

Universidad de la República
Instituto Superior de Educación Física
Licenciatura en Educación Física

Tesina

Ejercicio físico y mejora del rendimiento cognitivo: una revisión de las hipótesis explicativas

Autores:

Pablo Martín IZQUIERDO RODRÍGUEZ

Juan Ignacio PÉREZ LAGUNA

Julián Andrés PÉREZ CONDE

Rodrigo Damián PÉREZ VALDEZ

Tutor: Sabrina CERVETTO

Línea de investigación: Cognición Motora

Montevideo, febrero, 2022

Índice de contenidos

Glosario de abreviaturas	3
Resumen	5
1. Introducción	6
2. Antecedentes	6
3. Problema de investigación	7
4. Objetivos	8
4.1 Objetivo general	8
4.1 Objetivos específicos	8
5. Reseña metodológica	9
5.1 Aspectos generales	9
5.2 Búsqueda de literatura	10
5.3 Elección de documentos	11
5.4 Extracción y síntesis de información	11
6. Resultados	12
6.1 Hipótesis explicativas de la relación entre ejercicio físico y desempeño cognitivo	12
6.2 Evidencias empíricas que sustentan las hipótesis explicativas	14
7. Desarrollo y discusión de las hipótesis	15
7.1 Hipótesis 1	15
7.2 Hipótesis 2	30
7.3 Hipótesis 3	39
8. Consideraciones finales	40
9. Referencias bibliográficas	44

Glosario de abreviaturas

AA-Grupo de alta aptitud física

AAA - Grupo de adultos con alta aptitud física

ABA - Grupo de adultos con baja aptitud física

AF - Actividad física

AFA - Adultos mayores con actividad física alta

AFM - Adultos mayores con actividad física moderada

BA - Grupo de baja aptitud física

BDNF - Factor neurotrófico derivado del cerebro

BFGF-2 - Factor de fibroblastos básico

CE - Ratas sanas con ejercicio

CS - Ratas sanas sedentarias

DC - Desempeño cognitivo

EC - Grupo de ratas de Ejercicio con inyección de citocromo C

EEG - Electroencefalograma

EGF - Factor de crecimiento epidérmico

ERP - Potencial relacionado a eventos

ET - Grupo de ratas de Ejercicio con inyección de TrkB-IgG

FGF - Factor de crecimiento fibroblástico

FX - Grupo con ejercicio Forzado

GAB - Grupos de bajo desempeño

GAC - Grupo acrobático

GAD - Grupos de alto desempeño

GAI - Grupos de alta intensidad

GBI - Grupos de baja intensidad

GC - Grupo control

GEM - Grupo con esclerosis múltiple

GH - Hormona de crecimiento

GI - Grupo intervenido

IC - Grupo en estado inactivo

IGF-I - Factor de crecimiento similar a la insulina I

JAA - Jóvenes de alta aptitud física

JBA - Jóvenes de baja aptitud física

LID-E - grupo LID (ratones mutantes con bajos niveles de IGF-1) con ejercicio

LID-S - ratones LID sedentarios

MRI - Resonancia Magnética

NAA - Grupo de niños con alta aptitud física

NBA - Grupo de niños con baja aptitud física

NGF - Factor de crecimiento neuronal

P3 - Componente P3

S - Adultos mayores sedentarios

SC - Grupo de ratas Sedentarias con inyección citocromo C

SN - Sistema nervioso

SNC - Sistema Nervioso Central

ST - Grupo de ratas Sedentarias con inyección de TrkB-IgG

TR - Tiempo de respuesta

VEGF - Factor de crecimiento endotelial vascular

VO2máx - Consumo máximo de Oxígeno

VX - Grupo con ejercicio voluntario

Resumen

Este trabajo tiene como objetivo analizar la literatura que aborda la relación entre el ejercicio físico y las funciones cognitivas, a través de una revisión bibliográfica teórica, elaborando así un cuerpo de hipótesis que explican esta relación. A su vez, por cada una de las hipótesis identificadas se recabó y se analizó las principales investigaciones que las sustentan con el fin de desarrollarlas. Luego del proceso de búsqueda y análisis, que fue realizado en 2 etapas, se conformaron 3 hipótesis distintas: la primera propone que el ejercicio físico, sobre todo de tipo aeróbico, genera la producción y la liberación de factores de crecimiento específicos, que a su vez provocan cambios funcionales y estructurales en el sistema nervioso, mejorando así la función cognitiva. La segunda propone que niveles más altos de aptitud física se asocia con una mayor actividad cerebral, el cual se ve reflejado en el potencial evocado P3, dicho potencial que se vincula con ciertas mejoras a nivel cognitivo, y la tercera, plantea que la actividad física influye en la actividad electrocortical basal y estas a su vez podrían beneficiar las operaciones cognitivas. La búsqueda y el análisis de la literatura nos permitió fortalecer la validez de estas hipótesis, y a su vez nos dio lugar a la discusión sobre el tipo de evidencias que acompañan y dan sustento a las mismas.

Palabras Claves: Ejercicio físico; Aptitud física; Cognición; Rendimiento cognitivo.

1. Introducción

El siguiente trabajo final de grado corresponde a la licenciatura en educación física dentro del marco del seminario de salud “Cognición motora. La relación entre el movimiento y las funciones cognitivas de alto orden”. Dentro de los distintos aspectos que engloban a la salud, nos es de particular interés el abordaje de la relación actividad física y cognición. En correspondencia a esto, el presente trabajo corresponde a una revisión bibliográfica que pretende abordar la relación existente entre el ejercicio físico y la función cognitiva, intentando encontrar las diferentes explicaciones que fundamentan dicha relación. Para ello, en primer lugar, se pretende recabar la información disponible en la literatura para conformar un conjunto de hipótesis que justifiquen esta relación. En segundo lugar, se estudiarán las principales evidencias empíricas que las sustentan para llegar a un nivel más profundo de análisis. En relación a la estructura del trabajo, la sección de resultados presentará información relacionada a los resultados de la búsqueda bibliográfica (documentos incluidos para abordar los 2 objetivos de la tesis), así como también una presentación de las hipótesis elaboradas. En una siguiente sección, se desarrollarán separadamente cada una de las hipótesis conformadas, teniendo cada una, un resumen de la misma, un marco teórico, un desarrollo de las evidencias empíricas encontradas y una discusión. Finalizamos con una sección de consideraciones finales, integrando a todas las hipótesis.

2. Antecedentes

La investigación de la relación entre el ejercicio físico y la cognición se inició en la década de 1930 en donde se realizaron los primeros experimentos que, durante las siguientes décadas, fueron revelando una relación entre el acondicionamiento físico y tiempos de reacción más rápidos en tareas cognitivas[1].

Según Ortiz y Ortega[2], actualmente esta relación comenzó a tener mayor interés en consecuencia al aumento de la inactividad física en edades infantiles provocada por factores como el avance de la tecnología, haciendo que los niños pasen largas horas sentados frente a las pantallas (televisión, computadora, consolas de videojuegos, etc.). Estos hábitos no solo pueden afectar la salud física (por ejemplo favoreciendo la obesidad, la hipertensión y la diabetes), sino también la salud mental[3]–[5].

También otros estudios han sido motivados por la reducción de horas de educación física en las escuelas de Estados Unidos[6]. Éstos y otros estudios posteriores han reafirmado que el

tiempo dedicado a la actividad física no se acompaña con una reducción del rendimiento académico[1].

Existe evidencia de un impacto positivo del ejercicio físico en la cognición en un amplio rango de edades, desde niños hasta adultos mayores. En conjunto con estos hallazgos se sugiere que el ejercicio genera beneficios a nivel cognitivo a lo largo de toda la vida. Sin embargo, los mecanismos que subyacen a esta relación no están claros.

Junto con los avances técnicos recientes, como la aparición de las técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética (MRI) y las electroencefalografías (EEG), las investigaciones de las últimas décadas complementan el conocimiento generado en los modelos animales no humanos. En los trabajos con humanos el foco del estudio fue puesto en los procesos cognitivos evaluados a través de tareas conductuales de desempeño cognitivo, las cuales fueron aplicadas en su mayoría con las técnicas de neuroimagen nombradas anteriormente[1]. En los estudios con animales no humanos (fundamentalmente con roedores) la investigación ha podido dar cuenta de cambios celulares y moleculares que ocurren en el cerebro después del ejercicio físico.

Todos estos estudios han generado un abanico de hipótesis, que tratan de explicar los beneficios del ejercicio físico en la cognición humana. Muchos se han centrado en el impacto del ejercicio físico aeróbico, y varios metaanálisis han encontrado una asociación positiva entre la aptitud aeróbica y el control cognitivo[1]. Para avanzar en los mecanismos que explican esta relación, algunos estudios se han enfocado en observar cambios en el funcionamiento neural y circuital relacionados, por ejemplo, con la asignación de los recursos de atención y velocidad de los procesos cognitivos, mientras que otros se han enfocado más en evidenciar cambios estructurales en regiones específicas del sistema nervioso[2].

3. Problema de investigación

A partir de lo dicho en la sección anterior, podemos afirmar que las investigaciones han dado cuenta de que el ejercicio físico influye en las funciones cognitivas. Dentro de esta gran cantidad de evidencia, existen diferentes formas de abordar esta temática mostrando resultados variados.

Se puede observar que en estos estudios existen diferentes tipos de protocolos de actividad física, evaluaciones cognitivas y formas de medir aspectos fisiológicos que se relacionan con el rendimiento cognitivo. Por lo tanto, los resultados son diversos, lo que genera diferentes explicaciones respecto a la temática.

Para abordar este problema, se pretende integrar estas explicaciones en un trabajo único el cual intenta describir los fundamentos y las evidencias empíricas en los que se basan las distintas ideas relacionadas con la temática. Para ello, en primer lugar, nos proponemos reunir y analizar en los estudios teóricos, las posibles explicaciones que existen respecto a que el ejercicio físico influye en la función cognitiva. En segundo lugar, nos proponemos indagar en las evidencias empíricas qué respaldan las mismas, con el fin de complementar y profundizar en el análisis teórico con un mayor conocimiento.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Analizar la literatura disponible que muestra el impacto del ejercicio físico en las funciones cognitivas, intentando extraer y sintetizar las hipótesis que explican su interacción, así como las evidencias empíricas que las sustentan.

4.1 Objetivos específicos

- Recabar y sintetizar la información teórica disponible, identificando similitudes y diferencias, a fin de elaborar un conjunto de hipótesis que represente de forma integrada la información disponible hasta el momento.
- Para cada una de las hipótesis identificadas, recabar y analizar las principales investigaciones originales que las sustentan, a fin de desarrollarlas.

5. Reseña metodológica

5.1 Aspectos generales

El presente estudio tuvo como propósito analizar, en un estudio de revisión, las principales hipótesis explicativas que han sido presentadas en la literatura sobre los beneficios del ejercicio físico en la cognición (desde el campo de la neurofisiología), y articularlas entre ellas de modo de generar un conjunto coherente y diferenciado de hipótesis, acompañadas de las principales evidencias que las sustentan.

Este trabajo es un estudio de revisión bibliográfica de tipo teórica, según la definición de Paré y col.[7]. Los mismos mencionan que una revisión teórica se basa en estudios conceptuales y empíricos existentes para poder identificar, describir y transformar en un orden superior de estructura. El tema de estudio se puede encontrar en desarrollo, es decir construyendo nuevos fundamentos teóricos. O puede ser un tema maduro, es decir que cuenta con un cuerpo de investigación acumulado el cual necesita teorías actuales más apropiadas para poder ser abordado en el presente. Una revisión teórica reúne diversas corrientes de trabajo y enfoques estructurados para organizar la investigación de manera eficaz y así examinar sus interrelaciones y descubrir puntos en común que faciliten el desarrollo de nuevas teorías. Por lo tanto, este tipo de revisión persigue el objetivo de desarrollar conceptualizaciones novedosas o ampliar las actuales, identificando y destacando las brechas de conocimiento entre lo que sabemos y necesitamos saber.

Consideramos que los objetivos planteados en este estudio, sin ser tan ambiciosos, se atribuyen a dicha clasificación, con un problema que se va conformando sobre las bases teóricas existentes, pero intentando generar un nuevo nivel conceptual.

En concordancia con los objetivos de este trabajo, se incluyeron para el primer objetivo, trabajos que analizaron a nivel conceptual el impacto del ejercicio físico en la cognición y aportaran a nivel teórico, argumentos que expliquen tal relación. Con el fin de recabar esta información, fueron incluidos esencialmente estudios de revisión de diferentes tipologías. Una vez culminada esa fase se procedió al siguiente objetivo, en donde se incluyeron trabajos que presentaran evidencias empíricas en apoyo a dichos argumentos. Para ello se incluyeron investigaciones originales. Entre las características de los trabajos buscados, se destaca principalmente que fueran trabajos pertenecientes a los campos de la fisiología y

neurociencia, en los que debía presentarse inexorablemente la relación ejercicio físico y sus efectos en la cognición.

5.2 Búsqueda de literatura

Para abordar el primer objetivo de este trabajo se realizó una búsqueda a través del buscador Google académico, siguiendo los 3 pasos caracterizados por Levy y Ellis[8]: 1) La búsqueda por palabras clave (*keywords search*), 2) Búsqueda “hacia atrás” (*backward search*) y 3) búsqueda “hacia adelante” (*forward search*). Los autores plantean que la combinación de estas tres estrategias de búsqueda son claves para los investigadores a fin de agotar las fuentes de literatura sobre fenómenos específicos, cubriendo la limitación que presenta la búsqueda por palabras clave.

La búsqueda por palabras claves consiste en la consulta de motores de búsqueda mediante el uso de una palabra o frase específica. Las palabras claves utilizadas fueron las siguientes «actividad física», «condición física»; «ejercicio físico»; «aptitud aeróbica»; «aptitud física»; «deporte», «cognición» «desempeño cognitivo»; «nivel cognitivo»; «mejora cognitiva»; «rendimiento cognitivo»; «función cognitiva»; «control cognitivo».

La “búsqueda hacia atrás” consistió en ir hacia atrás sobre la literatura encontrada, es decir extraer referencias y evidencias más antiguas que sean de valor para el artículo encontrado con el fin de comprender mejor lo propuesto en dichos textos, ampliando aún más el conocimiento sobre el fenómeno, así como también hallar inconsistencias en los enunciados, como pueden ser referencias o citas sacadas de contexto. Dicho lo anterior, en este trabajo se indagó en la bibliografía que los autores de las investigaciones incluidas en esta revisión utilizaron, para poder acceder a otros artículos más antiguos con el fin de conocer con mayor profundidad la temática.

La “búsqueda hacia adelante” consistió en la búsqueda de artículos posteriores a los encontrados, a dos niveles distintos: por un lado, se profundizó en una búsqueda particularmente con aquellos autores que detectamos como referentes de la temática, lo que permite encontrar actualizaciones relacionados al tema de estudio. Otro nivel de búsqueda hacia delante comprendió la exploración de los artículos que citaron (en años posteriores) a las investigaciones incluidas en este estudio. Ambos niveles se realizaron mediante el buscador Google académico.

Una vez concluido el primer objetivo se inició la búsqueda de la literatura para abordar el segundo. Dicha búsqueda se basó en un procedimiento similar al previamente explicado. Dado que ya se contaba con un volumen de investigaciones vinculadas a cada hipótesis explicativa y un conocimiento de investigadores referentes en el tema, se hizo mayor énfasis en la búsqueda hacia atrás y hacia adelante.

5.3 Elección de documentos

El criterio para la elección de la bibliografía fue realizado en 2 etapas. Para comenzar realizamos una preselección por títulos y resúmenes, en función de criterios previamente establecidos, que se detallan abajo. En la siguiente etapa se realizó una lectura de texto completo de cada uno de los artículos seleccionados, excluyendo aquellos que no cumplían con los criterios mencionados.

Fueron incluidos aquellos trabajos que:

- den cuenta de los aspectos teóricos y conceptuales de la relación entre ejercicio físico y mejoras cognitivas, desde la neurofisiología.
- den sustento empírico a las hipótesis explicativas conformadas en el primer objetivo del trabajo
- artículos publicados en revistas científicas arbitradas, en idioma inglés o español, dando mayor prioridad a aquellas investigaciones publicadas en revistas de mayor impacto.

No realizamos ningún tipo de exclusión por muestra de los estudios (tamaño, edad, sexo, tipo de condicionante de aptitud física), así como tampoco por modelo de estudio (diseño, tipo de intervención). Tampoco se eliminaron artículos por su antigüedad, entendiendo que esta búsqueda en el tiempo nos posibilitó una mayor comprensión de la temática, así como la identificación de los mayores referentes en el tema.

5.4 Extracción y síntesis de información

En relación al primer objetivo, se realizó una lectura profunda de cada artículo identificando y extrayendo aquellos fragmentos donde se exponían argumentos teóricos que fundamentaban la relación estudiada. Para el proceso de síntesis se tomaron elementos del análisis temático[9], resumiendo y conectando pasajes de cada texto en diferentes títulos

temáticos. Según la clasificación de Dixon y col[9], la síntesis tuvo un énfasis más interpretativo, la cual implica un proceso tanto la inducción como de interpretación, generando a partir de ello conceptos nuevos o reelaborados que permiten ampliar las teorías que integran estos conceptos. En este trabajo la elaboración se dio en el momento de intentar un cuerpo de conocimiento que articule los conceptos que se encontraban dispersos en la bibliografía.

En relación al segundo objetivo, se extrajeron las siguientes variables de interés: A) Las que describen las características de la muestra de estudio (población, edad, etc.), con el objetivo de encontrar similitudes y diferencias entre ellas. B) El tipo de intervención (diseño transversal y/o longitudinal), con el fin de poder relacionar los efectos tanto agudos como crónicos que genera el ejercicio físico en los individuos. C) Los instrumentos de medición utilizados, para poder discutir por qué las variables presentadas por los investigadores dan cuenta de una relación positiva entre el ejercicio físico y la cognición. D) Los resultados, para discutir en qué contextos se presenta una relación positiva. Por último, E) las conclusiones de los trabajos, para tener presente los aspectos positivos y negativos que los autores destacan de su investigación. Esta información fue tabulada para su análisis. Acorde con Dixon y col.[9] el proceso de síntesis fue más integradora, la cual se enfoca en reunir y agrupar datos, comparando entre sí los fenómenos estudiados para un análisis e interpretación de los mismos. Este segundo objetivo consistió en recabar una gran cantidad de evidencias respecto a cada una de las hipótesis encontradas para poder hacer un análisis más profundo de ellas.

6. Resultados

6.1 Hipótesis explicativas de la relación entre ejercicio físico y desempeño cognitivo

En relación al primer objetivo de este trabajo, 10 artículos[1]–[3], [5], [6], [10]–[14] del tipo revisión bibliográfica fueron incluidos tras superar los criterios de elegibilidad. En un nivel más profundo de la elaboración conceptual identificamos 6 de las 10 revisiones encontradas, como las más relevantes y centrales para consolidar el desarrollo conceptual. Estas 6 revisiones fueron publicadas entre los años 2002 y 2020.

A partir de una lectura en profundidad de las conceptualizaciones teóricas de dichas revisiones, identificamos aquellos elementos que dieran cuenta de las posibles respuestas que explican el efecto del ejercicio físico en los diferentes cambios cognitivos observados. Una vez extraída la información, identificamos vínculos conceptuales y metodológicos para clasificar estas hipótesis explicativas dentro de una categorización elaborada en este trabajo para agrupar y diferenciar las diferentes líneas que intentan explicar esta relación. Cabe aclarar que estas diferentes hipótesis pueden tener un cierto grado de interdependencia, incluso ser una consecuencia de la otra, pero que el origen de esta diferenciación puede estar determinado por el área de estudio en la cual se desarrolla y su enfoque metodológico e instrumental.

A partir del procedimiento explicado, conformamos tres grandes hipótesis que desde la neurofisiología se explica la influencia del ejercicio físico en la mejora de la cognición. Las mismas serán brevemente presentadas en esta misma sección y luego desarrolladas individualmente en la sección siguiente: “Desarrollo y discusión de las hipótesis”.

La primera hipótesis identificada en este trabajo y ampliamente desarrollada en la literatura, propone que el ejercicio físico, fundamentalmente aeróbico, promueve la producción y liberación de ciertos factores de crecimiento, como por ejemplo; IGF-1, BDNF, NT-3, VEGF, FGF, NGF, entre otros, los cuales generan muy variados efectos en la estructura y funcionamiento del sistema nervioso conduciendo a mejoras en el rendimiento cognitivo. Por ejemplo, se ha vinculado el aumento de estos factores de crecimiento con un aumento del volumen en el hipocampo y se ha asociado esto a mejoras en la memoria de trabajo[15].

Otro conjunto de investigaciones se han centrado en detectar cambios en la función cerebral asociada con el ejercicio. Estos estudios de corte electrofisiológico, exploran la actividad cerebral, intentando detectar modulaciones provocadas por el ejercicio. De estos estudios diferenciamos la segunda y la tercera hipótesis.

La segunda hipótesis propone que la actividad física genera efectos sobre la actividad cortical vinculada a procesos perceptivos caracterizados por un indicador electroencefalográfico denominado P3. Este pico de actividad eléctrica que se produce como consecuencia del esfuerzo cognitivo ante una tarea, es indicador de la rapidez a la hora de procesar y clasificar la información, incidiendo en la función cognitiva general. Varios estudios muestran, por ejemplo, una asociación positiva entre aptitud física y la amplitud y la frecuencia de P3, y

estos cambios sobre el P3 a su vez han mostrado cambios sobre mejoras en el desempeño de tareas cognitivas.

La tercera hipótesis propone que la actividad física influye en la función electrocortical basal, haciendo que las ondas cerebrales en estado de reposo presenten una mayor actividad en aquellas personas con mayores niveles de aptitud física. Esta mayor actividad neural en estado de reposo se encontraría asociada con una mejora de los procesos cognitivos. Por los motivos que se explicarán en la siguiente sección, esta hipótesis se desarrolla menos extensamente, mencionando diferentes artículos que la abordan.

6.2 Evidencias empíricas que sustentan las hipótesis explicativas

En relación al segundo objetivo de este trabajo, 30 artículos originales fueron incluidos para dar evidencia a las hipótesis construidas. Dentro de éstos, destacamos que hay un elevado porcentaje de investigaciones llevadas a cabo previo al año 2000 pero que consideramos importantes dado que son citados ampliamente en los estudios actuales y entendemos que fueron el inicio del estudio de la temática.

La búsqueda de estas investigaciones originales nos permitió fortalecer la validez de las hipótesis planteadas, al mismo tiempo que nos permitió discutir sobre el tipo de evidencias que acompañan y dan sustento a las hipótesis. Es importante aclarar que el universo de investigaciones vinculadas a cada una de las hipótesis excede en gran medida las evidencias aquí encontradas y expuestas. Sin embargo, el objetivo perseguido no fue el de una búsqueda exhaustiva sino el de conformar un cuerpo de evidencia que intente representar el sustento empírico de estas hipótesis, teniendo en cuenta el alcance de este trabajo.

Por otro lado, entendemos que es posible que haya otro tipo de fundamentos que relacionen la actividad física con mejoras en el rendimiento cognitivo, las cuales no se encuentran presentes en nuestro trabajo, cuestión que abordaremos en forma más específica en la discusión.

7. Desarrollo y discusión de las hipótesis

7.1 Hipótesis 1

7.1.1 Resumen de la hipótesis 1

La hipótesis en cuestión fue identificada en cinco revisiones llevadas a cabo por los investigadores: Chaddock y col.[3], Cotman y col.[11], Hillman y col.[1], Ortiz y Ortega[2], Szuhany y col.[12] y Van Praag y col.[10]. Dichas revisiones concluyen que la práctica de actividad física de tipo aeróbico conduce al aumento de algunos factores de crecimiento entre los que se encuentran el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, de su sigla en inglés), factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1, de su sigla en inglés) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, de su sigla en inglés). En conexión con esto, se ha asociado el aumento de estas sustancias con la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) y la neurogénesis (aumento en cantidad de neuronas) sobre algunas estructuras del sistema nervioso, así como también su tiempo de supervivencia, siendo los ganglios basales y el hipocampo las zonas más destacadas. A su vez, estos cambios están asociados a mejoras en el aprendizaje, memoria y conectividad neuronal. En conclusión, lo antes mencionado confluye en consecuencias observables de mejoras a nivel conductual, los diferentes factores de crecimiento, tienen variadas acciones sobre el sistema nervioso, causando por tanto diversas mejoras en el rendimiento cognitivo. Un claro ejemplo de esto, es la acción del BDNF junto con la NT3 que se encargan, entre otras cosas, de la neurogénesis en adultos. A su vez éste cumple distintas funciones sobre el sistema nervioso, favoreciendo en el crecimiento de los axones, arborización de las dendritas, la plasticidad sináptica y la supervivencia neuronal. El claro vínculo del BDNF con la función neuronal lo ha llevado con el paso del tiempo a convertirse en un mediador clave de la eficacia sináptica, la plasticidad y conectividad neuronal.

7.1.2 Marco teórico de la hipótesis 1

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son macromoléculas polipeptídicas, que presentan acciones específicas y potentes sobre la regulación de la proliferación, la muerte, la motilidad y la diferenciación de células de todo el organismo, con un papel fundamental en el desarrollo

general. Para que procesos como la proliferación, migración y diferenciación celular se lleven a cabo estos factores se unen a su receptor específico, siendo distinto según el tipo de factor de crecimiento. Su mecanismo de secreción más frecuente es paracrino o autocrino, y solo ocasionalmente es endocrino, existiendo numerosas familias de factores de crecimiento[16]. En el cerebro adulto los factores de crecimiento tienen importancia en la neurogénesis, angiogénesis y la plasticidad sináptica entre otras, siendo el BDNF, el factor de fibroblastos básico (bFGF-2, de su sigla en inglés), el factor de crecimiento epidérmico (EGF, de su sigla en inglés), IGF-1 y VEGF determinantes para ello. A su vez las alteraciones sobre estos factores (bajos niveles de factores de crecimiento) están implicadas variadas patologías humanas, como por ejemplo enfermedades autoinmunes o cáncer [4], [10], [16].

Factor neurotrófico derivado del cerebro

El BDNF es parte de la familia de los factores neurotróficos (o neurotrofinas), los cuales incluyen el factor de crecimiento neuronal (NGF), el BDNF, la neurotrofina 3 (NT3) y la neurotrofina 4/5 (NT 4/5). El BDNF junto con la NT3 se encargan de la neurogénesis en adultos. A su vez este cumple distintas funciones sobre el sistema nervioso, favoreciendo el crecimiento de los axones, arborización de las dendritas, la plasticidad sináptica y la supervivencia neuronal[4], [12]. Con el paso del tiempo el BDNF se ha convertido en un mediador clave de la eficacia sináptica, la plasticidad y conectividad neuronal[11]. Ha sido reportado que el BDNF se encuentra en altas concentraciones en regiones cerebrales, como el hipocampo, la corteza y el cerebelo.

Como ya se ha dicho, el BDNF está implicado en el crecimiento y la supervivencia de nuevas neuronas. También permiten una mejor transmisión, modulación, plasticidad a nivel neuronal y regula los niveles de hormonas y neurotransmisores. Por lo tanto, los BDNF ayudan a mejorar el desarrollo de funciones cerebrales y estructuras como el hipocampo y los ganglios basales[1], [2]. Estas estructuras mencionadas tienen funciones específicas relacionadas con el control y rendimiento cognitivo, dando como consecuencia la mejora de sus funciones[2]. Niveles elevados de BDNF en el hipocampo se han asociado directamente con mejoras en los procesos de aprendizaje, memoria y memoria relacional. A su vez, se ha demostrado que el BDNF es necesario para la potenciación a largo plazo (LTP, de su siglas en inglés), esencial para la formación de la memoria a largo plazo [1]–[3]. Los ganglios basales están asociados a cambios de respuestas en preparación, atención e inhibición[2]. Esta estructura atiende a seleccionar respuestas motoras, de cognición y ejecución de conductas aprendidas. Por otro

lado, también está involucrada en la vía de recompensa, el reforzamiento del aprendizaje y la motivación[3].

Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1

Es un factor de crecimiento con efectos endocrinos, paracrinos y autocrinos. A pesar de producirse en múltiples tejidos, el IGF-1 circulante es predominantemente de síntesis hepática. Su producción es estimulada por la hormona de crecimiento (GH) y su transportador se conoce como IGFBP el cual interactúa con receptores específicos generando efectos en casi todos los órganos del cuerpo humano[17]. Respecto a las funciones que cumple, éstas son numerosas, pero a modo general se puede decir que: estimula la síntesis proteica, aumenta la masa muscular en sinergia con la GH, aumenta la utilización de la glucosa e inhibe la producción de glucosa hepática, tiene un efecto anti-diabetogénico, aumenta la síntesis de colágeno en el hueso, aumenta la producción de testosterona[17]. Por otro lado, y más importante en relación a nuestro trabajo, se ha visto que tiene un efecto trófico sobre el SNC siendo importante para la supervivencia de neuronas y oligodendrocitos (células que forman la capa de mielina que envuelve y protege los tejidos nerviosos del cerebro y la médula espinal), participando en el crecimiento y la diferenciación neuronal en el cerebro. Existe evidencia de que el IGF-1 podría ser un mediador para regular el BDNF, la neurogénesis y la capacidad del ejercicio para proteger el cerebro de lesiones. A causa del ejercicio, el IGF-1 periférico aumenta iniciando procesos que desembocan en aumento de esta sustancia en el cerebro (por transporte desde la periferia a través de la barrera hematoencefálica), donde en consecuencia aumentan los niveles de BDNF, por lo que se supone que participa en el efecto neuroprotector del ejercicio[11].

Neurogénesis

La neurogénesis es el proceso por el cual se generan nuevas neuronas, esto puede ser a partir de células madre o de células progenitoras. Este proceso ha sido demostrado tanto en el hipocampo, así como también en el bulbo olfatorio de ciertos mamíferos[18]. Los autores lo mencionan como un proceso de diferenciación celular, que a partir de células neuroepiteliales, genera neuronas de manera muy activa durante el desarrollo embrionario y de forma restringida durante la vida adulta[19].

Angiogénesis

Se la define como la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos

preexistentes[20]. Ésta requiere de una serie de eventos los cuales son la migración y proliferación de células endoteliales dentro y fuera de la microvasculatura original, el rompimiento de membranas basales, y finalmente la expresión controlada de enzimas proteolíticas que pueden degradar matriz extracelular, reensamblar nueva matriz extracelular, y formar tubos endoteliales[20]. A nivel cerebral ésta permite el aumento del CBV (volumen de sangre cerebral), la cual puede ser medida *in vivo* con la técnica de resonancia magnética (MRI), este método es utilizado en distintos estudios con humanos[2], [3].

El proceso normal de angiogénesis incluye moléculas pro angiogénicas y anti-angiogénicas. Dentro de las moléculas angiogénicas principales que se conocen en la actualidad están: el factor de crecimiento fibroblástico (FGF, de su sigla en inglés), el VEGF, el factor alfa de necrosis tumoral, el factor beta de transformación del crecimiento, factor de crecimiento derivado de plaquetas y la angiogenina.

Existe evidencia de que como consecuencia del ejercicio aeróbico se libera IGF-1 y VEGF, estimulando la angiogénesis. Estos cambios en el flujo sanguíneo en humanos pueden ser una medida indirecta de los niveles de neurogénesis, debido a la evidencia de una correlación entre la angiogénesis y la neurogénesis[10], [11].

7.1.3 Evidencias que respaldan la hipótesis 1

Finalizado el proceso de revisión de la presente hipótesis, encontramos que la misma es indagada en forma directa e indirecta en 14 artículos originales. Los mismos presentaban como planteo principal que la actividad física, fundamentalmente aeróbica, propicia la producción y liberación de factores de crecimiento, los cuales a su vez provocan cambios funcionales y estructurales en el sistema nervioso, pudiendo mejorar así la función cognitiva. En términos generales el total de estudios muestran resultados positivos en relación a la hipótesis anteriormente mencionada. En la Tabla 1 y 2 se sintetiza información de cada uno de los artículos encontrados en roedores y humanos, respectivamente. Dicha información es integrada en el análisis que se realiza a continuación.

Tabla 1 - Descripción de las investigaciones que indagan sobre los efectos de distintos factores de crecimiento en animales no humanos.

Artículo	Población	Diseño del estudio	Instrumentos y/o evaluaciones	Resultados	Conclusiones
----------	-----------	--------------------	-------------------------------	------------	--------------

Isaacs, et al 1992 Exercise and the Brain: Angiogenesis in the Adult Rat Cerebellum After Vigorous Physical Activity and Motor Skill Learning. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism	38 ratas hembras adultas 4 grupos experimentales: Grupo acrobático (GAC) (n=10) Ejercicio Forzado (FX) (n=9) Ejercicio Voluntario (VX) (n=10) Estado Inactivo (IC) (n=9)	GAC: el grupo acrobático fue capacitado durante 30 días para completar un circuito. FX: Este grupo fue obligado a correr en una rueda durante 30 días, completaron un total de 10,8 km durante este periodo. VX: Las ratas se alojaron en una jaula donde tenían una rueda para usar cuando quisieran, las ratas completaron 13 km en este periodo de 30 días. IC: Las ratas se alojaron en jaulas sin posibilidad de realizar ejercicio físico.	Se compararon características morfológicas de la corteza cerebelosa, luego de 1 mes de entrenamiento (GAC,FX,VX,) respecto al grupo control (IC).	GC aumentó 25% en el n° de sinapsis por neurona, comparado con IC. VX y FX presentaron mayor densidad de vasos sanguíneos con respecto a IC No hubo diferencias entre los diámetros de los vasos sanguíneos entre los cuatro grupos.	Tanto el aprendizaje de habilidades motoras como el ejercicio físico repetitivo pueden conducir a la angiogénesis. En el primer caso se deduce como respuesta necesaria al aumento de sinapsis. En el segundo, desprende del aumento de la densidad de vasos y disminución de los tiempos de difusión
Trejo et al. 2001 Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates Exercise-Induced Increases in the Number of New Neurons in the Adult Hippocampus. The Journal of Neuroscience	Ratas Wistar macho 1era parte: Grupo con inyección igf-1 Grupo control con infusión de solución salina 2da parte: 4 grupos Anti-IGF-I+Exercise: con ejercicio e infusión de un antisuero anti-IGF-I bloqueante Control Anti-IGF-I: grupo sin ejercicio con bloqueo de IGF-I NRS+Exercise: grupo ejercicio con infusión de una solución salina (NRS) Control NRS: grupo control con infusión de una solución salina	1era parte: 7 días con inyecciones y marcado de células en el hipocampo. 2da parte: Grupos con ejercicio alojados en una jaula con acceso a rueda, corrieron aprox. una hora al día durante dos semanas. Durante esas dos semanas los dos grupos fueron inyectados con BrdU para el marcado de células en el hipocampo.	En ambos experimentos se analizó la proliferación y supervivencia de células en el hipocampo 24 horas pasado el protocolo y dos semanas después.	1era parte: La inyección de IGF-I provoca un mayor número de células marcadas con BrdU en el hipocampo. Provocando un efecto similar al del ejercicio. 2da parte: NRS+Exercise mostró un aumento sig. de células marcadas con BrdU tanto a las 24 horas como a las 2 semanas después de la última inyección en comparación con los grupos restantes. La supervivencia celular a las 24 h. y las 2 semanas se reduce sig. en grupo anti-IGF-I+Exercise. Siendo menor que Control NRS. Además, el grupo control anti-IGF-I tuvo como resultado una mayor disminución en la supervivencia de las células BrdU frente a grupo control NRS pasadas las 2 semanas	Los resultados sugieren que el IGF-I circulante es necesario para el aumento observado en el número de neuronas marcadas con BrdU en el hipocampo, en consecuencia del ejercicio. La circulación en sangre de IGF-I es necesaria para los aumentos inducidos por el ejercicio en la cantidad de nuevas neuronas del hipocampo.

<p>Ding et al. 2004 Exercise-Induced Overexpression of Angiogenic Factors and Reduction of Ischemia/Reperfusion Injury in Stroke. Current Neurovascular Research</p>	<p>24 ratas macho adultas 5 grupos: 1 2 3 (GE) ejercicio 1, 3 y 6 semanas respectivamente (n=18) 7 8 (GC) control sin ejercicio (n=12)</p>	<p>Ejercicio de 30 minutos diarios en cinta de correr, 450 mts por día</p>	<p>Ánalisis de RT-PCR para detectar factores angiogénicos Ánalisis cuantitativo de la angiogénesis mediante corte de secciones congeladas del cerebro</p>	<p>Marcado aumento de la angiogénesis cerebral en grupos GE en comparación GC, así como la expresión de VEGF. Aumento sig. de ARNm en grupo GE en comparación a GC.</p>	<p>El ejercicio físico regula al alza los niveles de ARNm de las familias de las angiopoyetinas. El estrés metabólico, como una mayor demanda de oxígeno generada durante el ejercicio, podría activar mecanismos compensatorios entre el suministro de oxígeno local y el consumido por los tejidos durante la actividad, esta demanda por parte de algunas regiones del cerebro regula finalmente la angiogénesis.</p>
<p>Van Praag et al. 1999a Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nature America Inc.</p>	<p>70 ratones hembras 5 grupos: Control (n=14) Aprendices (n=14) Nadadores (n=14) Corredores (n=14) Enriquecidos (n=14)</p>	<p>Control: alojamiento estándar Aprendices: entrenamiento 2 veces al día en laberinto de agua de Morris Nadadores: diariamente puestos en el laberinto pero sin una tarea Corredores: alojamiento con acceso a rueda Enriquecidos: alojamiento con un entorno enriquecedor</p>	<p>Ánalisis de proliferación (aumento de n°) y supervivencia de células marcadas con Bromodesoxiuridina (BrdU) en el hipocampo. Durante los primeros 12 días, una inyección diaria de BrdU para marcar o teñir células estudiadas. El día 13, 6 ratones de cada grupo fueron analizados para evaluar los niveles en ese momento. Luego, pasado un mes de entrenamiento fueron analizados los restantes (día 43)</p>	<p>Mayor proliferación celular sig. en corredores el día 13, en comparación con los otros grupos Enriquecidos mayor supervivencia de células pasado el mes de entrenamiento (85%) seguido por corredores (56%) Aprendices y Nadadores no presentaron cambios en el n° de células</p>	<p>Los resultados demuestran que el ejercicio voluntario da como resultado una mayor proliferación celular, supervivencia y diferenciación neuronal en el hipocampo de ratones adultos.</p>
<p>Van Praag et al. 1999b Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. Proceedings of the National Academy of Science of United States</p>	<p>34 ratas hembras 2 grupos: Corredores (n=17) Grupo Control (n=17)</p>	<p>Durante 2 a 4 meses: Corredores con libre acceso a rueda Grupo de control alojados en jaula estándar. Los grupos fueron entrenados en el laberinto de agua de Morris 6 días, entre 2 y 4 veces. Esto sucedió entre los días 30 y 49</p>	<p>Durante los primeros 10 días una Inyección de BrdU para marcar células en división estudiadas Entre el día 56 y 118 ratones fueron decapitados. Un hemisferio fue usado para estudio electrofisiológico de potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo. El otro para estudio de la inmunocitoquímica</p>	<p>Corredores tuvieron mejor desempeño en laberinto (aprendizaje espacial) Aumento de LTP en giro dentado en corredores Mayor n° de células marcadas con BrdU en corredores</p>	<p>La carrera voluntaria da como resultado una supervivencia duradera de las células positivas para BrdU, un mejor rendimiento en un laberinto de agua y un aumento selectivo de la LTP del giro dentado.</p>

			(nº de células BrdU)		
Vaynman et al. 2004 Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. European Journal of Neuroscience	28 ratas macho adultas 4 grupos al azar: Ejercicio con inyección de citocromo C (exc/cytC) (n=7) Sedentarias con inyección citocromo C (sed/cytC) (n=7) Ejercicio con inyección de TrkB-IgG (exc/TrkB-IgG) (n=7) Sedentarias con inyección de TrkB-IgG (sed/TrkB-IgG) (n=7)	Grupos con inyecciones de Citocromo C en hipocampo a modo de control. Grupos con inyección de TrkB-IgG en hipocampo por su antagonismo con la acción de BDNF(bloqueo). Ejercicio voluntario de los grupos exc/cytC y exc/TrkB-IgG durante una semana.	Prueba Laberinto de agua de Morris, 3 veces al día durante 5 días. Se pretendió evaluar el efecto del ejercicio y el efecto de la inhibición de la acción de BDNF sobre las funciones de la memoria. Estudio morfológico del hipocampo	exc/cytC tuvo mejor rendimiento en prueba de laberinto. Los 3 grupos restantes obtuvieron un rendimiento similar. exc/cytC con mejor capacidad de memoria que los grupos restantes. TrkB-IgG anuló el efecto del ejercicio sobre el rendimiento en la prueba de laberinto. Aumento de ARNm únicamente en exc/cytC.	El bloqueo de la acción del BDNF del hipocampo durante el período de ejercicio fue suficiente para impedir la mejora inducida por el ejercicio en el aprendizaje y la memoria, y anular el aumento inducido por el ejercicio en los niveles de ARNm del BDNF.
Lopez-Lopez et al. 2004 Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. Proceedings of the National Academy of Science of United States	Roedores Grupos: LID-E: grupo LID (ratones mutantes con bajos niveles de IGF-1) con ejercicio. LID-S: ratones LID sedentarios CE: ratas sanas con ejercicio CS: ratas sanas sedentarias	Grupos con ejercicio corrieron 1 hora al día durante 4 semanas. Grupos recibieron inyección de BrdU para células endoteliales durante el periodo de entrenamiento.	Ensayos in vitro e in vivo. Inmunoensayos y morfometría (conteo de células endoteliales marcadas con BrdU en hipocampo, corteza y cerebelo).	Los efectos del ejercicio se inhiben cuando se reduce la entrada de IGF-I en ratones mutantes. CE mayor proliferación celular luego de un mes de ejercicio fisico. En LID-E no hubo aumento de células endoteliales en comparación con LID-S. Las células endoteliales del cerebro aumentan su proliferación en respuesta al IGF-1.	Los resultados refuerzan la noción que indica que tanto el IGF-1 local como el sérico desempeñan un papel en la angiogénesis cerebral. VEGF y VEGFR 1 (importantes para la angiogénesis) están regulados por IGF-1.
Kleim et al. 2002 Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex Brain Research	16 ratas macho Divididas al azar en: Ejercicio voluntario (VX) (n=8) Control Inactivo (IC) (n=8)	VX con acceso libre a rueda durante 30 días	Estimulación electrocortical para análisis topográfico de las representaciones del movimiento. Análisis de la densidad de los vasos sanguíneos dentro de la corteza motora.	El grupo VX presentó una densidad sig. mayor de los vasos sanguíneos en la corteza motora. Sin diferencias sig. en el área de las representaciones del movimiento.	Incremento en la actividad motora indujeron una angiogénesis cerebral. No se observaron cambios en la organización funcional de la corteza motora.

Tabla 2 - Descripción de las investigaciones que indagan sobre los efectos de distintos factores de crecimiento en humanos.

Artículo	Población	Diseño del estudio	Instrumentos y/o evaluaciones	Resultados	Conclusiones
L.Chaddock, et al 2010b Basal ganglia Volume is associated with aerobic fitness in preadolescent children. Developmental Neuroscience	55 participantes Edad: 9 y 10 años 2 grupos: Alta aptitud física (AA) (n=25) Baja aptitud física (BA) (n=30)	Criterios de selección de grupo: AA: VO2max superior a percentil 70. BA: VO2max por debajo de percentil 30.	Ánalisis de volumen de los ganglios basales a través de la técnica de MRI. Flanker task (congruent, incongruent).	Grupo AA mostraron un sig. menor porcentaje de interferencia (5%) comparado con BA (11%). Se encontró un mayor volumen en los ganglios basales en AA (Núcleo caudado, Glóbulo Pallidus, Putamen)	El grupo de mayor aptitud es más eficiente en el manejo de señales conflictivas. Se sugiere que la mejora cognitiva a través de una mayor aptitud aeróbica está directamente relacionada con mayores volúmenes en regiones específicas de los ganglios basales.
L.Chaddock, et al. 2010a A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. Brain Research	49 Participantes Edad: 9 y 10 años. Alta aptitud física (AA) (n=21) Baja aptitud física (BA) (n=28)	Criterios de selección de grupo: AA: VO2max superior a percentil 70 BA: VO2max por debajo de percentil 30	Ánalisis de volumen de hipocampo a través de la técnica de MRI. Paradigma de memoria relacional y memoria de ítem.	El grupo AA mostró una precisión superior en la tarea de memoria relacional. El grupo AA demostró un mayor volumen del hipocampo.	Los volúmenes hipocampales más grandes se asociaron con un rendimiento superior en las tareas de memoria relacional.
Chaddock et al. 2011 Aerobic Fitness and Executive Control of Relational Memory in Preadolescent Children American College of Sports Medicine	46 participantes Edad: 10 años Alta aptitud (AA) (n=22) Baja aptitud (BA) (n=24)	Criterios de selección de grupo: AA: VO2max superior a percentil 70 BA: VO2max por debajo de percentil 30	Prueba de memoria relacional (No se especifica nombre)	El grupo AA mostró una sig. mayor precisión (74%) con respecto al grupo BA (68%), para codificación relacional. No hubo diferencias de precisión para la condición de codificación no relacional.	La aptitud aeróbica podría ser un factor que incide en la habilidad de utilizar procesos de control ejecutivo vinculados a la memoria relacional.
Arvidsson et al. 2018 A Longitudinal Analysis of the Relationships of Physical Activity and Body Fat With Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neural Factor in Children Journal of Physical Activity and Health	248 niños Edad (años): En primer ola 9.8 En segunda ola 11.7 Primera ola (n=248) Segunda ola (n=231)	2 momentos de evaluación (olas) con 2 años de diferencia.	En los dos momentos: Tiempo dedicado a la actividad física vigorosa (AFV) (Mediante 4 días de evaluación con acelerómetro). BDNF y NGF con análisis de sangre. Medidas antropométricas.	Relación positiva entre AFV y NGF sérico. Pero no con BDNF. % de grasa corporal relación positiva con NGF y BDNF sérico Relación negativa entre AFV y % de grasa corporal.	La AFV está directamente relacionada con el NGF sérico (conclusiones en relación a lo cerebral). Las relaciones con el BDNF sérico son más complejas.
Gold et al. 2003 Basal serum levels	43 participantes	Una sesión de 30min. de bicicleta al 6% del VO2max.	Valoración neurológica a	Ambos grupos aumentaron los niveles de BDNF al terminar la prueba de	El efecto agudo del ejercicio moderado puede inducir un aumento de las

<p>and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls.</p> <p>Journal of Neuroimmunology</p>	<p>Edad: 39.8 años Grupo con esclerosis múltiple (GEM) (n=25) Grupo de control (GC) (n=20)</p>	<p>GEM. Medición de BDNF y NGF sérico previo al ejercicio, inmediatamente después y a los 30 minutos.</p>	<p>resistencia. Aumento de NGF solo en grupo GEM. El nivel pico se halló inmediatamente después de la prueba. GEM mayor nivel de NGF en estado basal que GC.</p>	<p>concentraciones séricas de BDNF en humanos.</p>
<p>Ferris et al. 2007 The Effect of Acute Exercise on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels and Cognitive Function Medicine & Science in Sports & Exercise</p>	<p>14 participantes (n=14) Edad: 25.4 años</p> <p>3 sesiones con 48 horas de diferencia entre cada una: Sesión 1: Prueba de esfuerzo máximo intervalo en bicicleta (PI) Sesiones 2 y 3: 30 minutos de carrera. Una vez a alta intensidad (AI) y la otra a baja intensidad (BI)</p>	<p>Analisis de BDNF sérico antes y después de las pruebas físicas. Test de Stroop. antes y después de cada prueba física.</p>	<p>Aumento sig. de BDNF pre-post ejercicio en PI (30%). Aumento sig. de BDNF pre-post ejercicio en AI (13%). Sin diferencias en BI En relación a tarea cognitiva: Aumento sig. en la precisión de prueba Stroop en AI.</p>	<p>Los niveles de BDNF en humanos se elevan sig. en respuesta al ejercicio y su intensidad. Dado que el BDNF puede atravesar la barrera hematoencefálica en ambas direcciones, los hallazgos dependientes de la intensidad pueden ayudar a diseñar recetas de ejercicio para mantener o mejorar la salud neurológica. No hubo relación significativa entre aumento de BDNF y acierto en la tarea</p>

7.1.4 Análisis de la hipótesis 1

Para realizar un análisis de la información recabada es necesario destacar que la hipótesis en cuestión presenta varios niveles de análisis, en otras palabras, establece más de una relación (diagramadas en la Figura 1): 1) La relación entre la actividad física y la producción de factores de crecimiento; 2) La relación entre la producción de factores de crecimiento y sus efectos sobre el sistema nervioso; y 3) Relaciones entre concentración de factores de crecimiento o cambios estructurales en el encéfalo y su correlato en el desempeño cognitivo. Las investigaciones incluidas en esta revisión abordan al menos una de las relaciones mencionadas. Para el análisis de estas evidencias se tomarán separadamente estas relaciones y se discutirán los datos aportados por cada investigación en la sección correspondiente.

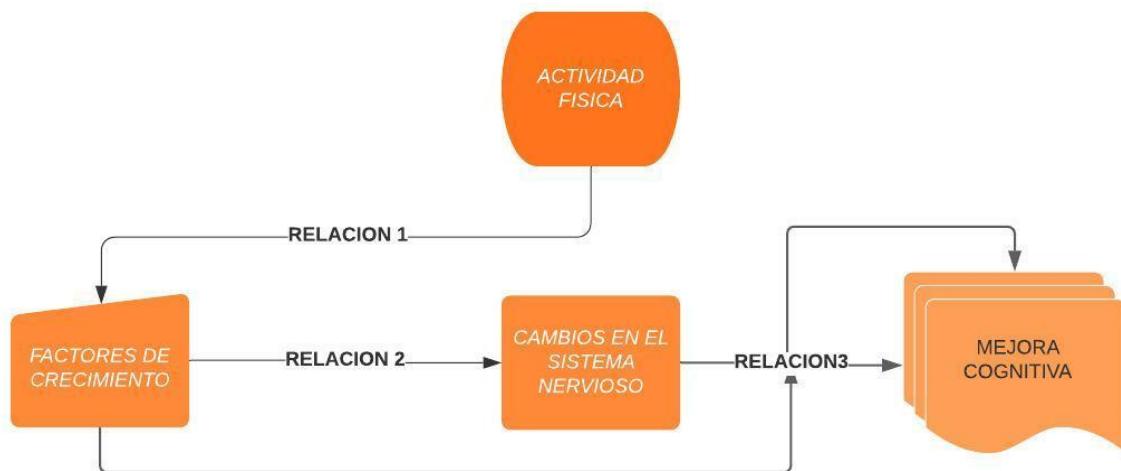


Figura 1– Actividad física estimula la producción de factores de crecimiento (relación 1), estos a su vez, generarán cambios sobre el sistema nervioso (relación 2), que se vinculan con mejoras en la cognición (relación 3). Otro conjunto de investigaciones presentan evidencias conductuales de los efectos del aumento de factores de crecimiento a nivel cognitivo (relación 3).

Relación 1: actividad física y producción de factores de crecimiento

Cuatro son los artículos encontrados que abordan dicha relación, tres en humanos y uno en roedores.

De los tres estudios con humanos, en uno[21] se realizó un seguimiento de la actividad física diaria en niños, mediante acelerometría, donde se encontró una relación positiva entre la actividad física “vigorosa” y la concentración sérica de NGF. En los restantes se implementó un protocolo de actividad física en personas adultas: uno de ellos[22] tuvo como resultado un aumento significativo en la concentración sérica de BDNF luego de una prueba de esfuerzo máximo intervalado y luego de una subsecuente sesión de 30 minutos en cinta a alta intensidad, sin encontrar efecto a baja intensidad; en el otro[23] se encontró un aumento de la concentración sérica de BDNF luego de una sesión de 30 minutos de bicicleta al 60 % del VO₂máx..

En el estudio en roedores[24], se implementó un protocolo de 30 minutos de ejercicio diarios, durante una a seis semanas, que dio como resultado un aumento de los factores angiogénicos (VEGF), así como también mayores niveles de expresión de factores angiogénicos, ARNm de VEGF, Ang1 y Ang2 [24].

A partir de nuestro análisis entendemos que existe evidencia que establece que la actividad

física en humanos y otros animales, provoca aumentos de factores de crecimiento claves para el sistema nervioso. Esto ha sido demostrado tanto en condiciones agudas como crónicas, sin embargo, a partir de las evidencias recogidas por nosotros, parece existir una relación diferencial entre el tipo de factor de crecimiento y la condición aguda-crónica, aunque esto debe ser estudiado en profundidad. La idea del aumento de los factores de crecimiento como efecto del ejercicio a largo plazo ha sido reforzada también en investigaciones en roedores, específicamente a nivel cerebral[24].

Por otro lado, parece observarse que la intensidad del ejercicio influye en la liberación de estas sustancias en sangre. En condiciones agudas, esta idea es sustentada por la evidencia que muestra una relación directa con el nivel de lactato en sangre, indicando que la magnitud del aumento de BDNF dependería de la intensidad del ejercicio[22]. En condiciones crónicas también se ha visto que la producción de los factores de crecimiento estaría más asociada a la actividad física vigorosa y no a bajas intensidades[21].

En los estudios con humanos se da el hecho de suponer un aumento en los factores de crecimiento cerebrales a partir de mediciones séricas. Sin embargo, esta limitación parece estar abordada en distintos estudios con roedores, en los que se considera probable que el ejercicio en humanos también resulte en niveles elevados de factores de crecimiento en el cerebro. En uno de los artículos presentados se muestra evidencia respecto a que en ratas existe una fuerte correlación entre los niveles de BDNF sérico y cortical y que el BDNF se somete a transporte bidireccional a través de la barrera hematoencefálica[22].

Relación 2: actividad física, factores de crecimiento y cambios en el sistema nervioso. Angiogénesis, neurogénesis y otros.

Se encontraron nueve estudios[15], [24]–[31] que abordan esta relación, dos de ellos en humanos y siete en roedores. Los efectos reportados se pueden dividir en:

- A nivel vascular: aumento en la cantidad, volumen y densidad de vasos sanguíneos cerebrales.
- A nivel neuronal: aumento en la cantidad de células y del tiempo de supervivencia, aumento del número de sinapsis y de conexiones dendríticas.

En los estudios con humanos, ambos trabajos presentan un diseño de estudio en los cuales niños entre 9 y 10 años fueron divididos en dos grupos, uno de alta y uno de baja aptitud

física, teniendo como criterio presentar percentiles de VO₂max inferiores al 30% y superiores al 70%, respectivamente. Uno de ellos encontró un mayor volumen de los ganglios basales en el grupo de alta aptitud, medido a través de una MRI[30], mientras que el otro encontró un mayor volumen del hipocampo, en el grupo de alta aptitud también medido a través de una MRI[15].

En todos los estudios en roedores se implementó un protocolo de actividad física, aunque los diseños fueron variados. A pesar de ello, todos lograron evidenciar efectos positivos en alguno de los niveles indicados arriba. Los resultados serán a continuación descritos de forma separada, haciendo énfasis en las características de la actividad física implementada en el protocolo experimental:

- A. Un grupo con acceso libre a rueda durante 30 días tuvo como resultado un aumento en la densidad de los vasos sanguíneos con respecto a un control pasivo[31].
- B. Un mes de entrenamiento en grupos denominados: acrobático (entrenamiento en circuito), corredores forzados, corredores voluntarios y grupo de control pasivo, del cual resultó que el grupo acrobático tuvo un aumento significativo del número de sinapsis por neurona, mientras que los grupos de corredores tuvieron un aumento de la angiogénesis cerebral[25].
- C. 30 minutos de ejercicio diario en cinta de correr a grupos de corredores, durante 1 a 6 semanas, dio como resultado un aumento de la angiogénesis cerebral con respecto a un control pasivo[24].
- D. Durante 43 días, 5 grupos realizaron diferentes actividades en los cuales destacaron: el grupo de corredores que se encontraba con acceso libre a una rueda y grupo de enriquecidos que se encontraban en una jaula con un ambiente enriquecedor (de los 3 grupos restantes uno fue de control, mientras que los otros 2 realizaron una actividad en la cual no se encontró evidencia significativa, ver Tabla 1). Pasado el día 13, sólo el grupo de corredores tuvo una significativa proliferación celular (neurogénesis) con respecto a todos los otros grupos. Mientras que pasado los 43 días tanto el grupo de corredores como el de enriquecidos tuvieron una mayor supervivencia celular en comparación a los demás grupos, siendo el grupo de enriquecidos el que aumentó en mayor proporción[28].
- E. Durante 2 a 4 meses, un grupo de corredores con acceso libre a rueda, presentó un

aumento de la potenciación a largo plazo (LTP) y un aumento del número de células en el giro dentado con respecto a un control pasivo[27].

- F. Un grupo de ratas que no realizaba ejercicio físico fueron inyectadas con IGF-I dando como resultado una mayor proliferación celular en el hipocampo (provocando un efecto similar al del ejercicio físico), en comparación a un grupo control inyectado con una solución salina. En un segundo experimento, un grupo de ratas ejercitadas (una hora diaria aprox.) fue inyectado con un suero anti-IGF-I bloqueante, lo que provocó una inhibición en la proliferación en las neuronas del hipocampo, pasadas las 24 horas y las 2 semanas luego de finalizar el protocolo de actividad física, en comparación a un control ejercitado sin bloqueante[26].
- G. En la misma línea del estudio anteriormente descrito, se realizó un experimento con ratones mutantes con bajos niveles de IGF-I y ejercitados, encontrándose que los mismos no tuvieron un aumento significativo de la proliferación celular endotelial (angiogénesis) en comparación con un grupo control de ratas normales ejercitadas, las cuales sí tuvieron un aumento significativo luego de 4 semanas[29].

Nuestra búsqueda bibliográfica nos permite afirmar que existe variada evidencia que constata los efectos de la actividad física sobre la estructura y la función del sistema nervioso. Los estudios experimentales que evaluaron angiogénesis cerebral encontraron que la misma puede aumentar a partir de la primera semana de ejercicio, con un pico a las 3 semanas y manteniéndose al menos durante un mes. En aquellos que evaluaron neurogénesis encuentran que dicho proceso puede iniciarse a partir de las 24 horas y observándose durante al menos 3 meses. A su vez, se encontró también un aumento de la supervivencia celular y mejoras en la plasticidad sináptica como por ejemplo aumento en la potenciación a largo plazo.

Todos los resultados descritos en el párrafo de arriba fueron encontrados en animales corredores comparados con controles pasivos. Sin embargo, otras modalidades de actividad física también fueron exploradas y comparadas con los corredores, encontrando resultados interesantes: un grupo Acrobático presentó un aumento del número de sinapsis por neurona[25], y un grupo en ambiente enriquecido presentó una mayor supervivencia celular incluso en comparación con el grupo de corredores[28].

En función de estos hallazgos, entendemos que una gran evidencia apunta a que las actividades físicas más vigorosas son las que podrían estar más asociadas a efectos como la

angiogénesis y neurogénesis (asumiendo que las actividades tipo acrobáticas y enriquecidas son inherentemente menos intensas), pero es importante no desestimar los efectos que pueden tener otros tipos de actividades a nivel estructural y funcional.

La hipótesis de que son los propios factores de crecimiento los responsables de generar cambios en el sistema nervioso, se ve reforzada con evidencias que muestran que el bloqueo de la acción de los factores de crecimiento como el IGF-1[26] o el BDNF[28] inhiben los efectos cerebrales producidos por la actividad física. A su vez, la inyección de IGF-1 resulta en cambios estructurales similares a los de si se hubiera realizado actividad física[26].

Los estudios presentados son en su mayoría en animales debido a la posibilidad de realizar estudios invasivos en cortes de cerebro. Igualmente los resultados en animales son complementados con investigaciones en humanos en donde se han encontrado aumento del volumen de ciertas estructuras como el hipocampo[15] y los ganglios basales[30], a partir del estudio de la morfología del cerebro mediante técnicas imagenológicas (MRI).

Relación 3: Factores de crecimiento, estructura del sistema nervioso y su correlato en el desempeño cognitivo

Se encontraron 6 estudios[22], [27], [15], [30], [32], [33] que muestran estas relaciones (4 de ellos ya citados en las relaciones anteriores). De ellos, 4 fueron en humanos (3 en niños y uno en adultos) y 2 en roedores. En los estudios con humanos, 3 de ellos (los que involucran niños) dividieron a los participantes en grupos de alta y baja aptitud física seleccionados a través de un test de VO2máx, quedándose sólo con los individuos que obtenían un percentil mayor al 70% (Alta aptitud) y con los que obtenían un percentil por debajo del 30% (Baja aptitud). En el restante se implementó un protocolo de actividad física, así como también se hizo en las investigaciones en roedores.

Para estudiar los efectos a nivel cognitivo se utilizaron cuatro tipos de test diferentes: 1) tarea de *Flanker*, 2) un paradigma de memoria relacional y memoria de ítem, 3) otra prueba de memoria espacial en la cual no se especifica el nombre de la misma, 4) *Stroop color and word test*.

En 2 estudios similares[15], [33] se encontró que en aquellos niños (de alta aptitud física) en los que se observó un mayor volumen del hipocampo, presentaron una precisión superior en tareas de memoria de ítem y memoria relacional. Esta tarea consistió en que los participantes

fueran expuestos a 18 estímulos de codificación donde debían tratar de recordar la mayor cantidad de formas posibles para el bloque de memoria de ítem, y tratar de recordar qué formas estaban en cada grupo de 3 para el bloque de memoria relacional. En el tercero[30] se encontró que en niños de alta aptitud física además de presentar mayores volúmenes de ganglios basales también presentaron un significativo menor porcentaje de interferencia en la tarea de Flanker. Este paradigma evalúa la atención selectiva, el cual es utilizado habitualmente para examinar el control de interferencia (es decir, capacidad de inhibir la información irrelevante de la tarea en el entorno del estímulo), que es uno de los aspectos del control ejecutivo, el mismo consta en responder lo más rápido posible una serie de letras presentadas en un monitor, y se debe responder apretando un botón con el pulgar de una mano u otra según la respuesta deseada[35].

El restante estudio en humanos[22], consistió en un protocolo de actividad física de 3 sesiones sobre un único grupo (sesiones de alta y baja intensidad). Unido a estas pruebas se les implementó un análisis pre y post test de BDNF en sangre y un test cognitivo llamado *Stroop color and word test*, el cual evalúa mecanismos de inhibición que permiten superar interferencias provocadas por la tarea (por ejemplo, responder de qué color está escrita una palabra, cuando dicha palabra describe otro color). Los resultados mostraron un aumento significativo del BDNF sérico luego de la prueba de alta intensidad el cual estuvo asociado a un aumento de la precisión en la tarea cognitiva.

El estudio en roedores que evaluó un grupo de corredores con acceso libre a rueda y un grupo control que se los mantuvo alojados en una jaula estándar. Y que a su vez, ambos grupos fueron entrenados en la prueba del laberinto de agua de Morris, utilizada también como evaluación del aprendizaje espacial. Obtuvieron como resultado que el grupo corredor, quienes mostraron un aumento de la neurogénesis y de la LTP en giro dentado, tuvieron un mejor desempeño en la prueba de laberinto, es decir que el ejercicio voluntario demostró ser beneficioso no solamente para la estructura cerebral de los roedores sino que también se demostraron cambios conductuales con una mejor performance al realizar el laberinto[27].

En el segundo estudio[32] se conformaron 4 grupos: 2 corredores y 2 controles pasivos, a su vez se les inoculó un inhibidor de la acción del BDNF a uno de los grupos con ejercicio y a uno de los grupos sin ejercicio. Los 4 grupos fueron entrenados en la prueba del laberinto de agua de Morris. Únicamente el grupo de corredores sin inhibidor de BDNF obtuvo una mejora del rendimiento en la prueba. Cabe destacar que la inoculación de bloqueante de

BDNF en el grupo con ejercicio fue suficiente para igualar dicho grupo al desempeño que consiguieron los grupos sin ejercicio en las pruebas realizadas, impidiendo la mejora inducida por el ejercicio en el aprendizaje y la memoria[32].

La indagación realizada nos permite afirmar que existe evidencia que muestra, una asociación entre cambios en la estructura cerebral y mejoras a nivel cognitivo, visibles a nivel conductual. Niños con alta aptitud física y marcados aumentos de volumen en estructuras cerebrales (hipocampo y ganglios basales) mostraron un desempeño superior en tareas de memoria y atención. Los ganglios basales están involucrados en el control cognitivo, la integración motora y la resolución de la respuesta, procesos asociados con el desempeño de la tarea de *Flanker*[30],[34]. Los investigadores sugieren que estos procesos cognitivos son susceptibles a la aptitud aeróbica a lo largo de toda la vida[30], [30], [35]. Apoyando la evidencia que relaciona cambios sobre estas mismas estructuras cerebrales con efectos cognitivos en humanos, investigaciones realizadas en animales han mostrado aumento de la neurogénesis y la angiogénesis por efecto del ejercicio, asociada a mejoras en el aprendizaje espacial, como es la prueba de laberinto[27].

Asimismo, otro de los estudios en humanos que midió el desempeño cognitivo y al mismo tiempo concentraciones de BDNF (a nivel sérico), halló que, en una sesión de ejercicio a alta intensidad se generaron mayores niveles de BDNF y mejores resultados en la precisión de la prueba de *Stroop*[22]. Pese a ello, los autores relativizan la responsabilidad del BDNF en el rendimiento de la prueba, argumentando que éste podría atribuirse también a un aumento en la activación y la atención post ejercicio. Sin embargo, como mencionamos antes, estudios en animales refuerzan la relación causal entre el BDNF y las mejoras cognitivas, mostrando que el bloqueo de la acción del BDNF inhibe el efecto de mejoría generado por el ejercicio[32]. Como muestra la revisión de Szuhany y col.[12], existen más estudios que han demostrado que niveles más altos de BDNF están asociado con mejoras en diferentes procesos cognitivos, como podrían ser un mejor reconocimiento espacial y episódico, mejora en la memoria verbal, entre otros.

7.2 Hipótesis 2

7.2.1 Resumen de la hipótesis 2

La presente hipótesis ha sido encontrada en 2 revisiones, la primera corresponde a Chaddock

y col.[3] y la segunda corresponde a Ortiz, R. y Ortega, M[2].

En dichas revisiones se concluye que niveles más altos de aptitud física (fundamentalmente aeróbica) se asocian a modulaciones específicas de la actividad cerebral reflejadas en el potencial evocado P3, con un aumento de su amplitud y una disminución de su latencia (ver sección Enmarque teórico para una explicación detallada). Estos cambios del P3 están vinculados a una mejor capacidad para inhibir operaciones neuronales no relacionadas con el evento (*extraneus neuronal operations*), lo que se traduce en una mayor rapidez a la hora de procesar y clasificar la información y una mejora del control ejecutivo (subconjunto de procesos dirigidos a la programación y coordinación de procesos computacionales que están involucrados en la percepción, la memoria y la acción). Por lo tanto, los investigadores concluyen que las personas con mayor aptitud física podrían presentar una mayor velocidad de procesamiento cognitivo y un mejor control sobre éste. En algunos casos, este mayor rendimiento cognitivo puede ser observable a nivel conductual, implicando por ejemplo, mayor eficiencia y/o eficacia en el cumplimiento de una tarea. Incluso se plantea que el P3 podría ser un biomarcador neuroeléctrico del rendimiento académico en los niños, en tanto que una mayor amplitud podría reflejar una mayor capacidad inhibitoria y de memoria de trabajo al servicio de logros académicos, por ejemplo, en matemáticas y lectura. En el mismo sentido, una menor aptitud aeróbica se puede asociar con fallas en los procesos de atención, repercutiendo así en el rendimiento escolar.

7.2.1 Marco teórico de la hipótesis 2

Potenciales relacionados a eventos (ERP, de sus siglas en inglés)

Steven Luck[36] menciona que la técnica de electroencefalografía (EEG) fue descubierta en los años 30 luego de entender que era posible medir la actividad eléctrica del cerebro humano (generada a través de los potenciales de acción de las neuronas de la corteza cerebral), colocando electrodos en el cuero cabelludo y amplificando su señal para que sea posible poder trazar los cambios de voltaje que se generan a lo largo del tiempo. Dicha técnica consiste en la exploración funcional del sistema nervioso central donde se obtiene el registro de la actividad eléctrica cerebral en tiempo real.[37].

El EEG mide de forma general la actividad eléctrica, por lo cual no era útil para poder medir procesos neuronales altamente específicos en los cuales se enfoca la neurociencia cognitiva, ya que con esta técnica se dificulta aislar los procesos cognitivos individuales. Pero dentro

del EEG es posible extraer respuestas por medio de un procedimiento de promediado de señales cerebrales evocadas por eventos sensoriales, cognitivos y motores específicos[36]. Estas respuestas son llamadas ERPs y reflejan patrones de cambio de voltaje en la actividad eléctrica, que ocurre en respuesta a un estímulo o en preparación para una respuesta[37]

Estas formas de onda promediadas, se visualizan en una secuencia de voltajes positivos o negativos que son llamadas: picos , ondas , o componentes . Estos picos se nombran como P1, N1, P2, N2 y P3, entre otros. Sus nombres se fundamentan en primer lugar, por la primera letra, que indica si el pico es positivo “P” o negativo “N”. Y en segundo lugar, por el número, que indica la posición del pico dentro de la forma de onda, es decir que P1 ocurre antes que P2. El número también puede indicar en qué tiempo en milisegundos generalmente ocurre ese pico, por ejemplo, P2 ocurre típicamente luego de los 200 ms o P3 que ocurre luego de los 300 ms, aunque esto depende del paradigma utilizado. La secuencia de picos refleja el flujo de información a través del cerebro, y el voltaje en cada pico refleja la actividad cerebral en ese preciso momento[36].

Componente P3

Dentro del tiempo en el que se manifiesta la onda P3 existen distintos componentes, entre los cuales se distinguen el componente P3a (grande en lóbulo frontal) y el componente P3b (grande en el lóbulo parietal), estos se ven disparados por cambios impredecibles y poco frecuentes de los estímulos. Estos se distinguen debido a que el componente P3b se presenta cuando estos cambios son relevantes para la tarea, es así que cuando hablamos comúnmente al componente P3 hacemos referencia a P3b. La onda P3 está relacionada a un proceso llamado “actualización de contexto”, que puede entenderse como actualización en el estado general del entorno y/o interpretarse como la actualización de la memoria de trabajo, postura que se asume por los investigadores pero en la que se debe tener cuidado[36]. Es por eso que para que este componente se vea presente en los estudios, se necesita de una tarea cognitiva. Los autores mencionan que este componente a menudo se obtiene utilizando el *oddball task* en el cual se debe identificar un estímulo objetivo esperable dentro una serie de estímulos estándares[38]. El mismo consta de una secuencia de estímulos repetitivos interrumpidas con poca frecuencia por un estímulo “extraño”, donde se registra la reacción a ese estímulo “extraño” presionando un botón con el pulgar derecho lo más rápido posible, el estímulo frecuente no requiere de presionar el pulgar[39]. El estímulo puede ser visual o auditivo dependiendo del protocolo implementado y la cantidad de estímulos presentados llegan a ser

de 450 ensayos por estudio.

Los autores mencionan que el proceso reflejado por la onda P3 es más bien estratégico y no táctico. Esto quiere decir que esta onda tiene la función de predecir el comportamiento posterior al estímulo (preparación para el futuro) y no reaccionar al estímulo que se presenta repentinamente, debido que este componente se presenta demasiado tarde para tener un impacto en la respuesta conductual[39].

Amplitud P3:

Se cree que la amplitud de este componente indexa la actividad cerebral relacionada con la memoria de trabajo cuando se presenta un cambio de la información sensorial. A su vez, está relacionado a la cantidad de recursos de atención involucrados durante la tarea, por lo tanto, podría decirse que la amplitud de P3 indica la cantidad de actividad del SNC relacionado con el procesamiento de la información entrante[38]. Luck[36] menciona, que a mayor amplitud, mayor es el esfuerzo que se le dedica a la tarea, por lo tanto, este componente puede usarse como una medida de la asignación de recursos. En consecuencia, tiene la particularidad de que mientras más extraña sea la información entrante o se presente de manera menos casual el objetivo en la tarea cognitiva, mayor es la amplitud de P3.

Latencia P3:

Este componente refleja el tiempo de evaluación y la velocidad de clasificación sobre el estímulo presentado el cual es categorizado como extraño. Este hecho es independiente del tiempo de reacción conductual[36], [38]. Se menciona que a latencias más cortas de P3, se asocia un rendimiento cognitivo superior en pruebas de atención y memoria inmediata[3].

7.2.2 Evidencias que respaldan la hipótesis 2

Luego de nuestro proceso de revisión, encontramos 7 artículos originales que indagan la hipótesis en cuestión, en los cuales se tenía como hipótesis principal que la actividad física genera efectos sobre la actividad cortical. Más allá de la variabilidad de los estudios, se encuentra una consistencia en los efectos encontrados en relación a la hipótesis. En la Tabla 3 se sintetiza información de cada uno de los artículos encontrados, dicha información es integrada en el análisis que se realiza a continuación de la misma.

Tabla 3 - Descripción de las investigaciones que indagan sobre el comportamiento del componente P3

Artículo	Población	Diseño del estudio	Instrumentos y tareas cognitivas evaluadas	Resultados
Pontifex et al. (2010) Cardiorespiratory Fitness and the Flexible Modulation of Cognitive Control in Preadolescent Children Journal of Cognitive Neuroscience	48 participantes Edad (años): Niños - 10.1 Grupo de alta aptitud (AA) (n=24) Grupo de baja aptitud (BA) (n=24)	Grupos separados en función de la aptitud aeróbica (Vo2max)	Eriksen Flanker Task Registros EEG	AA con mayor precisión en las respuestas que AA Sin diferencias de TR AA con menor amplitud de N2 y menor latencia de N2 y P3 AA con mayor amplitud P3 que BA AA con menor amplitud de ERN
Hillman et al. (2005) Aerobic fitness and cognitive function in healthy preadolescent children. Medicine and Science in Sports and Exercise	51 participantes Edad (años): 24 niños - 9.6 27 adultos - 19.3 Niños de alta aptitud (NAA) (n=12) Niños de baja aptitud (NBA) (n=12) Adultos de alta aptitud (AAA) (n=15) Adultos de baja aptitud (ABA) (n=12)	Grupos separados mediante prueba física (Fitnessgram)	Oddball task (Bicho raro) Registros EGG	Grupos de AA mayor precisión que grupos de BA y adultos mayor que niños Grupos de alta aptitud obtuvieron mejor TR que sus respectivos grupos de baja aptitud. Grupos de adultos mejor TR que grupos de niño NAA con mayor amplitud de P3 que NBA y Niños mayor que Adultos Grupos de AAA obtuvieron latencias más rápidas Niños con latencias más largas que adultos
Hillman et al. (2004) Physical Activity and Executive Control: Implications for Increased Cognitive Health During Older Adulthood Research Quarterly for Exercise and Sport by the American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance	32 participantes Edad (años): S - 68.8 AFM - 65.5 AFA - 65.9 GC - 24.4 Adultos mayores sedentarios (S) (n=8) Adultos mayores con AF moderada (AFM) (n=8) Adultos mayores con AF alta (AFA) (n=8) Grupo de control con personas jóvenes (GC) (n=8)	Grupos separados en base a su historial de actividad física	Eriksen flankers task Registros EGG	GC con menor TR que los tres grupos de adultos mayores. Sin diferencias entre grupo de adultos mayores AFM y AFA: mayor amplitud de P3 que GC. GC mayor amplitud que S, en región Fz AFM y AFA: amplitud de P3 similar que GC en región CPz (Sitio donde la amplitud es máxima en adultos jóvenes) Las latencias más largas fueron en el orden de: S, GC, AFM y AFA
Dustman et al.(1989) Age and Fitness Effects on EEG, ERPs, Visual Sensitivity, and Cognition /R. E.	60 participantes Edad (años): JAA - 24.1 JBA - 26.3 AAA - 53.8	Grupos separados en función de la aptitud aeróbica (Vo2máx)	Wechsler Adult Intelligence Scale, habilidades mentales y verbales Sternberg reaction time,	Grupos de alta aptitud mejor rendimiento cognitivo que los de baja. Jóvenes mejor que Adultos

Neurobiology of Aging	<p>ABA - 55.9</p> <p>Jóvenes de alta aptitud física (JAA) (n=15)</p> <p>Jóvenes de baja aptitud física (JBA) (n=15)</p> <p>Adultos de alta aptitud física (AAA) (n=15)</p> <p>Adultos de baja aptitud física (ABA) (n=15)</p>		<p>Stroop Color Interference, Symbol Digit Modalities, and Trails B (Tests de sensibilidad de los sistemas somatosensorial y visual a estímulos de baja intensidad)</p> <p>Registros EEG</p>	<p>AAA con umbral visual más bajo que ABA</p> <p>Grupos de baja aptitud presentaron latencias de P3 más largas.</p> <p>AAA fueron mejores en prueba de vocabulario</p>
Lardon & Polich. (1997) P300 and a long-term physical exercise Electroencephalography and clinical neurophysiology	<p>22 participantes</p> <p>Edad (años): GAI - 30 GBI - 34.7</p> <p>Grupo de alta intensidad (GAI) (n=11)</p> <p>Grupo de baja intensidad (GBI) (n=11)</p>	<p>Grupos separados en función de historial en actividad física</p>	<p>Oddball task (Bicho raro)</p> <p>Registros EEG</p>	<p>Respuestas conductuales no marcaron diferencias en cantidad de aciertos entre los grupos</p> <p>El GAI demostró una mayor amplitud P300 que el GBI.</p> <p>No se marcaron diferencias entre los grupos en la latencia del P300</p>
Hillman et.al (2014) Effects of the fitkids randomized controlled Trial or Executive control and brain function. Pediatrics Official journal of the american academy of pediatrics	<p>221 participantes</p> <p>Edad: Niños entre 8-9 años</p> <p>Grupo intervenido (GI) (n=109)</p> <p>Grupo de control (GC) (n=112)</p>	<p>Intervención mediante FITkids (prueba física) a lo largo de 9 meses, de forma aleatoria. Donde hubo una comparación entre grupo intervenido y grupo control</p>	<p>Flanker task</p> <p>Color-shape switch task (Tarea de cambio de Forma-color)</p> <p>Registros EEG</p>	<p>GI mejoró en el post-test en la precisión de respuesta.</p> <p>Sin diferencias de TR</p> <p>GI tuvo un aumento en la amplitud de P3 desde el pre-test al post-test. Mayores que en GC</p> <p>GI: latencia P3 más rápida en el post-test y mayor cambio en la latencia de P3 con respecto a GC</p>
Hillman et al. (2009) Aerobic Fitness and Cognitive Development: Event-Related Brain Potential and Task Performance Indices of Executive Control in Preadolescent Children American Psychological Association	<p>38 niños</p> <p>Edad: 9.4 años</p> <p>Grupo de alto desempeño (GAD) (n=19)</p> <p>Grupo de bajo desempeño (GBD) (n=19)</p>	<p>Grupos separados mediante prueba física (Fitnessgram)</p>	<p>Eriksen flanker task,</p> <p>Registros EEG</p>	<p>GAD mostró una mejor precisión de respuesta</p> <p>No se observaron diferencias de RT</p> <p>Mayor amplitud de P3 en GAD</p> <p>Latencia de P3 no marcó diferencias entre los grupos</p> <p>GAD con menor amplitud de ERN que GBD</p>

Respecto al diseño, 6 de los artículos mencionados[35], [39]–[43] corresponden a estudios transversales en los cuales la muestra fue dividida en función de su aptitud física, comparando grupos de alta y baja aptitud física. La misma fue determinada en 2 de los casos por la medición del Vo2max[40], [42], 2 mediante el protocolo Fitnessgram[35], [39] y 2 por su historial en actividad física[41], [43]. El último corresponde a un trabajo longitudinal en el

que un grupo intervenido realizó un protocolo estandarizado (FITkids) en el correr de 9 meses[44].

Se evaluó el desempeño conductual mediante distintas tareas cognitivas (midiendo variables como precisión y TR), y durante el desarrollo de las mismas se monitoreó la actividad cerebral mediante la técnica de EEG, evaluando fundamentalmente el comportamiento del componente P3.

Adicionalmente, 2 de los artículos realizaron un análisis de sus resultados en función de la franja etaria[39], [42], mientras que otro contrastó los resultados de grupos de adultos mayores de distintos niveles de aptitud física con un grupo control de adultos jóvenes.

Respuestas conductuales

Dentro de los 7 artículos se analizaron los resultados conductuales medidos a través de la realización de diferentes tareas cognitivas. De ellos, 4 utilizaron como tarea cognitiva el *Flanker task*[35], [40], [41], [44], el cual es un paradigma de atención selectiva utilizado habitualmente para examinar el control de interferencia (es decir, capacidad de inhibir la información irrelevante de la tarea en el entorno del estímulo), que es uno de los aspectos del control ejecutivo, el mismo consta en responder lo más rápido posible una serie de letras presentadas en un monitor, y se debe responder apretando un botón con el pulgar de una mano u otra según la respuesta deseada[35]. Otros 2 utilizaron el *Oddball task*[39], [43]. Las demás tareas cognitivas fueron vistas por una sola vez en los diferentes artículos, las cuales llevan el nombre de: *Sternberg reaction time*[42], *Stroop Color Interference*[42], *Symbol Digit Modalities*[42], *Trails B*[42] y *Color-shape switch task*[44].

En todas las tareas mencionadas anteriormente, fue medida la precisión (cantidad de respuestas correctas) y/o los tiempos entre la presentación del estímulo y la generación de la respuesta (TR). En relación a los resultados, se encontró un mayor desempeño conductual en 5 artículos: 4 de ellos mostraron mayor precisión de respuesta en los grupos de alta aptitud física[35], [40], [42], [44], y solamente uno presentó mejoras tanto en precisión como tiempo de respuesta[39]. De estas 5 investigaciones que mostraron mejor precisión 3 se relacionaron con la tarea de *Flanker task*[35], [40], [44], una con la de *Oddball task*[39], una con *Sternberg reaction time*[42], una con *Stroop Color Interference*[42] y por último, una con *Color-shape switch task*[42].

Cambios en el Componente P3

Todos los trabajos evidencian diferencias en la modulación (amplitud y/o latencia) de P3 por efecto del ejercicio físico. Respecto a la amplitud de P3, en 6 de los 7 estudios se logra detectar una mayor amplitud en los grupos de alta aptitud física [35], [39]–[41], [43], y entrenados[44], mientras que el restante[42] no reportó resultados en relación a esta variable. Con respecto a la latencia de P3, en 5 de los 7 estudios se destaca un menor tiempo de latencia en los grupos mencionados[39]–[42], [44], mientras que los restantes no encontraron diferencias entre los grupos[35], [43].

7.2.3 Análisis de la hipótesis 2

A partir de la información recabada, existe numerosa evidencia que relaciona la actividad física con cambios positivos sobre el componente P3, el total de los experimentos encontrados vinculan esta relación con el ejercicio o la aptitud física.

Los datos demuestran que existe una concordancia entre modulaciones de este componente y un mejor rendimiento en tareas conductuales. De los 6 artículos con resultados positivos a nivel conductual, se observó una mayor amplitud de P3 en 4 estudios y latencias más rápidas en 3 estudios. Incluso en los 2 estudios que no reportaron mejoras conductuales, sí se observaron diferencias en el P3. Haciendo un resumen de las conclusiones que exponen estos trabajos, se sugiere que individuos con mayores niveles de ejercicio físico tienen mayor capacidad para modular de manera flexible los procesos de control cognitivo y dar respuestas a las demandas de la tarea[40]. Además, se destaca que la velocidad de procesamiento cognitivo (medido a través de la latencia P3) es mejor en estos individuos.

El variado rango etario de las muestras nos expone que independientemente de la edad, la amplitud y latencia de P3 es similar si se tiene buenos niveles de aptitud física. Por lo tanto, la mejora en el componente P3 ligado a mayor ejercicio físico se aplica tanto en niños, jóvenes, adultos jóvenes y adultos mayores. Los autores destacan que mejoras de este componente en etapas del desarrollo (niñez) puede tener consecuencias positivas en el rendimiento cognitivo a largo plazo. Así como en personas mayores, para contrarrestar los efectos del envejecimiento cerebral; la evidencia remarca que niveles moderados y altos de ejercicio físico pueden proporcionar un efecto protector contra el deterioro cognitivo[41], [42]. Así, nos parece haber un interés en conocer cómo influye el ejercicio físico en el rendimiento cognitivo en estas edades: en la niñez, evaluando su relación con el desempeño escolar, y en la etapa de adulto mayor, a fin de encontrar posibles beneficios en el

mantenimiento de la calidad de vida.

No obstante, es necesario observar que la mayoría de éstas investigaciones encontradas evalúan personas que practican ejercicio físico de forma habitual, utilizando así la variable aptitud física, a excepción de una de las investigaciones, de tipo experimental, la cual planteaba un protocolo de entrenamiento de 9 meses, presentando resultados positivos a nivel conductual, asociados a mejoras en componente P3, tanto amplitud como latencia, este trabajo resulta interesante de destacar, exponiendo un resultado positivo, en una investigación de tipo longitudinal, contribuyendo a reforzar la hipótesis en cuestión. De todas formas, sería interesante llevar adelante una búsqueda más profunda de investigaciones de tipo experimental, que contribuiría a limitar la intervención de otras variables ajenas que pudieran afectar los resultados, que por las características propias de los estudios transversales se hace más difícil.

Si bien el P3 es el objeto de esta hipótesis dado que parece ser el potencial evocado más estudiado y asociado a cambios cognitivos, destacamos que 2 artículos[35], [40] exploraron otro ERP como posible marcador del rendimiento: el ERN (*Error-related negativity* de su siglas en inglés). Sus resultados mostraron que grupos de alta aptitud física tienen una menor amplitud de ERN, lo que indica que se activan menos los procesos compensatorios de seguimiento de la acción en respuesta a un comportamiento erróneo. Por lo tanto, se refleja una mejor capacidad de inhibir este tipo de operaciones neuronales.

Por otro lado, queremos remarcar un punto que consideramos controversial: las evidencias muestran que personas con mejor aptitud física tienen una mayor amplitud de P3 y esto se presenta como una ventaja. Sin embargo, según Luck[36], el aumento de la amplitud de este potencial es interpretada como una mayor necesidad de destinar recursos, es decir que la amplitud es mayor cuando se dedica más esfuerzo a una tarea[36]. Lamentablemente, no hemos encontrado en la literatura una explicación de este fenómeno y especulamos que la mayor eficiencia de estas personas, es bajo el costo de una mayor necesidad energética. Por otro lado, en nuestra búsqueda encontramos que se ha visto que la amplitud es sensible a varios aspectos: Steven Luck[36] indica que el aumento o disminución de la amplitud del componente P3 depende de un conjunto de elementos (la tarea, frecuencia del target, la incertidumbre de la tarea), (no solo la necesidad de recursos) y por lo tanto no es tan claro o tan directo cómo se relaciona la amplitud con las características del procesamiento.

7.3 Hipótesis 3

Esta hipótesis fue identificada en una única revisión de los investigadores Hillman y col.[1], la misma propone, en términos generales, que la actividad física influye en la función electrocortical basal (en ausencia de cualquier estímulo o tarea) y que esto a su vez podría afectar positivamente las operaciones cognitivas. Sin embargo, además de ser una hipótesis poco explorada, es controvertida al ser criticada por algunos investigadores[45]. En función de esto, decidimos incluirla en nuestro trabajo en una forma menos extensa dado que entendemos que para desarrollar adecuadamente la misma sería necesario un sustento teórico y empírico más profundo. Sin embargo, entendemos pertinente su inclusión, así como además las evidencias empíricas encontradas, dado que además refleja el proceso de búsqueda y análisis generado en torno a ella.

Para entender esta hipótesis describiremos algunos elementos teóricos. La señal del EEG se puede descomponer en cinco ondas de diferentes frecuencias, las cuales son las ondas delta (de 1-3 Hz) asociadas a procesos de sueño profundo; las ondas theta (3,5-7 Hz) relacionadas con etapas de sueño ligero; las ondas alfa (8-12 Hz) que típicamente están presentes cuando un sujeto está despierto, relajado y con los ojos cerrados; las ondas beta (13-30 Hz) predominantes en un sujeto despierto, durante el procesamiento de estímulos o resolución de tareas cognitivas; y las ondas gamma (>30 Hz) asociadas a estados de alta concentración y meditación[45].

Con este contexto teórico, la hipótesis anteriormente mencionada se fundamenta en los hallazgos de que poblaciones con mayor nivel de aptitud física presentan una mayor activación de las bandas espectrales theta, alfa y beta, y una mayor frecuencia media en delta[1]. Por ejemplo, se han realizado comparaciones entre atletas profesionales y atletas amateurs o personas desentrenadas, donde los grupos con mayor aptitud presentan una mayor potencia de esas bandas espectrales en estado de reposo[42], [45]–[51].

Más aún, los autores han evidenciado que existe una relación positiva entre la actividad EEG basal y ciertas características de algunos ERPs estudiados. De estas investigaciones se sugiere que las modulaciones observadas en los ERPs podrían ser consecuencia de estos cambios en el EEG de fondo producidos por el ejercicio físico[46]. Se destaca que la variación individual de la actividad alfa, que refleja una mayor sincronización neuronal cortical[52] y regula la excitabilidad de las redes neuronales corticales[53], está directamente relacionada con la variación del componente P3 (desarrollado anteriormente). Desde este punto de vista, el

ejercicio prolongado contribuiría a aumentar la actividad de la banda alfa, y por lo tanto, aumentaría la amplitud de P3 y disminuiría su latencia. Por lo que los autores concluyen que no es descabellado suponer que la actividad de fondo es la responsable de las mejoras cognitivas observadas por el efecto del ejercicio[46].

8. Consideraciones finales.

A modo de síntesis de las hipótesis desarrolladas en este trabajo, podemos decir que nuestra hipótesis 1 plantea que el ejercicio físico en humanos promueve la producción de factores de crecimiento específicos (siendo el BDNF el protagonista principal) que impactan en la estructura y funcionamiento del sistema nervioso, generando diversos efectos, entre ellos: angiogénesis, neurogénesis, aumento del número de sinapsis, mayor supervivencia neuronal, etc..

Por cuestiones de extensión, no se ha profundizado en los mecanismos fisiológicos que conectan el ejercicio con el aumento de concentración de dichos factores. En una búsqueda primaria por entender este fenómeno, podemos decir que estos aumentos en los niveles de BDNF, generados por las propias neuronas, como efecto directo del ejercicio físico, están controlados a nivel central (dentro del encéfalo), por la actividad neuronal y los neurotransmisores; y al mismo tiempo en interacción con factores periféricos (por fuera del encéfalo) como estrógenos, corticosterona e IGF-1, derivando también en el aumento de las expresiones de BDNF neuronal[11]. Por otro lado también, existe evidencia respecto a que el BDNF periférico puede atravesar la barrera hematoencefálica (barrera protectora entre los vasos sanguíneos y los tejidos cerebrales), sometiéndose a un transporte bidireccional a través de ella y por lo tanto puede almacenarse en distintas áreas del cuerpo; pudiendo ser producido por tejidos de la periferia, llegando luego a diferentes regiones del cerebro[2], [12], [22]. En función de lo expuesto, entendemos que la complejidad del tema requiere un análisis minucioso a futuro para continuar avanzando más específicamente en esta línea.

La segunda hipótesis desarrollada indica que el ejercicio físico puede modular procesos cerebrales específicos (evidenciados principalmente a través del potencial evocado P3) vinculados a una mayor rapidez para procesar y clasificar la información, así como una mejora en el control ejecutivo. Estos efectos han sido muy vinculados a mejoras en el rendimiento académico.

Entendemos que si bien esta hipótesis tiene una alta especificidad en relación a los procesos cerebrales que se ven afectados por el ejercicio, necesita una fundamentación de base que explique el por qué de estas modulaciones. A su vez, algo que nos resulta de interés destacar, es que entendemos que los mecanismos que expliquen estas alteraciones tan específicas, no pueden proceder de efectos generales sobre el SN. Por lo tanto, consideramos que estas evidencias son de gran importancia para la comprensión del tema y un camino fructífero como línea de investigación.

En la última hipótesis desarrollada (Hipótesis 3) se propone que la actividad física influye de otra forma en la actividad cerebral, precisamente modificando la actividad electrocortical basal, en sus bandas espectrales theta, alfa y beta.

Algunos investigadores sostienen que la variación de la actividad alfa está directamente relacionada con la variación del componente P3, entendiendo que el ejercicio físico prolongado contribuye a aumentar la actividad de la banda alfa y por ende aumentar la amplitud de P3 y disminuir su latencia. En los estudios de esta hipótesis, los autores suponen que la actividad electrocortical de fondo es la responsable de las mejoras cognitivas observadas por efectos del ejercicio[46]. Esta hipótesis, si bien no cuenta con un gran cuerpo de conocimiento, nos parece relevante para reflejar que algunos mecanismos que son estudiados aisladamente, pueden estar en estrecha relación causal, lo que exige una mirada integradora.

En suma, la identificación de diferentes corrientes de estudio que hacen foco en distintos aspectos del ejercicio físico y el rendimiento cognitivo, nos permitió agrupar las diferentes hipótesis que presentan una relación marcada entre ellas. A su vez, si bien estas hipótesis pueden estar basadas en fundamentos teóricos compartidos, se proponen como hipótesis diferentes porque dan cuenta de áreas de investigación distintas y cada una tiene su soporte empírico basado en instrumentos y mediciones diversas. Sin embargo, es necesario reconocer el problema de la interrelación que hay entre las hipótesis y más aún la posibilidad de que unas sean consecuencia de las otras. Otro aspecto que queremos destacar es que a lo largo de nuestras lecturas nos encontramos con algunos argumentos que no han sido en este trabajo identificados como hipótesis independientes, dado que en los documentos analizados fueron abordados genérica y superficialmente.

Barenberg y col.[54] mencionan al menos dos posibles mecanismos fisiológicos más que subyacen a la relación investigada. Por un lado, el aumento del flujo sanguíneo, vinculado a la mejora en la oxigenación de áreas relevantes para las funciones ejecutivas, y por otro lado, enfatiza el papel de los neurotransmisores como la dopamina o la noradrenalina, regulados en forma positiva por la actividad física. Este trabajo es un puntapié inicial para continuar con las investigaciones, en este sentido nos planteamos algunas interrogantes que podrían continuar (a nuestro parecer) con la línea de investigación. Dichas interrogantes están vinculadas hacia qué tipo específico de actividad física aeróbica sería la más adecuada en términos de eficiencia, partiendo de la base de que la actividad aeróbica puede clasificarse en distintos tipos y seguir siendo actividad aeróbica, los cuales producen adaptaciones fisiológicas distintas. Al igual que lo planteado anteriormente, el entrenamiento de la fuerza podría ser interesante de abordar en una investigación de este tipo, ya que al igual que en la actividad física aeróbica, sabemos que este tipo de entrenamiento genera cambios fisiológicos importantes incluso, mayores o en menor tiempo que en el aeróbico.

Vale la pena mencionar que existen otras variables que podrían influir en el rendimiento cognitivo y que no han sido tomadas en cuenta en los trabajos experimentales revisados en nuestro estudio, como por ejemplo el nivel educativo, o que existe una asociación con el nivel educativo y las mayores oportunidades de realizar algún tipo de ejercicio físico, que también podrían tener que ver con el contexto socio-económico en el cual se encuentra cada individuo.

A su vez, existen estudios que relacionan una mejora causada por el ejercicio físico en el rendimiento académico de los niños. A pesar de que no fue el centro de nuestro trabajo existen revisiones que tratan específicamente esta relación y entendemos que las mismas presentan puntos de encuentro con el objetivo de nuestro estudio, debido a que esta mejora en el rendimiento académico puede tener que ver con una mejora de ciertos aspectos cognitivos específicos influidos por el ejercicio. Por ejemplo, hemos visto en el trabajo de Ortiz[2] que se menciona que la clase de educación física en niños logra que ellos alcancen un estado de salud y un desarrollo personal social adecuado, además de que produce cambios significativos en su rendimiento académico.

Por último, queremos destacar que este trabajo tuvo la intención de hacer un análisis panorámico de la temática, con el fin de abordarla desde una mirada integradora, y por ese mismo motivo, cada uno de los elementos expuestos no han podido ser analizados de forma

exhaustiva y profunda. Esto se ve reflejado, entre otras cosas, por el cuerpo de evidencias que han sido presentadas como sustento de cada hipótesis. Como mencionamos antes, intentamos generar un universo representativo, pero entendemos que esto debe ser profundizado en el futuro. Esperamos que, pese a las limitaciones en nuestra capacidad de análisis, este trabajo represente un puntapié inicial para tomar esta temática, desde nuestro campo disciplinario.

9. Referencias bibliográficas

- [1] C. H. Hillman, K. I. Erickson, and A. F. Kramer, Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition., *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, no. 1. Springer Nature, pp. 5865, 01-Ene-2008.
- [2] R. Ortiz & M. L. R. Ortega, Actividad física, cognición y rendimiento escolar: una breve revisión desde las neurociencias (Physical Activity, cognition, and academic performance: a brief review from the neurosciences), *Retos*, no. 38. Federación Española de Asociaciones de Docentes de Educación Física, pp. 868878, 11-Mar-2020.
- [3] L. Chaddock, M. B. Pontifex, C. H. Hillman, and A. F. Kramer, A review of the relation of aerobic fitness and physical activity to brain structure and function in children., *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 17, no. 6. Cambridge University Press, pp. 97585, 01-Nov-2011.
- [4] A. Roa Ortega, Efecto de tres modelos de restricción calórica sobre BDNF, IGF-1, FGF-2 y pruebas de aprendizaje y memoria como indicadores de neurogénesis en rata macho de la cepa Wistar.
- [5] N. Abalde-Amoedo & M. Pino-Juste, Influencia de la actividad física y el sobrepeso en el rendimiento académico: revisión teórica, *Sportis Scientific Journal of School Sport Physical Education and Psychomotricity*, vol. 2, no. 1. Universidade da Coruña, pp. 147161, 24-Dic-2015.
- [6] B. A. Sibley & J. L. Etnier, The Relationship between Physical Activity and Cognition in Children: A Meta-Analysis, *Pediatric Exercise Science*, vol. 15, no. 3. Human Kinetics Publishers, pp. 243256, 01-Ago-2003.
- [7] G. Par, M.-C. Trudel, M. Jaana, and S. Kitsiou, Synthesizing information systems knowledge: A typology of literature reviews, *Information & Management*, vol. 52, no. 2. Elsevier, pp. 183199, 01-Mar-2015.
- [8] Y. Levy & T. J. Ellis, A Systems Approach to Conduct an Effective Literature Review in Support of Information Systems Research, *Informing Science The International Journal of an Emerging Transdiscipline*, vol. 9. Informing Science Institute, pp. 181212, 01-Ene-2006.
- [9] M. Dixon-Woods, S. Agarwal, D. Jones, B. Young, and A. Sutton, Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods, *Journal of Health Services Research & Policy*, vol. 10, no. 1. SAGE Publishing, pp. 4553, 01-Jan-2005.
- [10] H. van Praag, Neurogenesis and exercise: past and future directions., *NeuroMolecular Medicine*, vol. 10, no. 2. Springer Nature, pp. 12840, 01-Jan-2008.
- [11] C. W. Cotman & N. C. Berchtold, Exercise: a behavioral intervention to enhance brain

- health and plasticity., *Trends in Neurosciences*, vol. 25, no. 6. Elsevier, pp. 295301, 01-Jun-2002.
- [12] K. L. Szuhany, M. Bugatti, and M. W. Otto, A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor., *Journal of Psychiatric Research*, vol. 60. Elsevier, pp. 5664, 12-Oct-2014.
- [13] S. Reloba, L. Chirosa, and R. Reigal, Relación entre actividad física, procesos cognitivos y rendimiento académico de escolares: revisión de la literatura actual, *Revista Andaluza De Medicina Del Deporte*, vol. 9, no. 4. Centro Andaluz de Medicina del Deporte, pp. 166172, 01-Dic-2016.
- [14] I. Esteban-Cornejo, C. M. Tejero-Gonzalez, J. F. Sallis, and O. L. Veiga, Physical activity and cognition in adolescents: A systematic review., *Journal of Science and Medicine in Sport*, vol. 18, no. 5. Elsevier, pp. 5349, 24-Jul-2014.
- [15] L. Chaddock *et al.*, A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children., *Brain Research*, vol. 1358. Elsevier, pp. 17283, 22-Ago-2010.
- [16] F. J. Gálvez, A. S. Sandoval, and J. Armendáriz, El factor de crecimiento transformante beta como blanco terapéutico, *Salud Pública de México*, vol. 46, Instituto Nacional de Salud Pública, México, pp. 341350, 04-Jul-2004.
- [17] J. Conchillo, J. Prieto, and J. Quiroga, Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) y cirrosis hepática, *REV ESP ENFERM DIG*, vol. 99, Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona, España, pp. 156164, 23-Ene-2007.
- [18] J. L. Garcés Gómez, J. S. Saavedra-Torres, and R. Ibarra Calderón, Pasabocas en la definición: Plasticidad Neuronal.
- [19] F. de P. Dávila, Células madre neurales, neurogénesis y neuroprotección, in *Clulas madre y terapia regenerativa*, España: Real Academia nacional de Farmacia, 2009.
- [20] M. A. Peña Duque, Angiogénesis, *Archivos de Cardiología de México*, vol. 21, pp. 136138.
- [21] D. Arvidsson *et al.*, A Longitudinal Analysis of the Relationships of Physical Activity and Body Fat With Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neural Factor in Children., *Journal of Physical Activity and Health*, vol. 15, no. 8. Human Kinetics Publishers, pp. 620625, 28-Mar-2018.
- [22] L. T. Ferris, J. S. Williams, & C.-L. Shen, The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function., *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 39, no. 4. Wolters Kluwer N.V., pp. 72834, 01-Abr-2007.
- [23] S. M. Gold *et al.*, Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and

- brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls., *Journal of Neuroimmunology*, vol. 138, no. 12. Elsevier, pp. 99105, 01-May-2003.
- [24] Y.-H. Ding *et al.*, Exercise-induced overexpression of angiogenic factors and reduction of ischemia/reperfusion injury in stroke., *Current Neurovascular Research*, vol. 1, no. 5. Bentham Science, pp. 41120, 01-Dec-2004.
- [25] K. R. Isaacs, B. J. Anderson, A. A. Alcantara, J. E. Black, and W. T. Greenough, Exercise and the brain: angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning., *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 12, no. 1. SAGE Publishing, pp. 1109, 01-Ene-1992.
- [26] J. L. Trejo, E. Carro, & I. Torres-Aleman, Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus., *Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 5. Society for Neuroscience, pp. 162834, 01-Mar-2001.
- [27] H. van Praag, B. R. Christie, T. J. Sejnowski, and F. H. Gage, Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 96, no. 23. National Academy of Sciences (NAS), pp. 1342731, 09-Nov-1999.
- [28] H. van Praag, G. Kempermann, & F. H. Gage, Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus., *Nature Neuroscience*, vol. 2, no. 3. Springer Nature, pp. 26670, 01-Mar-1999.
- [29] C. Lopez-Lopez, D. LeRoith, and I. Torres-Aleman, Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, no. 26. National Academy of Sciences (NAS), pp. 98338, 21-Jun-2004.
- [30] L. Chaddock *et al.*, Basal ganglia volume is associated with aerobic fitness in preadolescent children., *Developmental Neuroscience*, vol. 32, no. 3. Karger Publishers, pp. 24956, 01-Ago-2010.
- [31] J. A. Kleim, N. R. Cooper, & P. M. VandenBerg, Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex., *Brain Research*, vol. 934, no. 1. Elsevier, pp. 16, 26-Abr-2002.
- [32] S. Vaynman, Z. Ying, & F. Gomez-Pinilla, Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition., *European Journal of Neuroscience*, vol. 20, no. 10. Wiley, pp. 258090, 01-Nov-2004.
- [33] L. Chaddock, C. H. Hillman, S. M. Buck, and N. J. Cohen, Aerobic fitness and executive control of relational memory in preadolescent children., *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 43, no. 2. Wolters Kluwer N.V., pp. 3449, 01-Feb-2011.

- [34] A. Aron, R. Poldrack, and S. . Wise, Cognition: Basal Ganglia Role, 2009, pp. 10691077.
- [35] C. H. Hillman, S. M. Buck, J. R. Themanson, M. B. Pontifex, and D. M. Castelli, Aerobic fitness and cognitive development: Event-related brain potential and task performance indices of executive control in preadolescent children., *Developmental Psychology*, vol. 45, no. 1. American Psychological Association, pp. 11429, 01-Ene-2009.
- [36] S. J. Luck, *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*, 2nd ed. EEUU: Massachusetts Institute of Technology, 2013.
- [37] F. Ramos-Argelles, G. Morales, S. Egozcue, R. Pabón, & M. Alonso, Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas, *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, vol. 32. Gobierno de Navarra, 01-Ene-2009.
- [38] J. Polich, Clinical application of the P300 event-related brain potential., *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, vol. 15, no. 1. Elsevier, pp. 13361, 01-Feb-2004.
- [39] C. H. Hillman, D.M. Castelli, & S.M. Buck, Aerobic fitness and neurocognitive function in healthy preadolescent children., *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 37, no. 11. Wolters Kluwer N.V., pp. 196774, 01-Nov-2005.
- [40] M. B. Pontifex *et al.*, Cardiorespiratory fitness and the flexible modulation of cognitive control in preadolescent children., *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 23, no. 6. MIT Press, pp. 133245, 03-Jun-2010.
- [41] C. H. Hillman, A. V. Belopolsky, E. M. Snook, A. F. Kramer, & E. McAuley, Physical activity and executive control: implications for increased cognitive health during older adulthood., *Research Quarterly for Exercise and Sport*, vol. 75, no. 2. Taylor & Francis Group (Informa), pp. 17685, 01-Jun-2004.
- [42] R. E. Dustman *et al.*, Age and fitness effects on EEG, ERPs, visual sensitivity, and cognition., *Neurobiology of Aging*, vol. 11, no. 3. Elsevier, pp. 193200, 01-May-1990.
- [43] J. Polich & M. T. Lardon, P300 and long-term physical exercise., *Clinical Neurophysiology*, vol. 103, no. 4. Elsevier, pp. 4938, 01-Oct-1997.
- [44] C. H. Hillman *et al.*, Effects of the FITKids randomized controlled trial on executive control and brain function., *Pediatrics*, vol. 134, no. 4. American Academy Of Pediatrics, pp. e1063-71, 01-Oct-2014.
- [45] F. Maureira Cid *et al.*, Efectos de una sesión de ejercicio físico sobre la actividad no lineal de las ondas cerebrales en estado basal (Effects of a physical exercise session on nonlinear activity of brainwaves at baseline), *Retos*, no. 38. Federación Española de Asociaciones de Docentes de Educación Física, pp. 180187, 15-Ene-2020.

- [46] M. T. Lardon & J. Polich, EEG changes from long-term physical exercise., *Biological Psychology*, vol. 44, no. 1. Elsevier, pp. 1930, 27-Sep-1996.
- [47] C. Babiloni *et al.*, Resting state cortical rhythms in athletes: a high-resolution EEG study., *Brain Research Bulletin*, vol. 81, no. 1. Elsevier, pp. 14956, 15-Ene-2010.
- [48] S. H. Boutcher & D. M. Landers, The effects of vigorous exercise on anxiety, heart rate, and alpha activity of runners and non runners., *Psychophysiology*, vol. 25, no. 6. Wiley, pp. 696702, 01-Nov-1988.
- [49] M. Fumoto *et al.*, Ventral prefrontal cortex and serotonergic system activation during pedaling exercise induces negative mood improvement and increased alpha band in EEG., *Behavioural Brain Research*, vol. 213, no. 1. Elsevier, pp. 19, 20-Abr-2010.
- [50] L. Hbner, B. Godde, & C. Voelcker-Rehage, Older adults reveal enhanced task-related beta power decreases during a force modulation task., *Behavioural Brain Research*, vol. 345. Elsevier, pp. 104113, 24-Feb-2018.
- [51] A. Kamp & J. Troost, EEG signs of cerebrovascular disorder, using physical exercise as a provocative method., *Clinical Neurophysiology*, vol. 45, no. 2. Elsevier, pp. 2958, 01-Aug-1978.
- [52] S. Ludyga, K. Hottenrott, & T. Gronwald, Four weeks of high cadence training alter brain cortical activity in cyclists., *Journal of Sports Sciences*, vol. 35, no. 14. Taylor & Francis Group (Informa), pp. 13771382, 22-Jun-2016.
- [53] C. D. Percio *et al.*, Movement-related desynchronization of alpha rhythms is lower in athletes than non-athletes: a high-resolution EEG study., *Clinical Neurophysiology*, vol. 121, no. 4. Elsevier, pp. 48291, 22-Ene-2010.
- [54] J. Barenberg, T. Berse, and S. Dutke, Executive functions in learning processes: Do they benefit from physical activity?, *Educational Research Review*, vol. 6, no. 3. Elsevier, pp. 208222, 01-Ene-2011.