

Ejercicio y envejecimiento cognitivo¹

Adriana Pietrelli² y Nidia Basso³

Resumen

La relación entre la actividad física y el sistema nervioso central (SNC) ha sido sujeto de extensas investigaciones en años recientes, como también el impacto positivo del ejercicio sobre la calidad de vida, especialmente para adultos mayores. Sin embargo, numerosos estudios sugieren que no todos los tipos de ejercicios producen los mayores beneficios para la salud cerebral. La magnitud y la calidad de la respuesta adaptativa del sistema nervioso al ejercicio son dosis y tiempo-dependientes. La actividad aeróbica ha mostrado prevenir, e inclusive, en algunos casos revertir las pérdidas en la función cognitiva asociadas con el envejecimiento y la inactividad física. Este tipo de actividad ha sido generalmente caracterizada como un ejercicio que requiere el uso continuo y rítmico de grandes sectores musculares por al menos 30 minutos, con una frecuencia de 3 o más veces por semana y una moderada intensidad que representa el 60-70% del máximo consumo de oxígeno. Este artículo trata de aportar conocimiento sobre los beneficios de la práctica regular de ejercicio a través de la vida, y puede contribuir a establecer mejores estrategias médicas para el diseño de terapias preventivas, no-farmacológicas, así como tratamientos más efectivos para aplicar a la rehabilitación física y neurocognitiva de personas ancianas.

¹ Nuestro agradecimiento al técnico en Bioterios Ricardo Orzuza y a la médica veterinaria Dra. Nora Paglia. También mencionamos especialmente a **ProdUCES** por su contribución con las filmaciones de los ensayos conductuales. Este trabajo fue realizado por el Departamento de Investigación UCES y en colaboración con el Instituto de Biología Celular y Neurociencias "Dr. E. De Robertis" (IBCN, UBA-CONICET). El financiamiento fue provisto por UCES y la Asociación de Fomento a la Investigación Científica (AFIC).

² Licenciada en Ciencias Biológicas por la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA. Profesora adjunta de la cátedra de "Fisiología General" de la Licenciatura en Biología de la Universidad CAECE (2004 y continúa). Actualmente se desempeña como investigadora en el Departamento de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud UCES. Doctorando de la UBA en el Instituto de Biología Celular y Neurociencias "Dr. E. De Robertis" del CONICET. Participante en Congresos nacionales y publicaciones científicas con referato. apietrelli@uces.edu.ar

³ Doctora en Farmacia y Bioquímica de la UBA. Investigadora principal del CONICET (1978-2011) Jubilada. Miembro honorario en el Instituto de Fisiopatología Cardiovascular del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la UBA y directora del Área de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud UCES. Visiting Professor at the Department of Physiology, University of Florida. Directora del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial de la SAC. Miembro fundador de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) y presidente honorario de varios congresos de la misma. Premio a la Trayectoria de la SAHA. Actualmente presidente de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias. nidiabasso@yahoo.com

Palabras clave: actividad física, sistema nervioso central, función cognitiva, envejecimiento.

Abstract

The relationship between physical activity and the central nervous system has been the subject of extensive research in recent years, as well as their positive effect on quality of life, especially for elderly people. However, numerous studies suggest that not all types of exercise produce the greatest benefits for brain health. The magnitude and quality of the adaptive response of the nervous system to exercise are dose and time-dependent. Aerobic activity has been shown to prevent, and even, in some cases, can reverse the losses in cognitive function associated with aging and physical inactivity. It has been generally characterized as one activity that requires continuous and rhythmic use of large muscle areas for at least 30 minutes with a frequency of 3 or more times per week, and moderate intensity (60-70% of maximum oxygen consumption). This report aims to provide knowledge on the benefits of the regular practice of exercise throughout life, and could contribute to establish better medical strategies for the design of preventive non-pharmacologic therapies and more effective treatments for physical and neurocognitive rehabilitation of older adults.

Keywords: physical activity, central nervous system, cognitive function, aging.

Resumo

A relação entre a atividade física e o sistema nervoso central tem sido assunto de extensas pesquisas em anos recentes, assim como também o impacto positivo do exercício na qualidade de vida, especialmente para adultos maiores. Não obstante, estudos numerosos sugerem que nem todos os tipos de exercícios produzem os maiores benefícios para a saúde cerebral. A magnitude e a qualidade da resposta adaptativa do sistema nervoso ao exercício são dose e tempo-dependentes. A atividade aeróbica demonstrou prevenir, e inclusive, em alguns casos reverter as perdas na função cognitiva associadas com o envelhecimento e a inatividade física. Este tipo de atividade tem sido caracterizado geralmente como um exercício que requer o uso contínuo e rítmico de grandes setores musculares pelo menos por 30 minutos, com uma frequência de três ou mais vezes por semana e uma intensidade moderada que representa 60-70% do consumo máximo do oxigênio. A intenção deste artigo é contribuir conhecimento sobre os benefícios da prática regular de exercício ao longo da vida, e pode contribuir para estabelecer melhores estratégias médicas para o desenho de terapias preventivas, não farmacológicas, assim como tratamentos mais eficazes para aplicar na reabilitação física e neurocognitiva de pessoas anciãs.

Palavras-chave: atividade física, sistema nervoso central, função cognitiva, envelhecimento.

1. Introducción

1.1. El ejercicio y la salud cognitiva

Existen numerosas evidencias experimentales en animales y en humanos que sugieren que el ejercicio tiene notables beneficios sobre el SNC y que podría tener un efecto neuroprotector sobre la declinación cognitiva secundaria al envejecimiento.

El concepto de “plasticidad” fue utilizado por primera vez en 1890 por William James, refiriéndose a la capacidad que tiene la conducta humana de sufrir cambios significativos producidos por la experiencia. Dicho concepto evolucionó posteriormente y actualmente incluye cambios estructurales en el cerebro a nivel molecular, celular y de sistemas que, en última instancia, constituyen el soporte de la plasticidad conductual [6, 7].

La relación entre el ejercicio y la cognición demanda una mirada multidisciplinaria que tenga en cuenta aspectos diversos como: la cognición misma, el envejecimiento, la actividad física, la estructura y función cerebral, los factores psicosociales, los modelos animales, estudios epidemiológicos humanos, etc., mirada que permita estudiar la evidencia existente y la que emerge cada día de distintos trabajos sobre esta temática [19].

La función cognitiva involucra numerosos dominios: memoria, lenguaje, función ejecutiva, planear y programar actividades, seleccionar y aplicar información relevante para la realización de una tarea, poner en juego, concurrentemente, tareas o habilidades múltiples, juicio crítico, atención y percepción. Estos componentes alcanzan su mayor expresión en la juventud y luego comienzan a disminuir gradualmente. Sin embargo, no todas las funciones lo hacen al mismo tiempo o con similar declinación [23]. Un concepto importante que emerge de estudios experimentales y humanos es que el efecto del envejecimiento sobre el sistema de la memoria llamada episódica, explícita o declarativa mediada por el hipocampo y relacionada con estructuras mediales del lóbulo temporal, es altamente variable entre individuos añosos. Precisamente la preservación de la integridad de este sistema es crítica para acceder al registro consciente de la experiencia, y no todos los adultos mayores la pierden inevitablemente. Los primeros estudios que trataron de explicar esta disminución sugirieron que se debía a la progresiva muerte neuronal a través de la vida. Sin embargo, gracias a metodologías más avanzadas como la estereología, se encontró que muchos individuos que presentaban severos déficits en la función hipocampal presentaban un número de neuronas semejante a aquellos sin deterioro cognitivo. Actualmente se asocia la declinación con alteraciones en el patrón de conectividad sináptica, es decir en circuitos neuronales que, a su vez, promueven cambios “corriente abajo” en la función celular [22].

El envejecimiento a nivel del SNC no es un proceso de deterioro generalizado e inespecífico como consecuencia de una declinación que avanza a lo largo de la vida, gradual y extensiva a todos los sistemas. Contrariamente, es un proceso relativamente selectivo y regionalmente específico, que afecta capacidades de procesamiento de la información a nivel de distintos sistemas neuronales. Por ejemplo, se sabe que las funciones ejecutivas mediadas por la corteza prefrontal son las que primero se deterioran y lo hacen precipitadamente [4]. Estos cambios preceden el deterioro de la memoria (esto ocurre en el 40% de individuos de 60 años o más), mientras que el deterioro en la velocidad psicomotora es más lento. De manera que estos cambios son multidimensionales. Las funciones cognitivas muestran gran heterogeneidad entre individuos con respecto a su capacidad máxima, tasa de pérdida y posibilidad de desarrollar demencia. Según sugieren algunos estudios, una manera de prevenir esta declinación sería generar una reserva funcional incrementando la máxima capacidad en la vida temprana. Para definirla podría conceptualizarse como la capacidad de “resiliencia”,

adaptación o tolerancia a la patología cerebral. Todavía no existe consenso en cómo medirla o definirla. Tampoco se conoce si sería un conjunto de procesos discretos o una construcción unitaria [8, 18].

Trataremos de definir el significado de una óptima salud cognitiva. Proponemos caracterizarla como: el desarrollo y la preservación de estructuras cognitivas multidimensionales que permiten mantener interacciones sociales, sentido del propósito de las acciones, capacidad de funcionar independientemente y de conservar una recuperación funcional.

Por consiguiente, el diseño de un programa de actividad física que aporte los mayores beneficios a nivel de la salud cerebral en el largo plazo debería poder promover los siguientes aspectos: 1) optimizar todo el funcionamiento cognitivo; 2) incrementar la reserva cognitiva; 3) bajar las tasas de declinación; 4) retrasar la aparición de umbrales clínicos; 5) mejorar o tratar los deterioros cognitivos leves; 6) mejorar la función en pacientes con demencia.

1.2. Modelos humanos y animales. Ventajas y limitaciones

La actividad física realizada a lo largo de la vida ha demostrado tener un efecto protector a largo plazo de la declinación cognitiva y demencia. Esta práctica desencadena cascadas moleculares y celulares que dan soporte y mantenimiento a la plasticidad cerebral [9]. Sin embargo, muchos de los datos obtenidos en humanos provienen de estudios altamente vulnerables al sesgo introducido por factores aleatorios que pueden modificar significativamente los resultados: el sexo, la edad, el nivel de instrucción formal, el nivel socioeconómico, etc. Evidentemente, una de las limitaciones relevantes de los estudios implementados en humanos es definir claramente una población en estudio que genere resultados reproducibles y fijar estrictamente los criterios de inclusión y la actividad física a desarrollar. Aun así, la mayoría de los trabajos destacan la asociación positiva entre la actividad física y la cognición.

Los modelos animales, en cambio, ofrecen una excepcional posibilidad de aproximación al conocimiento de mecanismos celulares, moleculares y genéticos que median el efecto del ejercicio sobre la cognición [12, 21]. Además, permiten intervenciones experimentales que no serían éticamente posibles con humanos y difícilmente sustentables en el tiempo como son los estudios longitudinales. En este sentido, el uso de roedores como modelo experimental aporta muchas ventajas: ciclos de vida relativamente cortos, que permiten un seguimiento temporal accesible y controlado; alto nivel reproductivo, que habilita estudiar cohortes sucesivas, y una muy buena respuesta a ensayos conductuales y protocolos de entrenamiento físico. Por ejemplo, el uso de roedores para la investigación gerontológica: una rata es considerada vieja cuando tiene 24-28 meses de edad y permitiría algún tipo de aproximación a un humano de 70-80 años [1, 11, 16].

Uno de los mayores problemas a resolver cuando se diseña un protocolo de ejercicio con animales es determinar claramente la dosificación óptima de ejercicio, la capacidad cognitiva a evaluar y la metodología adecuada a ese fin. Estas dos limitaciones aún no han sido totalmente superadas, sin embargo actualmente existen paradigmas de entrenamiento físico ampliamente estandarizados que se utilizan extensivamente

con buenos resultados, tales como: *treadmill-running*, *wheel-running* y natación [17]. Cada uno de ellos tienen sus ventajas y desventajas y será el investigador quien decidirá el método de entrenamiento a usar en función de: 1) duración del *training*: agudo vs. crónico; 2) modalidad y control: voluntario vs. forzado; 3) intensidad: autoseleccionada o manipulada; 4) duración del ejercicio; 5) aeróbico de duración o con intervalos; 6) con o sin pendiente, etc., dependiendo de cuál sea la elección, la respuesta de adaptación al esfuerzo será notablemente diferente.

El *treadmill-running* es un modelo forzado que puede generar cierto grado de estrés, pero permite la manipulación del estímulo en cuanto a su frecuencia, duración e intensidad imposible de lograr con el ejercicio voluntario en el *wheel-running*. La natación no es el medio de locomoción primario de un roedor o primate no humano, de modo que introduciría un sesgo por estrés, y no permitiría reproducir las características del proceso de entrenamiento, por ejemplo, en el caso de un entrenamiento aeróbico, el consumo de oxígeno en el agua es altamente variable, y depende, en el caso de los humanos, de la técnica de desplazamiento empleada.

Por otra parte, es importante distinguir entre respuestas agudas a un ejercicio transitorio y los efectos crónicos a largo plazo por actividad física repetitiva. Esto es particularmente importante para determinar el punto de corte en que deben sacrificarse los animales experimentales.

En la actualidad, son pocos los estudios a largo plazo en los cuales interactúen el ejercicio y la cognición así como los trabajos dedicados a determinar los efectos de la frecuencia, intensidad y duración del ejercicio sobre la respuesta cognitiva, teniendo en cuenta que esta es tiempo y dosis-dependiente [3,15]. La transferencia de estudios en animales al modelo humano resulta difícil, considerando que los sujetos varían la intensidad, frecuencia y duración de la actividad física a lo largo de su vida, lo cual obstaculiza el análisis de los efectos crónicos del ejercicio a largo plazo.

1.3. Tipo de actividad física que debería sugerirse. Ejercicios aeróbicos vs. anaeróbicos

Sin embargo, el concepto de ejercicio puede ser demasiado amplio y difuso a la hora de describir sus efectos específicos sobre órganos blanco y muy especialmente sobre el cerebro. Actividad física implica mover el cuerpo por acción de la musculatura esquelética, que resulta en una variación en las cantidades y tasas a las cuales se provee energía y que están positivamente asociadas con el rendimiento físico, dependiendo del tipo de estimulación, la intensidad, la regularidad y el tiempo de aplicación de dicha actividad. En cambio, el ejercicio es una forma específica de actividad física que está estructurada y se repite con el propósito de mejorar, mantener el nivel de aptitud física, la función o la salud. También, el concepto de entrenamiento no debe referirse exclusivamente a la búsqueda de alto rendimiento porque sería aplicable solamente a una población de elite. Más bien, refiere a un procedimiento repetitivo y sistematizado que permite alcanzar ciertos objetivos o mejorar el rendimiento de determinadas cualidades físicas [27].

Cuando se analizan los beneficios que aportan la actividad física y mental para prevenir o tratar la declinación o la aparición de problemas cognitivos se debe tener

en cuenta no solo el tipo de respuesta cognitiva que está siendo medida sino el tipo de actividad física que se implementa.

Las intervenciones físicas y mentales deseables deberían incrementar la reserva cognitiva y promover la salud cerebral tanto como retrasar o reducir el deterioro producido por el envejecimiento y la demencia. Sin embargo, en la bibliografía actualizada relativa a trabajos en modelos animales y humanos no hay evidencia concluyente con respecto al tipo de ejercicio capaz de generar efectos benéficos sobre el rendimiento cognitivo.

Los distintos trabajos consultados señalan que no cualquier ejercicio impacta positivamente en la estructura y función cerebral [5]. El ejercicio aeróbico ha demostrado que previene e inclusive, en algunos casos puede revertir las pérdidas en funciones cognitivas asociadas con la edad y el sedentarismo [2, 10]. Se lo ha caracterizado de modo general como aquel ejercicio que demanda el uso continuo y rítmico de grandes sectores musculares durante, al menos, 30 minutos, con una frecuencia de 3 o más veces por semana y a una intensidad submáxima que representa aproximadamente el 60-70% del máximo consumo de oxígeno [13, 20]. Algunos investigadores han sugerido que la actividad física moderada está asociada con la resiliencia cognitiva en adultos mayores [14].

Estudios longitudinales han demostrado un incremento en variables como: tiempo de reacción, velocidad de procesamiento de la información, especialmente la visual y espacial, memoria y control ejecutivo, en aquellos que han practicado actividad física, con alta incidencia de actividades aeróbicas, en relación con los sedentarios o con aquellos que han realizado programas anaeróbicos.

Trabajos recientes destacan particularmente los efectos benéficos del ejercicio moderado sobre la salud cerebral, tales como: estimular el crecimiento y la supervivencia neuronal, mejorar la resistencia celular a las injurias, promover la vascularización, estimular la neurogénesis en el hipocampo, amplificar el aprendizaje y contribuir al mantenimiento de la función cognitiva durante el envejecimiento [24, 25, 26].

Estos beneficios sobre la función cardiovascular, cerebral y metabólica asociados con el ejercicio aeróbico podrían tener efectos directos e indirectos sobre la capacidad de adaptación de los ancianos. También impacta sobre aspectos psicológicos relacionados con la percepción del entrenamiento, la autoestima, autoeficacia, sentido del control y estado de ánimo.

Es obvio que el ejercicio tiene como blanco a prácticamente todos los órganos y sistemas y que la diversidad de efectos que presenta está mediada por múltiples mecanismos que involucran respuestas funcionales altamente integradas. Es esencial el estudio de estos mecanismos para producir intervenciones más rápidas y eficaces en enfermedades neurológicas y metabólicas, y quizá sea decisivo a la hora de construir una verdadera guía para diseñar la actividad física a nivel individual o general, para todas las edades y condiciones físicas. Es indispensable tener en cuenta aspectos metodológicos específicos que incluyan rutinas de intensidad moderada a baja, sencillas, de fácil acceso y que generen adhesión, particularmente en adultos añosos que presentan las mayores limitaciones físicas.

El diseño de programas adecuados y las oportunidades para acceder a su práctica deben merecer una atención destacada en la medida en que sus efectos benéficos a largo plazo sean realmente considerables en una población mundial que tiende a envejecer, especialmente en los países desarrollados.

Existen muchos interrogantes aun en el conocimiento de los efectos del ejercicio sobre la salud cerebral. Los tipos y la intensidad de las actividades físicas y cognitivas reportadas han sido solo parcialmente caracterizadas. El concepto de reserva cognitiva y su forma de determinarla no ha sido claramente definido, como tampoco el tiempo y el curso de la actividad practicada a lo largo de la vida.

En conclusión, el ejercicio regular como hábito de conducta impacta positivamente sobre la salud cerebral. Este efecto es particularmente importante en adultos mayores. Debe ser considerada una intervención no farmacológica altamente deseable para prevenir el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento, la demencia y las enfermedades neurodegenerativas, así como colaborar con la rehabilitación neurocognitiva luego de procesos crónicos, injurias, etc. La promoción de programas masivos de actividad física también permitirá mejorar la calidad de vida a nivel de la salud pública y disminuirá el gasto social en el cuidado geriátrico.

2. Modelo experimental

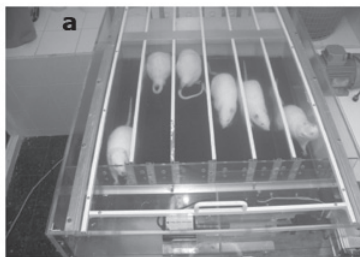
Se diseñó con el propósito de: 1) estudiar los efectos del ejercicio aeróbico sobre parámetros cognitivos y conductuales; 2) la posible dependencia de dichos parámetros de su tiempo de aplicación, y 3) evaluar si el ejercicio moderado tiene un posible efecto neuroprotector en el largo plazo. Se realizaron experimentos conductuales con ratas Wistar macho de distintas edades. Los animales fueron entrenados en un *treadmill* motorizado (Figura 1a), siguiendo una rutina aeróbica de intensidad moderada que simuló un programa de entrenamiento regular practicado por humanos desde el inicio de la adolescencia hasta su vejez, sin fines competitivos o de alto rendimiento, y suponiendo similares adaptaciones cardiovasculares al esfuerzo. Las edades que se eligieron, 8 y 18 meses, representan, aproximadamente, a un adulto joven de 30 años, y a un adulto mayor de 70 años, respectivamente.

2.1. Materiales y métodos

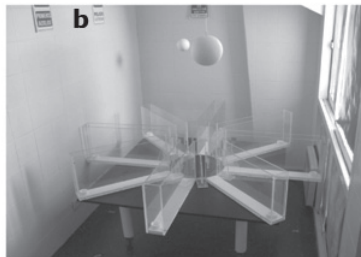
Ratas Wistar macho (150-200g; n=120) fueron alojadas en condiciones estandarizadas. La población se dividió en dos grupos: 1) corredores, y 2) sedentarios. Los controles cumplieron la misma rutina que los entrenados, pero no corrieron. En los tiempos mencionados se realizaron 6 experimentos conductuales en distintos grupos de ratas. Luego se sacrificaron los animales y se realizaron estudios histo-morfométricos en zonas relacionadas con la memoria y aprendizaje como la corteza tóporoparietal, el hipocampo y el estriado.

La evaluación cognitiva se realizó utilizando: 1) laberinto radial de ocho brazos: las variables que se midieron estuvieron relacionadas con la adquisición y consolidación de la memoria, el nivel de aprendizaje y la reactividad emocional (Figura 1b); 2) *open field*: se evaluaron variables relacionadas con la actividad motora y exploratoria, y la reactividad emocional (Figura 1c); 3) laberinto elevado en cruz (*plus maze*), se evaluó la reactividad emocional (Figura 1d).

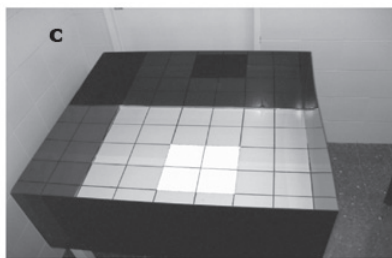
Figura 1. Modelos utilizados para la realización del protocolo de entrenamiento aeróbico y *tests* conductuales de *screening*



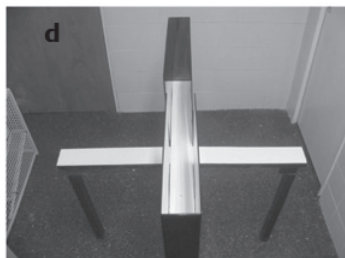
(a) *Treadmill-running*



(b) Laberinto radial de ocho brazos



(c) *Open field*



(d) Laberinto elevado en cruz (*plus maze*)

2.2. Resultados

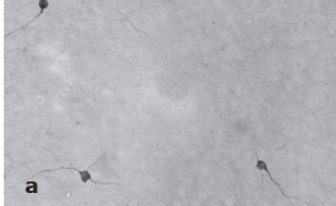
Los resultados en el laberinto radial mostraron que las ratas entrenadas, aprendieron más rápido, fueron más exitosas, cometieron menos errores y, en general, alcanzaron una capacidad cognitiva significativamente superior que los controles, tanto a los 8 meses como a los 18 meses, indicando que el ejercicio aeróbico tiene un impacto positivo en estas variables en el largo plazo.

En el *open field*, las ratas entrenadas mostraron mayor actividad exploratoria y motora y significativamente menos reactividad emocional que los controles, sugiriendo un efecto ansiolítico del ejercicio en estos animales. La misma tendencia se observó en el laberinto elevado en cruz

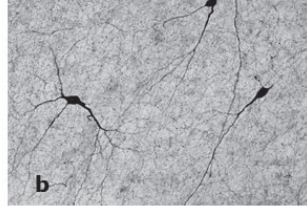
Con respecto al estudio morfométrico de áreas relacionadas con la memoria (ejecutiva, declarativa y procedural) y el aprendizaje (Figura 2), se detectó un significativo aumento en el área neuronal y las arborizaciones dendríticas de las neuronas corticales de las ratas corredoras (Figura 2b) vs. controles (Figura 2a). El análisis de hipocampus muestra mayor cantidad de neuronas y vascularización en el área CA1 en el grupo entrenado (Figura 2d) vs. el control (Figura 2c). En el estriado no se detectaron diferencias significativas ni en el número de neuronas ni en su morfología, como se puede observar en los controles (Figura 2e) vs. entrenadas (Figura 2f).

Figura 2. Efectos del ejercicio moderado sobre la estructura y morfología de neuronas nitrérgicas de áreas relacionadas con la memoria y el aprendizaje

(a-b) Neuronas corticales pertenecientes a las capas III y V de la corteza témporo-parietal.

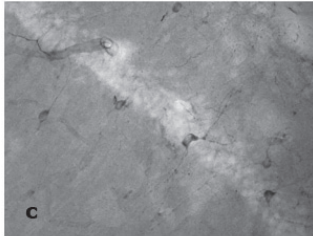


(a) Sedentarios

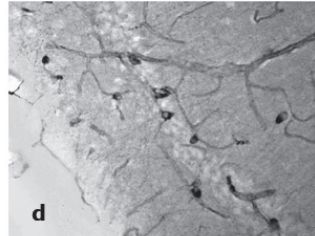


(b) Corredores

(c-d) Neuronas del  rea CA1 del hipocampo.

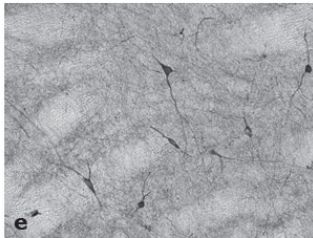


(c) Sedentarios

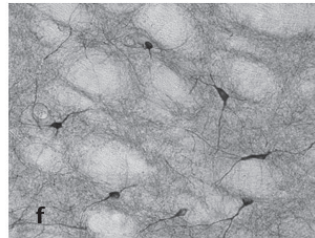


(d) Corredores

(e-f) Neuronas del estriado dorso-medial, matriz estriatal.



(e) Sedentarios



(f) Corredores

Paneles a-f: magnificación 200X. Escala: 100  m.

3. Conclusión

El ejercicio mostró un efecto neuroprotector en el largo plazo que está asociado con una mejor respuesta cognitiva y correlaciona con cambios estructurales de áreas relacionadas con la memoria y aprendizaje. También tiene un impacto positivo en la reactividad emocional que colabora con la adquisición y consolidación de la memoria y aprendizaje.

Bibliografía

1. Albeck, D.S.; Sano, K.; Prewitt G.E. and Dalton, L., "Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in the aged rat", *Behav Brain Res*, N° 168, 2006, 345-348.
2. Baker, L.D.; Frank, L.L.; Foster-Schubert, K.; Green, P.S.; Wilkinson, Ch.W.; McTiernan, A.; Plymate, S.R.; Fishel, M.A.; Watson, G.S.; Cholerton, B.A.; Duncan, G.E.; Mehta, P.D. and Craft, S., "Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: A Controlled Trial", *Arch Neurol*, N° 67, 2010, 71-79.
3. Berchtold, N.C.; Castello, N. and Cotman, C.W., "Exercise and time-dependent benefits to learning and memory", *Neuroscience*, N° 167, 2010, 588-597.
4. Bimonte, H.A.; Nelson, M.E. and Granholm, A.C., "Age-related deficits as working memory load increases: relationships with growth factors", *Neurobiol Aging*, N° 24, 2003, 37-48.
5. Boveris, A. and Navarro, A., "Systemic and mitochondrial adaptive responses to moderate exercise in rodents", *Free Radical Biology & Medicine*, N° 224, 2008, 229-44.
6. Cotman, C.W. and Berchtold, N.C., "Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity", *Trends Neurosci*, N° 25, 2002, 295-301.
7. Cotman, C.W. and Engesser-Cesar, C., "Exercise enhances and protects brain function", *Exerc. Sport Sci. Rev.*, N° 75, 2002, 79-30.
8. Dik, M.; Deeg, D.J.; Visser, M.; Jonker, C., "Early life physical activity and cognition at old age", *J Clin Exp Neuropsychol.*, N° 25, 2003, 643-653.
9. Dishman, R.K.; Berthoud, H.R.; Booth, F.W.; Cotman, C.W.; Edgerton, V.R.; Fleshner, M.R.; Gandevia, S.C.; Gomez-Pinilla, F.; Greenwood, B.N.; Hillman, C.H.; Kramer, A.F.; Levin, B.E.; Moran, T.H.; Russo-Neustadt, A.A.; Salamone, J.D.; Van Hoomissen, J.D.; Wade, C.E.; York, D.A. and Zigmond, M.J., "Neurobiology of exercise", *Obesity*, N° 14, 2006, 345-356.
10. Erickson, K.I. and Kramer, A.F., "Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults", *Br. J. Sports. Med.*, N° 43, 2009, 22-24.
11. Fabel, K. and Kempermann, G., "Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain", *Neuromolecular Med.*, N° 10, 2008, 59-66.
12. Grace, L.; Heschem, S.; Kellaway, L.A.; Bugarith, K. and Russell, V., "Effect of exercise on learning and memory in a rat model of developmental stress", *Metab Brain Dis.*, N° 4, 2009, 643-657.

13. Haskell, W.; Lee, I.M.; Pate, R.; Powell, K.; Blair, S.; Franklin, B.; Macera, C.; Heath, G.; Thompson, P. and Bauman, A., "Physical Activity and Public Health Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association", *Med Sci Sports Exerc*, N° 39, 2007, 1423-1434.
14. Keita, K.; Yoichi, H.; Tomoaki, S.; Tatsuhisa, Y.; Kiyoji, T. and Yoshiaki, N., "Acute Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Function in Older Adults", *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, N° 64B, 2009, 356-363.
15. Kim, Y.P.; Kim, H.B.; Jang, M.H.; Lim, B.V.; Kim, Y.J.; Kim, H.; Kim, S.S.; Kim, E.H. and Kim, C.J., "Magnitude and time-dependence of the effect of the treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats", *Int J Sports Med.*, N° 114, 2003, 117-24.
16. Kramer, A.F.; Erickson, K.I. and Colcombe S.J., "Exercise, cognition, and the aging brain", *J Appl Physiol.*, N° 4, 2006, 1237-1242.
17. Leasure, J.L. and Jones, M., "Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behaviour", *Neuroscience*, N° 3, 2008, 456-465.
18. Lytle, M.E.; Vanderbilt, J.; Pandav, R.S.; Dodge, H.H. and Ganguli, M., "Exercise level and cognitive decline. The MOVIES Project", *Alzheimer Dis Assoc Disord*, N° 18, 2004, 57-64.
19. Markham, J. and Greenough, W., "Experience-driven brain plasticity: beyond the sinapse", *Neuron Glia Biol.*, N° 1, 2004, 351-363.
20. Nelson, M.; Rejeski, J.; Blair, S.; Duncan, P.; Judge, J.; King, A.; Macera, C. and Castaneda-Sceppa, C., "Physical Activity and Public Health in Older Adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association", *Med Sci Sports Exerc.*, N° 39, 2007, 1435-1445.
21. Rhyu, I.J.; Bytheway, J.A.; Kohler, S.J.; Lange, H.; Lee, K.J.; Boklewski, J.; McCormick, K.; Williams, N.I.; Stanton, G.B.; Greenough, W.T. and Cameron, J.L., "Effects of aerobic exercise training on cognitive function and cortical vascularity in monkeys", *Neuroscience*, N° 167, 2010, 1239-1248.
22. Squire, L.; Bloom, F.; Mc. Connell, S.; Roberts, J.; Spitzer, N. and Zigmond, M. *Fundamental Neuroscience*, USA, Elsevier, 2nd. ed., 2003.
23. Studenski, S.; Carlson, M.C.; Fillit, H.; Greenough, W.T.; Kramer, A. and Rebok, G.W., "From bedside to bench: can mental and physical activity promote cognitive vitality in late life?", *Sci. Aging Knowl. Environ*, N° 10, 2006, 21-26.

24. Van Praag, H.; Schubert, T.; Zhao, Ch. and Gage, F.H., "Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice", *The Journal of Neuroscience*, N° 25, 2005, 8680-8685.
25. Van Praag, H., "Exercise and the brain: something to chew on", *Trends Neurosci.*, N° 32, 2009, 283-290.
26. Van Praag, H., "Neurogenesis and exercise: past and future directions", *Neuromol. Med.*, N° 10, 2008, 128-140.
27. Wilmore, J. y Costill, D., *Fisiología del esfuerzo y del deporte*, Barcelona, Paidotribo, 5ª ed., 2004.

Artículo recibido: 24/02/2011

Aceptado para su publicación: 01/06/2011