tiene lugar una redistribución de las células del sistema inmune que traduce un incremento de la inmunovigilancia a nivel de los compartimentos periféricos. El mediador de este proceso es la adrenalina secretada en respuesta al ejercicio (28). Adicionalmente, tras la realización de ejercicio físico agudo se ha demostrado que la inmunidad innata se ve potenciada. Esto, en parte, es debido a que las células NK se vuelven más eficientes, tanto por medio de una selección preferencial de las subpoblaciones bien diferenciadas, así como por un incremento en su citotoxicidad (29). También están implicados los macrófagos, que aumentan su actividad fagocítica (30). Además, el ejercicio físico agudo favorece la movilización de los linfocitos B preferentemente inmaduros, con la finalidad de encontrar nuevos patógenos contra los que especializarse (31), desplazando a aquellos linfocitos B maduros y *naive*.

Por otra parte, el entrenamiento físico a largo plazo conlleva cambios funcionales en la respuesta inmune. En un estudio realizado por Moro-García y col., se observó que en individuos entrenados la cantidad de NK y CD8+ se veía incrementada, a expensas de una reducción de los linfocitos CD4+ (25), si bien estos últimos presentaban un grado de diferenciación mayor. Igualmente, se observó que la capacidad funcional de los linfocitos CD4+ y CD8+ se veía significativamente reducida, pero que el incremento en la activación y la degranulación de las NK compensaba en parte los cambios de CD4+ y CD8+ (25).

Recientemente se ha investigado sobre el efecto del ejercicio físico en los linfocitos T reguladores (T_{reg}), los cuales están implicados en supresión de las células inmunitarias efectoras, lo que favorece la homeostasis inmunitaria y la autotolerancia, y evita una inflamación excesiva (32) (*Véase anexo 6*). Los estudios muestran resultados heterogéneos en cuanto a la repercusión del ejercicio agudo. Sin embargo, la mayoría de los trabajos en los que se estudian los efectos crónicos del ejercicio coinciden en que este conduce a un aumento en los recuentos de T_{reg} (32). Además, una forma física y un peso corporal adecuados se relacionan con mayor proporción periférica de T_{reg} (32). Una investigación más profunda sobre este tema podría ofrecer nuevas estrategias terapéuticas en enfermedades cuyo mecanismo patológico se basa en la alteración de la inmunidad o en el exceso de inflamación.

Por otra parte, el ejercicio físico mantenido en el tiempo se ha relacionado con una reducción en los recuentos de linfocitos T senescentes (33), así como de subconjuntos de T_{reg} de memoria, debida a una inducción de su apoptosis, lo que traduce una mejor inmunocompetencia en los individuos entrenados.

En definitiva, se concluye que el entrenamiento físico induce una adaptación del sistema inmune hacia una menor especificidad, de manera que la respuesta inmunitaria se vuelve más eficaz contra patógenos nuevos, proporcionando a los atletas una mayor salud y un menor riesgo de infecciones.

Beneficios del ejercicio físico en la función plaquetaria

Las plaquetas se generan a partir de los megacariocitos, los cuales derivan de los progenitores hematopoyéticos megacariocíticos. Su regulación está influida por la trombopoyetina (18).

Actualmente, es bien conocida la implicación de las plaquetas en la formación inicial y la progresión de la aterosclerosis, así como en la ruptura de la placa y la consiguiente trombosis (34). El estudio del efecto del ejercicio físico sobre la función plaquetaria se realiza con el objetivo medir su impacto preventivo en relación con la enfermedad coronaria.

En los últimos años, se ha observado en diferentes estudios que sesiones agudas de ejercicio físico de alta intensidad pueden aumentar la activación plaquetaria y, consecuentemente, el riesgo de eventos trombóticos y muerte súbita, incluso en pacientes bajo tratamiento con el antiagregante por excelencia, el ácido acetilsalicílico (AAS) (35).

Sin embargo, la práctica regular de ejercicio físico parece relacionarse con un menor volumen plaquetario y una reducción del riesgo aterotrombótico (35). Recientemente, Durmuş y col. realizaron un estudio en el cual se evaluaba el volumen plaquetario medio (VPM) en pacientes con enfermedad coronaria establecida incluidos en un programa de rehabilitación cardíaca basada en ejercicio (RCBE) (34). Se observó que en aquellos individuos que completaban las 6 semanas de programa se producía una reducción significativa del VPM, con el consiguiente beneficio en la prevención aterotrombótica de estos pacientes. Sin embargo, hay que tener en cuenta las numerosas variables que pueden afectar al análisis y la interpretación del VPM (intervalo entre obtención de la muestra y su análisis, temperatura, etc.), por lo que se deben tomar con cautela estos resultados.

En conclusión, a pesar de que el ejercicio físico intenso agudo puede aumentar temporalmente la inflamación y el riesgo de eventos trombóticos, la práctica regular de ejercicio a largo plazo es beneficiosa en la prevención de la enfermedad aterosclerótica, siendo uno de los mecanismos por

los que la actividad física constituye un factor protector en los pacientes que padecen enfermedad coronaria.

Beneficios del ejercicio físico en las células progenitoras endoteliales (EPCs)

A diferencia de lo que se creía en el pasado, las células endoteliales pueden generarse a partir de ciertos tipos células inmaduras (36), de los cuales no se conoce con exactitud el origen. Se sabe que unas de las principales fuentes de células progenitoras endoteliales (EPCs, del inglés *endotelial progenitor cells*) son las HSC de la médula ósea (36). En este sentido, se han encontrado células con marcadores específicos de células hematopoyéticas inmaduras tales como CD34, en tejidos en neoangiogénesis (36). Incluso se ha visto que, a partir de trasplantes de progenitores hematopoyéticos, los procesos de reparación vascular se han visto beneficiados (37). Estas células progenitoras migran hacia los vasos dañados, bajo la influencia de diferentes factores, y colaborarían en la neoangiogénesis y/o reendotelización de los mismos. Algunos factores implicados en estos procesos son la EPO, la VEGF o las citocinas inflamatorias (36). Otras fuentes de EPCs menos estudiadas son: ciertas células multipotentes extramedulares como los miocardiocitos, los intermediarios mieloides y las células endoteliales maduras desprendidas del vaso dañado, aunque con menor potencial proliferativo (36).

Laufs y col. investigaron acerca del efecto del ejercicio físico en las EPCs en modelos animales y en pacientes con coronopatía documentada (37). Se demostró que el entrenamiento era capaz de incrementar el número de EPCs circulantes, puesto que activa su proliferación a nivel de la médula ósea y prolonga su vida media mediante inhibición de la apoptosis. Consecuentemente, los procesos de formación y reparación vascular en estos individuos se veían fomentados (37). Uno de los posibles mecanismos implicados es el aumento de VEGF (38).

Por otro lado, los factores de riesgo cardiovascular se relacionan inversamente con las EPCs, de manera que dichos factores son capaces de regular negativamente el número y la función de las EPCs (39). Condiciones como la HTA, la hipercolesterolemia, la diabetes o el tabaco se relacionan así con una función vascular más deteriorada (39).

Beneficios del ejercicio físico en las células madre mesenquimales (MSC) y su diferenciación

En las primeras etapas de la vida, en la médula ósea son más abundantes las células sanguíneas, siendo el contenido graso escaso. Con la edad, el contenido hematopoyético se reduce y se incrementa el porcentaje de adipocitos. Este tejido predominantemente graso recibe el nombre de médula ósea amarilla o MAT (del inglés, *marrow adipose tissue*). En sujetos sanos el MAT a los 25 años supone aproximadamente el 70% de su composición (40). La ocupación grasa es una señal negativa para la hematopoyesis, ya que invade el espacio en el que debería estar el tejido hematopoyético activo. Los propios adipocitos también secretan factores inhibidores.

Entre las células progenitoras de la médula ósea, existe un tipo de célula madre mesenquimal pluripotencial, conocido como MSC (del inglés, *mesenchymal stem cell*), capaz de generar diversas especies celulares que componen los diferentes tipos de tejido conectivo: osteoblastos, condrocitos, miocitos, adipocitos, etc. (40). Existe una relación inversa entre la diferenciación de las MSC hacia adipocitos y hacia osteoblastos, es decir, entre la abundancia del MAT y la densidad mineral ósea (DMO) (40). Por ejemplo, ciertos estados de baja DMO (envejecimiento, osteoporosis, diabetes y obesidad, sedentarismo, anorexia nerviosa, ciertos fármacos, radiación, deprivación estrogénica), se asocian con una adiposidad medular aumentada (41).

La práctica regular de ejercicio implica beneficios a nivel de salud ósea y frena la acumulación del MAT. En diferentes estudios realizados por Styner y por McCabe (42, 43), se analizó el impacto del ejercicio físico en el MAT mediante ratones, divididos en grupos según la dieta que recibían, alta en

grasas o regular. Se observó que el entrenamiento aumentaba la masa y la calidad de la estructura ósea, mientras que el sedentarismo y la dieta alta en grasas reducían su volumen. En cambio, la pérdida ósea en los ratones con dieta alta en grasas se atenuaba en aquellos que realizaban ejercicio. Por tanto, de esto se deduce que el ejercicio previene la adiposidad e incrementa la DMO y su calidad. Los mecanismos subyacentes al beneficio del ejercicio incluyen una regulación positiva de los factores de crecimiento osteogénicos y un descenso de las vías que conducen a la adipogénesis (40). Además, los adipocitos de la médula ósea son capaces de estimular a los osteoclastos (40), por lo que se infiere que el ejercicio físico también frena la resorción ósea.

Por otro lado, se ha observado que las MSC responden a las cargas mecánicas generadas durante la actividad física. Dichas cargas son potentes inductoras de la osteogénesis e inhibidoras de la adipogénesis, por lo que constituyen uno de los mecanismos por los que el ejercicio favorece la salud ósea. La mejora de la DMO es mayor en deportistas de resistencia de alta intensidad combinada con alto impacto que en aquellos que entrenan la fuerza o en deportes sin impacto, lo que sugiere que ciertos regímenes de carga son mejores que otros para mejorar la DMO. En pacientes con escasa masa ósea o ancianos frágiles este tipo de modalidad deportiva puede ser demasiado agresiva. Por esta razón, se ha estudiado el efecto de un tipo diferente de carga, de menor impacto, mediante una intervención terapéutica mecánica denominada LMMS (del inglés *low-magnitud mechanical signals*) (44). Se vio que la exposición a múltiples eventos mecánicos de baja intensidad y alta frecuencia separados por un tiempo suficiente conlleva beneficios a nivel de salud ósea, pues permitían reducir la adipogénesis e incluso incrementar el número de MSCs (44).

COMENTARIOS DE INTERÉS PARA LA PRACTICA CLÍNICA

El ejercicio físico ha demostrado reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico de muchas enfermedades. Como ya describieron Pedersen y Saltin, el ejercicio físico puede prevenir hasta 26 de

las enfermedades más frecuentes, siendo incluso uno de los tratamientos de primera línea de muchas de ellas (45). En lo que a este trabajo respecta, los efectos que el ejercicio físico conlleva a nivel de la función medular pueden tener ciertas aplicaciones terapéuticas en diferentes condiciones patológicas, que se analizan a continuación.

Ejercicio físico en el trasplante de progenitores hematopoyéticos

Actualmente, en el proceso del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se lleva a cabo una intervención farmacológica mediante CSF-G en el donante para incrementar el número de HSC que se movilizan desde la médula ósea y así mejorar su recolecta en sangre periférica, si bien en ocasiones sigue sin ser suficiente. Asociar al tratamiento de precondicionamiento del donante el entrenamiento de resistencia podría incrementar la cantidad de HSC disponibles en la médula ósea, así como los niveles basales de HSC circulantes, y favorecer de esta manera su sustracción. No obstante, la ausencia de mejoría de la funcionalidad de las HSC debida al entrenamiento no permite que se optimice el proceso de reconstitución en el receptor, como ya observó De Lisio (10). Por el contrario, el entrenamiento de los receptores en alotrasplantes podría tener un efecto ventajoso debido a la reducción de la diferenciación adipocitaria, dejando más espacio a las HSC que deben injertar (10). Además, se podrían obtener resultados beneficiosos en la recuperación tras la ablación medular en los trasplantes autólogos (10). Se necesita más investigación acerca del beneficio potencial del ejercicio físico en el TPH para poder implementarlo como terapia complementaria.

Por otra parte, tras la realización de ejercicio físico agudo tiene lugar un periodo ventana en el que se produce una disminución de los niveles de linfocitos circulantes debido a su redistribución hacia órganos periféricos, como ya se ha explicado. Estos linfocitos del donante inmunocompetente se activan al reconocer como extraños los tejidos del receptor, dando lugar a la conocida enfermedad injerto contra huésped. El ejercicio físico agudo por parte del donante previo al trasplante podría

tener un efecto beneficioso en la reducción del riesgo de rechazo en trasplantes alogénicos, debido en parte a la atenuación de la respuesta inmunitaria en sujetos entrenados.

Los beneficios del ejercicio sobre las EPCs también tienen relevancia en este ámbito, pues se ha visto durante investigaciones de trasplante de progenitores hematopoyéticos, que los procesos de reparación vascular se han visto estimulados (37).

Paralelamente, el ejercicio físico podría disminuir los daños oxidativos severos producidos durante los protocolos de precondicionamiento debido a los tratamientos tan agresivos.

Ejercicio físico en las enfermedades cardiovasculares

El ejercicio físico constituye un método de mejorar la función cardiorrespiratoria, debido al incremento de la volemia y el hematocrito que condiciona.

Por otro lado, la proliferación y la movilización de EPCs inducida por el ejercicio físico pueden favorecer procesos como la reendotelización, la reparación vascular y la angiogénesis de circulación colateral en pacientes con coronariopatía, así como reducir la estenosis de las arterias dañadas (37).

En este sentido, se ha demostrado que la infusión terapéutica de EPCs tras un daño vascular es eficaz en su reparación (37).

En lo que respecta a la función plaquetaria, el menor volumen de plaquetas y la inhibición de su adhesión, junto con la vasodilatación y el efecto antiinflamatorio que conlleva el ejercicio físico, reducen el riesgo de rotura de las placas de aterosclerosis que puedan presentar estos pacientes, reduciendo así su elevado riesgo trombótico (35).

En conclusión, la actividad física es una forma eficaz de fomentar la protección cardiovascular, así como de mejorar los síntomas y el pronóstico de pacientes con coronariopatía, insuficiencia cardíaca o factores de riesgo cardiovascular.

Ejercicio físico en la osteoporosis

Debido a la capacidad de la actividad deportiva para incrementar la masa ósea y reducir la adipogénesis medular, los pacientes que presentan condiciones de baja DMO (osteoporosis, diabetes, obesidad, senectud) podrían beneficiarse de ella como parte de su tratamiento (40). También es eficaz en enfermedades crónicas infanto-juveniles a modo de prevención de la aparición de osteoporosis en la edad adulta o en osteoporosis secundaria a un cáncer o a ciertos tratamientos farmacológicos (40).

No obstante, los efectos de la senescencia celular y el envejecimiento reducen el conjunto de células madre progenitoras con potencial de remplazo, haciendo que el efecto beneficioso del ejercicio se vea atenuado (40). De la misma manera, algunos pacientes en condiciones de fragilidad no toleran el ejercicio físico o incluso puede ser arriesgado. En ellos, la terapia basada en LMMS fuera del contexto del ejercicio físico podría ser útil para obtener beneficios similares. Se comprobó su utilidad en pacientes con enfermedad de Crohn, en la recuperación de niños que han padecido cáncer, y en otras condiciones limitantes que provocan pérdida de masa ósea, con resultados exitosos (44).

Ejercicio físico en las enfermedades crónicas

El sistema inmune juega un papel esencial en el desarrollo de diversas enfermedades crónicas. La alteración de su función se relaciona con la patogénesis de diversas patologías, como la diabetes mellitus tipo 2 (46). Además, en el contexto de dichas afecciones crónicas y del envejecimiento, se genera una inmunosupresión debida a la disfunción de células inmunes, como los neutrófilos, y a la acumulación de linfocitos senescentes. En este aspecto, es preciso resaltar la importancia de los T_{reg} en la regulación de la inmunidad. De esta manera, su alteración se relaciona con una inmunodepresión aumentada y con un mayor grado de inflamación. La práctica de actividad física induce la apoptosis de aquellos T_{reg} anormales o envejecidos, lo cual permite que la población de T_{reg}

naive se expanda (32). En los ancianos, se produce una acumulación de T_{reg} de memoria envejecidos con una resistencia a la apoptosis aumentada, lo que conlleva una inmunosupresión relativa y un mayor riesgo de infecciones (32). El ejercicio físico en estos casos puede mejorar el equilibrio entre T_{reg} de memoria y T_{reg} *naive* (32). Asimismo, la agudización de múltiples trastornos crónicos con frecuencia se debe a la aparición de infecciones oportunistas, como ocurre en el contexto de la artritis reumatoide (47). En resumen, el ejercicio físico constituye una herramienta para atenuar la senescencia y la disfuncionalidad del sistema inmune, así como para reducir el grado de inflamación sistémica, asociadas a las enfermedades crónicas y el envejecimiento.

Otros beneficios del ejercicio físico en el curso de las enfermedades crónicas, como ya han sido señalados, se asientan en el efecto antiinflamatorio y de protección oxidativa, en la reducción del riesgo cardiovascular, así como en la prevención de la pérdida de DMO.

Para concluir, la actividad física permite prevenir o retrasar la aparición de enfermedades crónicas y atenuar las complicaciones clínicas a largo plazo. De esta manera, puede mejorar el pronóstico, la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes (48).

Ejercicio físico en el cáncer

Las ventajas de la actividad deportiva en el manejo de los pacientes del cáncer son múltiples.

En primer lugar, la protección frente al estrés oxidativo que confiere el ejercicio físico puede reducir los posibles daños oxidativos procedentes de los tratamientos oncológicos.

Por otra parte, la práctica de actividad física permite una reducción del riesgo de infecciones asociada a la adaptación y mejora del sistema inmune. Actualmente, se está investigando acerca de la inmunomodulación de los linfocitos T_{reg} y su relación con el crecimiento tumoral. Un metanálisis reciente sugirió que el ejercicio regular puede ralentizar la expansión tumoral en roedores (32). Se necesita más investigación sobre las vías moleculares subyacentes, puesto que tratamientos dirigidos

a regular la funcionalidad de los T_{reg} podría suponer un gran avance en la terapia inmunomoduladora del cáncer.

Para terminar, los pacientes con cáncer presentan con frecuencia anemia refractaria al tratamiento, debida a la hemólisis excesiva, a la supresión medular y a la desregulación hematopoyética (19). En este caso, el ejercicio físico, a través del incremento del volumen de glóbulos rojos (RCBV) y del volumen plasmático, puede constituir un tratamiento complementario, seguro y económico de dicha anemia. Otra estrategia en pacientes demasiado frágiles sería provocar, mediante una intervención terapéutica, la reducción del hematocrito, de manera que se acelere la expansión del RBCV inducida en condiciones normales por el entrenamiento (21). Son necesarios más trabajos dedicados a determinar con certeza la posibilidad de asociar al tratamiento de los pacientes con cáncer un entrenamiento físico, abriendo una nueva vía de avance terapéutico en este contexto. No obstante, sería conveniente una investigación en profundidad con el fin de caracterizar los efectos de la relativa hipoxia en la progresión de los tumores (24).

CONCLUSIONES

La actividad física regular y el entrenamiento son determinantes ampliamente aceptados de un estilo de vida saludable, con múltiples beneficios a distintos niveles del organismo, a lo que se suman sus implicaciones para la prevención de enfermedades y el manejo terapéutico de las mismas. El ejercicio físico es una herramienta segura y accesible para aliviar muchas de las dolencias y mejorar la calidad de vida de las personas. A diferencia de los tratamientos farmacológicos, el ejercicio apenas tiene efectos secundarios, lo que lo convierte en una atractiva opción terapéutica, adecuada para el manejo de las enfermedades más prevalentes en el mundo occidental.

En lo que a la médula ósea respecta, el ejercicio físico es capaz de impulsar la proliferación y movilización de los diversos tipos celulares allí presentes, como son las células madre

hematopoyéticas (HSC), los eritrocitos o algunas células estromales como las progenitoras endoteliales (EPC) o las mesenquimales (MSC). Asimismo, permite reforzar el sistema inmune, así como reducir el efecto trombótico plaquetario. Por consiguiente, la actividad física podría resultar de utilidad para la aplicación clínica en el contexto de diferentes trastornos patológicos como la enfermedad coronaria, los eventos trombóticos, la anemia o la osteoporosis, así como el riesgo de infección y de mortalidad por esta causa. Aun es necesaria una investigación más profunda acerca de los mecanismos implicados en muchos de estos procesos, que abrirían camino a nuevas estrategias de tratamiento basadas en la actividad física eficaces, seguras y económicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Galli A, Pagés M, Swieszkowski S, Kervorkian R, Grancelli H, Blanco P, et al. Factores determinantes de la salud. Sociedad argentina de cardiología. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2020/10/factores-determinantes-de-la-salud.pdf>
2. Casavilca-Zambrano Sandro, Cancino-Maldonado Karina, Jaramillo-Valverde Luis, Guio Heinner. Epigenética: la relación del medio ambiente con el genoma y su influencia en la salud mental. *Rev Neuropsiquiatr.* 2019; 82(4): 266-273.
3. Cordoba Garcia R, Camarells Guillem F, Munoz Seco E, Gomez Puente JM, Jose Arango JS, Ramirez Manent JI, et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. Actualización PAPPS 2018. *Aten Primaria.* 2018;50 Suppl 1:29-40.
4. Convertino VA. Blood volume: its adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23(12):1338-48.
5. Audelin MC, Savage PD, Ades PA. Exercise-based cardiac rehabilitation for very old patients (> or =75 years): focus on physical function. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28(3):163-73.
6. Häkkinen AH, Kukka A, Onatsu T, Järvenpää S, Heinonen A, Kyröläinen H, et al. Health-related quality of life and physical activity in persons at high risk for type 2 diabetes. *Disability and Rehabilitation.* 2009;31:799 - 805.
7. Blain H, Vuillemin A, Blain A, Jeandel C. [The preventive effects of physical activity in the elderly]. *Presse Med.* 2000;29(22):1240-8.
8. de Gonzalo-Calvo D, Fernandez-Garcia B, de Luxan-Delgado B, Rodriguez-Gonzalez S, Garcia-Macia M, Suarez FM, et al. Long-term training induces a healthy inflammatory and endocrine emergent biomarker profile in elderly men. *Age (Dordr).* 2012;34(3):761-71.
9. Courneya KS, Karvinen KH. Exercise, aging, and cancer. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(6):1001-7.
10. De Lisio M, Parise G. Exercise and hematopoietic stem and progenitor cells: protection, quantity, and function. *Exerc Sport Sci Rev.* 2013;41(2):116-22.
11. Mayani H, Guilbert LJ, Janowska-Wieczorek A. Biology of the hemopoietic microenvironment. *Eur J Haematol.* 1992;49(5):225-33.
12. Haylock DN, Williams B, Johnston HM, Liu MC, Rutherford KE, Whitty GA, et al. Hemopoietic stem cells with higher hemopoietic potential reside at the bone marrow endosteum. *Stem Cells.* 2007;25(4):1062-9.

13. Hoggatt J, Pelus LM. Mobilization of hematopoietic stem cells from the bone marrow niche to the blood compartment. *Stem Cell Res Ther.* 2011;2(2):13.
14. Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, Pagano M, Cascio L, Bonanno A, et al. Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(5):1691-7.
15. De Lisio M, Parise G. Characterization of the effects of exercise training on hematopoietic stem cell quantity and function. *J Appl Physiol* (1985). 2012;113(10):1576-84.
16. Baker JM, De Lisio M, Parise G. Endurance exercise training promotes medullary hematopoiesis. *FASEB J.* 2011;25(12):4348-57.
17. Emmons R, Niemi GM, De Lisio M. Hematopoiesis with Obesity and Exercise: Role of the Bone Marrow Niche. *Exerc Immunol Rev.* 2017;23:82-95.
18. Mayani H F-FE, Pelayo R, Montesinos J. J, Flores-Guzmán P, Chávez-González A. *Cancerología* 2. 95-107 ed2007.
19. Hu M, Lin W. Effects of exercise training on red blood cell production: implications for anemia. *Acta Haematol.* 2012;127(3):156-64.
20. Montero D, Breenfeldt-Andersen A, Oberholzer L, Haider T, Goetze JP, Meinild-Lundby AK, et al. Erythropoiesis with endurance training: dynamics and mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(6):R894-R902.
21. Montero D, Lundby C. Regulation of Red Blood Cell Volume with Exercise Training. *Compr Physiol.* 2018;9(1):149-64.
22. Montero D, Lundby C. Red cell volume response to exercise training: Association with aging. *Scand J Med Sci Sports.* [Epub ahead of print, 2016]. doi:10.1111/sms.12798.
23. Morici G, Zangla D, Santoro A, Pelosi E, Petrucci E, Gioia M, et al. Supramaximal exercise mobilizes hematopoietic progenitors and reticulocytes in athletes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289(5):R1496-503.
24. Avancini A, Belluomini L, Tregnago D, Trestini I, Milella M, Lanza M, et al. Exercise and anemia in cancer patients: could it make the difference? *Expert Rev Hematol.* 2021;14(11):979-85.
25. Moro-Garcia MA, Fernandez-Garcia B, Echeverria A, Rodriguez-Alonso M, Suarez-Garcia FM, Solano-Jaurrieta JJ, et al. Frequent participation in high volume exercise throughout life is associated with a more differentiated adaptive immune response. *Brain Behav Immun.* 2014;39:61-74.
26. Kunutsor SK, Laukkanen T, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and future risk of pneumonia: a long-term prospective cohort study. *Ann Epidemiol.* 2017;27(9):603-5.

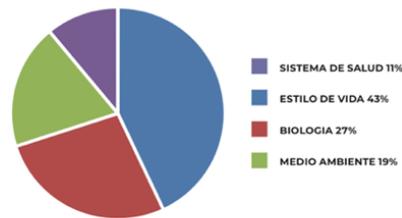
27. Adams GR, Zaldivar FP, Nance DM, Kodesh E, Radom-Aizik S, Cooper DM. Exercise and leukocyte interchange among central circulation, lung, spleen, and muscle. *Brain Behav Immun.* 2011;25(4):658-66
28. Kruger K, Lechtermann A, Fobker M, Volker K, Mooren FC. Exercise-induced redistribution of T lymphocytes is regulated by adrenergic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2008;22(3):324-38
29. Bigley AB, Rezvani K, Chew C, Sekine T, Pistillo M, Crucian B, et al. Acute exercise preferentially redeploys NK-cells with a highly-differentiated phenotype and augments cytotoxicity against lymphoma and multiple myeloma target cells. *Brain Behav Immun.* 2014;39:160-71.
30. Martin-Cordero L, Galvez I, Hinchado MD, Ortega E. beta2 Adrenergic Regulation of the Phagocytic and Microbicide Capacity of Macrophages from Obese and Lean Mice: Effects of Exercise. *Nutrients.* 2019;11(11).
31. Turner JE, Spielmann G, Wadley AJ, Aldred S, Simpson RJ, Campbell JP. Exercise-induced B cell mobilisation: Preliminary evidence for an influx of immature cells into the bloodstream. *Physiol Behav.* 2016;164(Pt A):376-82
32. Proschinger S, Winker M, Joisten N, Bloch W, Palmowski J, Zimmer P. The effect of exercise on regulatory T cells: A systematic review of human and animal studies with future perspectives and methodological recommendations. *Exerc Immunol Rev.* 2021;27:142-66.
33. Spielmann G, McFarlin BK, O'Connor DP, Smith PJ, Pircher H, Simpson RJ. Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man. *Brain Behav Immun.* 2011;25(8):1521-9.
34. Durmus I, Kalaycioglu E, Cetin M, Sahin HB, Kiris T. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Has a Strong Relationship with Mean Platelet Volume Reduction. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):434-40.
35. Hvas AM, Neergaard-Petersen S. Influence of Exercise on Platelet Function in Patients with Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(8):802-12.
36. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res.* 2004;95(4):343-53.
37. Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jurgens K, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation.* 2004;109(2):220-6.
38. Pinzón Carlos E, Serrano Martha L, Sanabria María C. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Rev. Cienc. Salud [Internet].* 2009 Aug [cited 2022 Mar 30] ; 7(2): 47-66.

39. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. 2001;89(1):E1-7.
40. Pagnotti GM, Styner M, Uzer G, Patel VS, Wright LE, Ness KK, et al. Combating osteoporosis and obesity with exercise: leveraging cell mechanosensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(6):339-55.
41. Singhal V, Maffazioli GD, Cano Sokoloff N, Ackerman KE, Lee H, Gupta N, et al. Regional fat depots and their relationship to bone density and microarchitecture in young oligo-amenorrheic athletes. *Bone*. 2015;77:83-90.
42. Styner M, Thompson WR, Galior K, Uzer G, Wu X, Kadari S, et al. Bone marrow fat accumulation accelerated by high fat diet is suppressed by exercise. *Bone*. 2014;64:39-46.
43. McCabe LR, Irwin R, Tekalur A, Evans C, Schepper JD, Parameswaran N, et al. Exercise prevents high fat diet-induced bone loss, marrow adiposity and dysbiosis in male mice. *Bone*. 2019;118:20-31.
44. Pagnotti GM, Styner M. Exercise Regulation of Marrow Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:94.
45. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25 Suppl 3:1-72.
46. Bartlett DB, Slentz CA, Willis LH, Hoselton A, Huebner JL, Kraus VB, et al. Rejuvenation of Neutrophil Functions in Association With Reduced Diabetes Risk Following Ten Weeks of Low-Volume High Intensity Interval Walking in Older Adults With Prediabetes - A Pilot Study. *Front Immunol*. 2020;11:729
47. Bartlett DB, Willis LH, Slentz CA, Hoselton A, Kelly L, Huebner JL, et al. Ten weeks of high-intensity interval walk training is associated with reduced disease activity and improved innate immune function in older adults with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):127.
48. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1143-211.

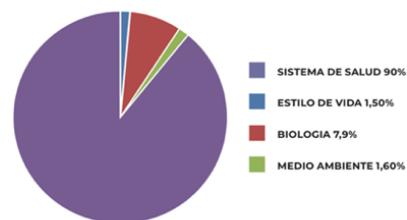
ANEXOS

Anexo 1. Gráfica de sectores del modelo de los determinantes de la salud de Marc Lalonde (1).

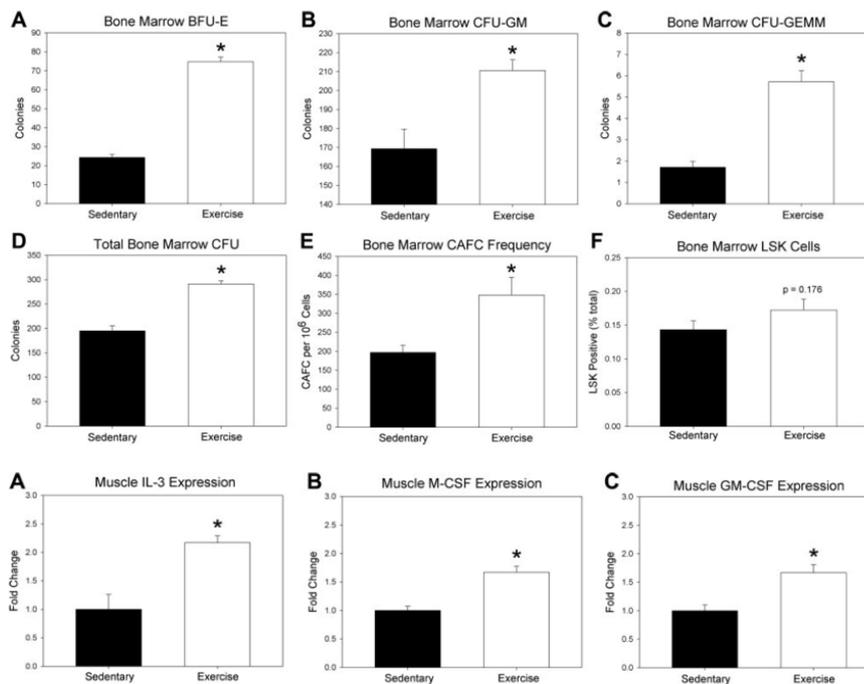
Porcentaje en el que cada uno de los factores influye en la salud de la población.



Asignación de recursos en cada uno de los factores determinantes de la salud.

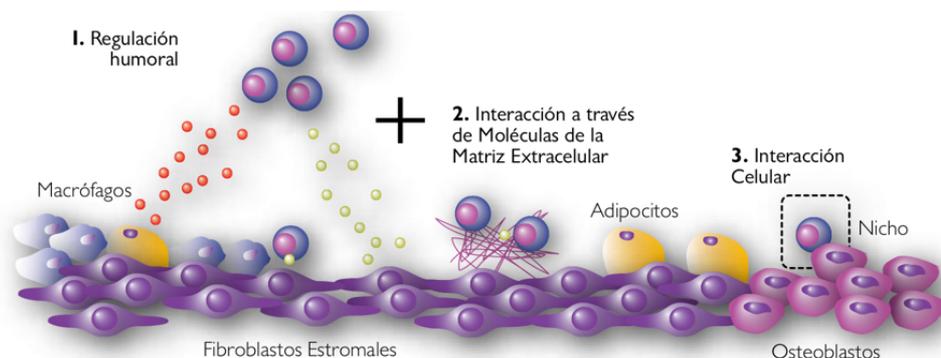


Anexo 2. Resultados del estudio de Baker y de Lisio en la celularidad de la médula ósea tras el ejercicio físico (16).

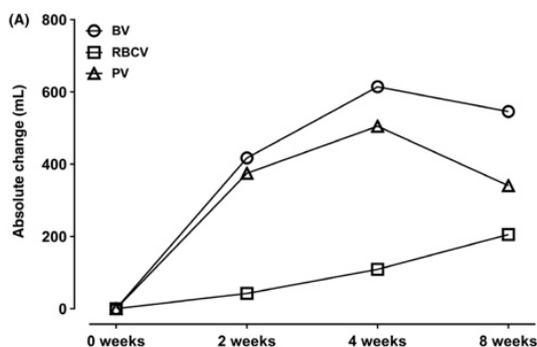


Se entrenaron ratones durante 10 semanas con una intensidad progresivamente mayor. El músculo esquelético entrenado aumentó su potencial de producción de factores de crecimiento hematopoyéticos tales como IL3, M-CSF o GM-CSF en un 66-116% (16). Así mismo, el ejercicio físico a la larga también aumentó el número de HSC y progenitores hematopoyéticos proliferantes (208% las BFU-E, 25% las CFU-GM y 234% las CFU-GEMM). En total, la celularidad de la médula ósea se vio aumentada hasta en un 49% gracias al ejercicio físico tras 10 semanas de entrenamiento (16).

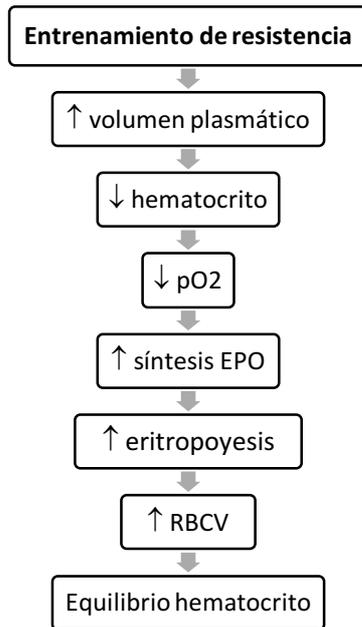
Anexo 3. Esquema de organización de los diferentes tipos celulares que componen el microambiente hematopoyético (18)



Anexo 4. Efecto del ejercicio físico en el hematocrito según Montero (21).



Anexo 5. Esquema del proceso de incremento del RBCV condicionada por el ejercicio físico.



Anexo 6. Esquema del efecto del ejercicio físico en la regulación de los linfocitos T_{reg} (32).

