

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Evidencia proveniente de estudios en modelos animales acerca de los efectos del ejercicio y el enriquecimiento ambiental sobre la neurogénesis en el adulto

Bryan Montero-Herrera

Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, Costa Rica

## Resumen

Referirse a neurogénesis hace parecer que sea un tema muy reciente en el campo de la ciencia, pero la realidad es que se está investigando aproximadamente desde 1962, año en el que apareció el primer experimento que usaba modelos animales para medir el incremento en la cantidad de neuronas en ciertas zonas del cerebro. Desde ese momento se han desarrollado muchas investigaciones que buscan descubrir cómo se lleva a cabo este proceso y qué factores lo modulan. Esta revisión se enfoca en el ejercicio (aeróbico y/o contra resistencia) y el enriquecimiento ambiental (EA) como dos de las condiciones principales que se han asociado con la neurogénesis en el adulto. Los resultados de los artículos demuestran que tanto el ejercicio como el EA promueven la formación de nuevas neuronas, aunque el ejercicio produce mayores efectos.

**Palabras clave:** Ejercicio aeróbico. Ejercicio contra resistencia. Ambiente enriquecido. Neurogénesis. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

## ***Evidence coming from animal model studies about exercise effects and environmental enrichment on adults neurogenesis***

## Abstract

Referring to neurogenesis seems to be a very recent issue in the field of science, but the reality is that it has been investigated since the year 1962, when appeared the first experiment using animal models to measure the increase of neurons amount in certain areas of the brain. Since that time, many researches have been developed that seek to discover how this process is carried out and what factors modulate it. This review focuses on exercise and environmental enrichment as two of the main associated conditions that have been associated with neurogenesis. This review focuses on exercise (aerobic and/or resistance) and environmental enrichment as two of the main conditions that have been associated with neurogenesis in adults. The results of the articles show that both exercise and environmental enrichment promote the formation of new neurons, however, exercise produces greater effects.

**Key words:** Aerobic exercise. Resistance training. Enriched environment. Neurogenesis. Brain derived neurotrophic factor (BDNF).

### Correspondencia:

Bryan Montero-Herrera

E-mails: bryan\_mh2005@hotmail.com

1665-5044/© 2018. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 18-10-2017

Fecha de aceptación: 12-10-2018

DOI: 10.24875/RMN.M18000016

Disponible en internet: 03-01-2019

Rev Mex Neuroci. 2018;19(6):53-69

[www.revMexneurociencia.com](http://www.revMexneurociencia.com)

## Introducción

Hasta la fecha se han realizado numerosas investigaciones que evidencian los beneficios de la práctica de ejercicio (EJF) o actividad física regular en la salud física, fisiológica y psicológica-mental de las personas<sup>1-5</sup>. Estos estudios se han desarrollado con poblaciones que padecen o han padecido alguna enfermedad, así como también en personas sanas, y en ambos casos los resultados obtenidos han sido positivos. Por mencionar algunos: mejora la resistencia, la fuerza, el autoconcepto físico, la motivación y la presión arterial, entre otros<sup>1,2</sup>.

Debido a todos los cambios que se producen en el cuerpo durante y después de la realización del EJF, los investigadores consideran al EJF como la «polipíldora», es decir, un proceso que se encarga de liberar una gran cantidad de sustancias, como interleucina (IL) 6 (IL-6), IL-3, IL-4, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), entre otras, que se activan por medio del EJF y que van a actuar en diferentes zonas del organismo y a provocar una cascada de reacciones en diversos sistemas y órganos<sup>6</sup>.

De las proteínas mencionadas anteriormente, se van a considerar principalmente dos, que actúan a nivel del cerebro favoreciendo el proceso conocido como neurogénesis. Éstas son el BDNF y el IGF-1.

En esta revisión se define neurogénesis como la formación de nuevas neuronas en el sistema nervioso central a partir de una célula madre<sup>7</sup>. Estas nuevas neuronas cuentan con más ramificaciones dendríticas y cierta densidad de las espinas dendríticas, lo que aumenta la probabilidad de que ocurran sinapsis (proceso por el cual las neuronas se comunican unas con otras) entre ellas y las neuronas ya formadas. Se distinguen dos tipos de neurogénesis: una que se lleva a cabo en la etapa prenatal y posnatal (antes de ingresar en la etapa adulta), la cual se conoce desde hace mucho tiempo, y otra que ocurre en la etapa adulta. El descubrimiento de este segundo tipo rompió un paradigma muy antiguo, pues antes se pensaba que en el adulto no podían formarse ni desarrollarse nuevas células nerviosas<sup>8,9</sup>. El presente artículo se centrará en este tipo de neurogénesis.

Existen diferentes condiciones que se han asociado con un incremento en la neurogénesis en el adulto, entre las que destacan el EJF y el EA. Este último se refiere a una condición en la que se estimulan los sentidos de los sujetos (sean animales o personas)

incluyendo en un ambiente particular componentes de interacción social (varios individuos en un mismo lugar) y/o componentes sensoriales de diferentes modalidades (visuales, táctiles, olfatorios o propioceptivos)<sup>10-12</sup>. Otra particularidad de los EA es que los elementos sensoriales se van cambiando constantemente, con el objetivo de estimular los diferentes sentidos de los participantes (personas o animales) para que no se habitúen a una sola condición<sup>13,14</sup>.

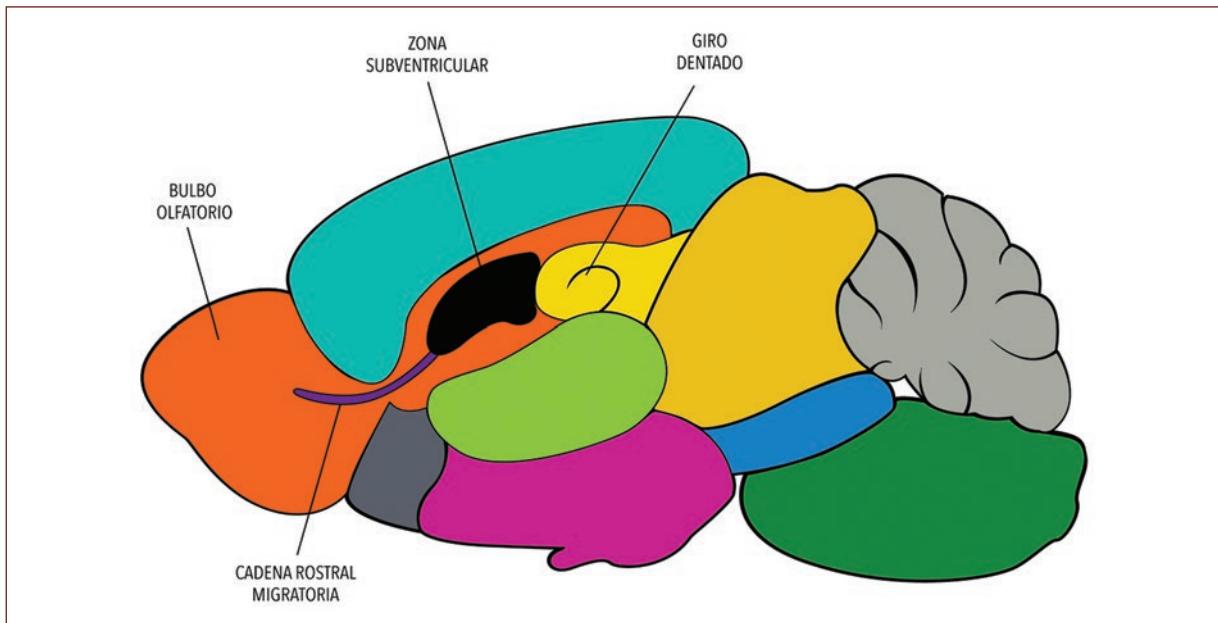
## Definición y formación de la neurogénesis

A día de hoy se sabe que la neurogénesis se presenta en las diferentes etapas del desarrollo del ser humano (prenatal, nacimiento, niñez, adolescencia, adultos y adultos mayores); no obstante, algunos autores aclaran que los investigadores tenían la idea de que la neurogénesis se iniciaba en la etapa prenatal y continuaba aproximadamente hasta la adolescencia<sup>8,9</sup>. Pero con la aparición de diversos estudios se logró aportar evidencia para probar que la neurogénesis también se desarrolla en personas adultas e incluso en personas adultas mayores<sup>15,16</sup>.

Es importante distinguir los términos de neurogénesis y neuroplasticidad, ya que en ocasiones son considerados como dos procesos similares, pero en realidad no lo son. Por un lado, la neurogénesis en el adulto es la formación de nuevas neuronas en esa etapa del desarrollo y se da específicamente en dos zonas del cerebro: el giro dentado y el bulbo olfatorio<sup>17</sup>. Por el otro lado, la neuroplasticidad es la capacidad del cerebro para modificar sus conexiones sinápticas como respuesta a los cambios a los que se ve sometido el individuo<sup>18</sup>. Algunas de las modificaciones son: aumento en el número de sinapsis y células gliales, e incremento en las prolongaciones de las espinas dendríticas<sup>19</sup>.

En el adulto, la formación de nuevas neuronas puede darse en dos zonas del cerebro (bulbo olfatorio y giro dentado del hipocampo) en las que ocurren la división celular, la migración y la diferenciación<sup>20,21</sup>. La neurogénesis comienza con la activación de las células madre; si éstas se alojan en el bulbo olfatorio, la neurogénesis se produce en la zona subventricular (ZSV), y si corresponden a las del giro dentado, se produce en la zona subgranular (ZSG)<sup>22</sup>.

Las células madre en su proceso de división pueden convertirse en neuronas o en neuroglía. Estas células migran (Fig. 1) hacia la ZSV o ZSG y de ahí se desplazan hacia el giro dentado o el bulbo olfatorio en una fase conocida como «cadena rostral migratoria»<sup>23</sup>. Una vez alojadas en las zonas correspondientes, las células que



**Figura 1.** Zonas cerebrales en las que ocurre el proceso de neurogénesis presentes en ratas. Vista sagital de un cerebro de rata adulta donde se detallan las dos regiones en las cuales se conoce que la neurogénesis se lleva a cabo en la etapa adulta: el giro dentado en la formación hipocampal y la ZSV del bulbo olfatorio (Imagen original de Montero Herrera B y Cambronero E, 2017).

lograron formarse como neuronas (etapa de diferenciación) tardarán entre cuatro y siete semanas para establecer sinapsis con las neuronas que ya se encontraban en esa región cerebral (etapa de sinaptogénesis), completando con esto el proceso de neurogénesis<sup>23</sup>.

### **Historia de la neurogénesis**

La neurogénesis es uno de esos casos en los cuales se rompió un mito en la sociedad y un paradigma de las neurociencias, pues se pensaba que el nacimiento de neuronas en el cerebro del adulto era algo imposible. Los primeros estudios elaborados en el área de la neurogénesis se atribuyen a Altman, quien en 1962 y posteriormente en 1965 (junto con G. Das) logró probar por vez primera el surgimiento de nuevas neuronas en el bulbo olfatorio y el giro dentado del hipocampo de ratas adultas<sup>24,25</sup>.

El primer artículo en sugerir que este proceso también se presentaba en el cerebro de las personas adultas fue llevado a cabo por Eriksson, et al. en 1998 en pacientes con cáncer<sup>16</sup> que recibieron inyecciones de bromodesoxiuridina (BrdU). Este método permite estudiar la fase en la cual las células se están replicando y donde nuevas copias de ADN están siendo formadas<sup>26</sup>. Los autores observaron que con estas

inyecciones había nuevas neuronas en la zona del giro dentado. Cabe resaltar que el objetivo inicial con la BrdU era cuantificar las células tumorales, pero terminaron descubriendo la neurogénesis en el adulto<sup>16</sup>.

Tras este descubrimiento, algunos investigadores plantearon la hipótesis de si habría alguna modificación en la cantidad de neuronas producidas dependiendo de la actividad que hicieran las ratas<sup>27</sup>. Así pues, colocaron a animales en cuatro condiciones diferentes (nadar, correr, EA y control) con el fin de estudiar los posibles cambios en el cerebro. Y demostraron que el número de neuronas producidas al correr o con EA es mayor ( $p < 0.05$ ) que nadando; por su parte, la condición control no mostró cambios notorios. Este estudio fue pionero y motivó nuevas líneas de investigación en materia de la neurogénesis, principalmente relacionadas con el EJF y el EA<sup>28-30</sup>.

### **Principales factores promotores: ejercicio y enriquecimiento ambiental**

Como se mencionó previamente, el EJF y el EA generan cambios a nivel cerebral que favorecen la neurogénesis. A continuación, se exponen las dos condiciones (EJF y EA) por separado para analizar los efectos que conllevan cada una de ellas y luego se comentarán artículos en los

que se combinan ambas condiciones. Surge, por lo tanto, la pregunta de si bajo esas condiciones se producirá más o menos neurogénesis.

## Ejercicio

En diferentes estudios<sup>30,31</sup> se ha demostrado que el EJF tiene una activación cortical y cerebral más alta en comparación con el EA, lo cual se traduce en un incremento del volumen sanguíneo y el flujo cerebral<sup>32</sup>, así como también en un incremento en la angiogénesis y la sinaptogénesis<sup>33</sup>, un mayor aporte de glucosa<sup>34</sup> y un aumento de proteínas como BDNF e IGF-1 en sangre<sup>35-37</sup>.

En 2011, un grupo de científicos sometieron unas ratas Wistar de dos meses a diferentes condiciones y establecieron cuatro grupos: el primero fue el de ratas sedentarias que no se ejercitaron y los otros tres grupos se ejercitaron en una banda sin fin bajo diferentes programas, pero todos durante 40 min/día a 10 millas/h (0.6 km/h). El segundo grupo (el primero de las ratas ejercitadas) siguió el programa durante tres días, el tercero por siete días y el último durante 15 días<sup>38</sup>.

Al finalizar, todos los grupos de animales ejercitados presentaron niveles mayores de BDNF en el hipocampo, en comparación con los animales sedentarios. Entre los grupos ejercitados, el que trabajó por 15 días mostró los niveles más altos para este factor, aunque también hay estudios en los que se alcanzaron incrementos en el BDNF en ratas que corrieron por tres y siete días<sup>28</sup>.

En otro estudio se aplicaron tres experimentos al mismo tiempo con el fin de medir la neurogénesis como respuesta a diferentes condiciones: el primer experimento consistía en comparar un grupo de ratas sedentarias, otras que corrían cada cierto tiempo, un tercer grupo que tenía a disposición la banda para correr cuando quisieran (lo hacían voluntariamente) y las últimas pertenecían al grupo HIIT (*High intensity interval training*), las cuales realizaban 5 min de EJF al 50-60% y 3 min al 85-90%; para mantener dicha intensidad tenían un sistema (rejilla electrificada) para que en caso de que la bajaran volvieran a aumentarla. En total estuvieron en estudio durante siete semanas<sup>29</sup>.

Los autores encontraron que la neurogénesis fue mayor en los grupos que practicaron EJF aeróbico (siendo más alta en aquellas ratas que corrieron más distancia en la banda), en comparación con todos los demás grupos: los sedentarios, los HIIT y los que llevaron a cabo EJF contra resistencia<sup>29</sup>. Estos datos concuerdan con los de otros autores, que también encuentran efectos a favor del EJF aeróbico<sup>39,40</sup>.

Respecto al EJF contra resistencia, algunos investigaciones han hallado incrementos de la proteína IGF-1 tanto en sangre como a nivel del hipocampo (la cual es una de las promotoras de la neurogénesis). En este estudio las ratas trabajaron siete semanas, un total de cinco veces por semana, de ahí que los resultados fueran diferentes<sup>39,41</sup>. Cabe destacar que el EJF aeróbico incrementa más el BDNF y el EJF contra resistencia el IGF-1<sup>42-44</sup>.

## Enriquecimiento ambiental

La mayoría de las investigaciones sobre EA se han realizado exponiendo a los animales a dos tipos de enriquecimiento: el primero es de tipo físico, en el que se incluyen elementos como juguetes, túneles o ruedas para hacer EJF en cada una de las jaulas, y el segundo es enriquecimiento social, en el que se favorece la interacción entre animales alojándolos juntos en una jaula<sup>45,46</sup>.

Es normal ver dentro de los estudios de EA la colocación de ruedas para hacer EJF; no obstante, ya anteriormente se comentó acerca de los beneficios del EJF en los procesos de la neurogénesis, de ahí que en este apartado sea importante exponer trabajos en los que la variable EJF no esté presente; sin embargo, en caso de que hubiera EJF, éste debe realizarse en una caja aparte de las otras condiciones de EA (sensorial o social), con el fin de posibilitar tener un mejor panorama sobre los beneficios que brinda el EA por sí sólo, y no combinándolo con el EJF.

Para llevar a cabo esta investigación se utilizaron dos grupos de ratones: un grupo fue mantenido en condiciones estándar (26 x 42 x 18 cm) y en el otro se mantenían de cinco a seis ratones en una caja grande (44 x 62 x 28 cm) con tubos de comida, rueda, túneles, escaleras y refugios. Además, cada uno de estos elementos se cambiaba de posición diariamente y se sustituían por otros cada semana. El estudio mostró un aumento de aproximadamente el doble en el número de neuronas (medido con BrdU) y un incremento en los niveles de BDNF en el giro dentado en el grupo de cinco a seis ratones en la caja grande, con respecto a los animales que fueron alojados en condiciones estándar<sup>47</sup>.

En otro artículo, pero utilizando únicamente ratones hembra de tres meses de edad, los investigadores formaron tres grupos: el primero era de control, el segundo realizó EJF en una rueda y el tercero estaba en un EA (túneles, juguetes y materiales de nido). A los 13 días de haber comenzado el experimento, seis ratones de cada condición fueron escogidos para

estudiar los cambios neuronales (usando BrdU) en el bulbo olfatorio y el hipocampo. Posteriormente, los resultados fueron comparados con los de otros ocho ratones que permanecieron en sus cajas por 43 días más (ya que éste es un tiempo suficiente para que las nuevas células migren hacia una determinada zona y logren diferenciarse), y así poder establecer cuántas neuronas nuevas se habían formado en ese tiempo<sup>48</sup>.

En las conclusiones del experimento anterior se hace énfasis en que situaciones de EA también son beneficiosas para el incremento en el número de neuronas. Estos cambios suceden tanto en el bulbo olfatorio como en el hipocampo, siendo el hipocampo el área cerebral que más neurogénesis presenta cuando se compara con el bulbo olfatorio<sup>48</sup>.

Más recientemente, en otro estudio se agruparon ratones Swiss macho con edades comprendidas entre 25 y 30 días u 8-12 semanas en cuatro condiciones diferentes: cinco ratones en una caja con condición estándar, un único ratón en una caja estándar, cinco ratones en una caja con EA (refugio de plástico, dos rollos de cartón, tres juguetes y cintas con texturas distintas) y el último grupo era un único ratón en un EA igual al anterior. Los resultados muestran que las condiciones en las que se presentaban algún tipo de EA los valores de neurogénesis en el giro dentado y el bulbo olfatorio eran mayores. De igual forma, cuando se analizan los dos grupos sin ningún tipo de EA, se observa que existe formación de nuevas neuronas en la caja que contenía varios ratones, mientras que en la del ratón solo esto no sucedió<sup>46</sup>.

Este estudio subraya la también importancia de la interacción social para favorecer el proceso de neurogénesis, pero resulta preciso resaltar que los resultados alcanzados en el número de neuronas que nacen son mayores cuando se combina la interacción social con un EA, que si solamente se presenta el factor social como variable. Aunadas a las comentadas en este apartado hay otras investigaciones que llegan a conclusiones similares<sup>49,50</sup>.

### **Ejercicio y enriquecimiento ambiental**

Con el objetivo de estudiar los efectos del EJF y el EA independientemente e interactuando entre ellos, se realizó un estudio en dos partes. Para la primera se utilizaron un total de 40 ratones hembra distribuidas en cuatro grupos: control, EJF (dentro de una misma jaula había 10 ruedas para que corrieran, una para cada ratón), EA (túneles, iglús, bolas, trozos de madera y cabañas para escalar) y EA más EJF (se incluían los

elementos que se mencionaron anteriormente para la condición de EA y EJF). En los primeros 12 días los animales recibieron inyecciones de BrdU, y el día 13 se tomaron cinco ratones de cada grupo para analizar los cambios a nivel neuronal; los restantes permanecieron hasta el final del estudio (día 43)<sup>51</sup>.

En el caso del segundo experimento se utilizó una muestra de 48 ratones hembra divididas en los mismos grupos utilizados en el primer experimento (control, EJF, EA y EA con EJF) y además se aplicó una prueba de campo abierto (el día 30) durante 20 min con el objetivo de medir su desplazamiento. Este experimento se prolongó también durante 43 días.

Los resultados en ambos experimentos demostraron que los niveles de BDNF y la cantidad de neuronas que se obtienen en las condiciones en las que se realiza EJF corriendo en la rueda son significativamente más elevados que en la condición control y en la condición en la que los animales eran expuestos únicamente al EA. A partir de los datos obtenidos, los autores sugieren que tanto el EJF como el EA permiten el incremento en el número de neuronas<sup>51-53</sup>.

En un experimento similar al anterior se analizan 32 ratones en diferentes situaciones: ocho ratones en una condición control, ocho ratones en un EA (lecho, juguetes, bebidas dulces y golosinas de comidas), ocho ratones que hacían EJF voluntariamente en una rueda y los últimos ocho tenían una combinación de EA con ruedas para correr. En cada uno de estos ambientes los ratones estuvieron 32 días, en los cuales los primeros 10 días les administraron inyecciones con BrdU para identificar los cambios en el número de neuronas nuevas en el hipocampo<sup>54</sup>.

Se observó un incremento significativo en el número de neuronas en los animales que se encontraban en las dos condiciones que involucraban correr (EJF voluntario en una rueda y la combinación de EA con ruedas). La cantidad de nuevas neuronas que nacen por el EJF es mayor en términos de porcentaje en comparación con lo que aportan los EA: en el caso del EJF es de aproximadamente un 20% y en el EA de un 12%. Otros autores señalan que tanto el EJF como el EA se complementan de varias formas por la activación de diferentes proteínas, como BDNF, IGF-1, VEGF, factor neurotrófico derivado de la glía) y factor de crecimiento neural (NGF), entre otras<sup>55-57</sup>.

Al inicio de este apartado se planteaba la pregunta de si al combinar el EJF con ambientes enriquecidos la neurogénesis sería mayor o menor. Con base en los aspectos comentados previamente, se puede notar que ambos métodos favorecen un aumento en la cantidad

de células que se dividen a partir de las células ya existentes, aunque el EJF lo hace en mayor proporción que el EA.

Algunos investigadores<sup>58</sup> proponen que el EA permite mantener con vida las nuevas células neuronales que nacen gracias a sus procesos de plasticidad sináptica, que incluye mejora de la arborización neuronal e incremento en el número de dendritas, mientras que el EJF se encarga de los procesos de proliferación celular, supervivencia celular y neurogénesis<sup>59,60</sup>. Para ver con más detalle algunos de los artículos que se mencionan dentro de este estudio, se puede consultar la **tabla 1**, en la cual se incluye información sobre autores, población, tipo de estudio, variable evaluada, tratamiento y conclusiones.

Aunque el número de trabajos realizados en seres humanos es reducido, los citados en este trabajo rescatan ciertos datos de interés<sup>41-44</sup>, por lo que resulta necesario analizar con cautela los resultados que se han ido obteniendo. Por ejemplo, aunque el EJF es la única variable que logró encontrarse aplicada en estudios llevados a cabo en personas, los efectos que se obtienen por medio de éste indican que hay cambios a nivel de proteínas importantes, como el BDNF y el IGF-1, que como se ha visto a lo largo del trabajo tienen un papel de suma importancia en la creación de nuevas neuronas en el cerebro adulto. Las mediciones de estas proteínas son a nivel periférico, pero se considera que si alguna de éstas se encuentra aumentada en esta parte del organismo, también lo estará a nivel central (cerebro), aunque la única forma de identificar la formación de nuevas células a nivel cerebral es aplicando estudios con metodologías que incluyan resonancia magnética funcional o tomografía por emisión de positrones.

Pero ¿qué ha pasado con la variable del EA? No hemos podido encontrar investigaciones que evalúan los efectos del EA en personas, pues éste sólo ha sido analizado en modelos animales, y es a partir de ellos que sus efectos se han hecho notorios; no obstante, cabe mencionar que, si en modelos animales hay cambios que en ocasiones resultan ser significativos, sería importante ver qué sucede con las personas. Por ejemplo, si entrenar con más gente al mismo tiempo (interacción social) causa más liberación de proteínas que entrenar solo, o si los cambios constantes de materiales entre sesiones (interacción sensorial) aporta resultados más productivos en entrenamientos (liberación de mayor cantidad de proteínas) que los que generalmente se usan. Para estos ejemplos mencionados se

**Tabla 1.** Resumen de los estudios, en orden de aparición, en los que se evalúa el efecto del ejercicio y EA en la variable neurogénesis\*

Referencia	Tipo de población (edad)	Tipo de estudio (experimental o revisión)	Variable evaluada (EJF, EA o ambas)	Tratamiento	Conclusiones*
Rosenzweig, et al. (1978) <sup>10</sup>	Ratas machos (25 días)	Experimental	EA	Cada condición se mantuvo durante 1 mes. Los primeros 3 grupos estaban formados por 12 ratas en condiciones diferentes, las cuales no sólo rotaban diariamente de caja, sino que los materiales de la caja también variaban. El grupo 1 estaba formado por materiales, el grupo 2 era una condición sin materiales y el grupo 3 fue un laberinto complejo. Las siguientes condiciones (4 y 5) estaban formadas por 12 ratas, pero éstas permanecían en sus cajas (no rotaban): el grupo 4 estuvo en un laberinto simple y el grupo 5 permaneció en una condición control sin materiales. El grupo 6 consistió de una rata sin materiales	El simple hecho de agrupar 12 animales sin ningún tipo de material de por medio ya produce por si sólo cambios a nivel cerebral, en comparación con los animales aislados. Los cambios a nivel cerebral fueron mayores cuando las 12 ratas contaron con materiales diferentes dentro de sus cajas. La complejidad del laberinto también tuvo un efecto, obteniéndose los mejores resultados en el laberinto complejo que en el simple
Van Praag, et al. (2000) <sup>11</sup>	-	Revisión	EA	Los apartados que se desarrollan son: ¿qué es un EA?, consecuencias de un EA en cerebros intactos, mejora del aprendizaje y la memoria, cambios electrofisiológicos, papel de los neurotransmisores y consecuencias para cerebros dañados o enfermos	Es un tema bastante estudiado, pero hay preguntas que aún requieren ser contestadas. Se presentan cambios en los mecanismos que rigen los componentes a nivel molecular y del comportamiento cuando se está en EA

(Continúa)

**Tabla 1.** Resumen de los estudios, en orden de aparición, en los que se evalúa el efecto del ejercicio y EA en la variable neurogénesis\* (*Continuación*)

Referencia	Tipo de población (edad)	Tipo de estudio (experimental o revisión)	Variable evaluada (EJF, EA o ambas)	Tratamiento	Conclusiones
Van Praag, et al. (1999) <sup>27</sup>	70 ratones hembra C57BL/6 (3 meses)	Experimental	Ambas	Se formaron 5 grupos de 14 ratones cada uno. Tres grupos (control, aprendizaje y natación) de 3-4 ratones en una caja estándar. El grupo de carrera fue ubicado en una caja para ratas con una rueda y constó de 3-4 animales. El último grupo fue la condición de enriquecido y estuvo compuesto por 14 ratones en un EA. Los de la condición de aprendizaje recibían entrenamiento diario y los de natación tenían la misma duración que el grupo anterior (no se especifica el tiempo)	La mayor proliferación celular se obtuvo en los ratones que estaban en la condición de carrera. Además, tanto la carrera como el EA duplicaron el total de nuevas células en el giro dentado. El watermaze y la natación no demostraron ser estímulos adecuados para fomentar la neurogénesis hipocampal en el adulto
Gómez, et al. (2002) <sup>28</sup>	Ratas machos Sprague-Dawley (3 meses)	Experimental	EJF	Los animales se asignaron a un grupo de carrera en rueda (se podía ajustar el peso, y éste se fue incrementado hasta alcanzar 100 g de resistencia) o al sedentario (grupo de control) por 7 días en total	Con el EJF voluntario se incrementaron la expresión de sustancias relacionadas con el BDNF y que también están asociadas a funciones sinápticas y de crecimiento de neuritas en la región lumbar. El aumento en el BDNF es uno de los precursores para fomentar la neurogénesis en el cerebro
Nokia, et al. (2016) <sup>29</sup>	Experimento 1: 88 ratas macho Sprague-Dawley (8 meses) Experimento 2: 22 ratas macho Sprague-Dawley (6 meses) Experimento 3: 20 ratas macho Sprague-Dawley (9 semanas)	Experimental	EJF	Experimento 1: animales en baja condición aeróbica (BCA) y alta condición aeróbica (ACA) fueron divididos en cuatro condiciones: la primera era de ratas sedentarias (BCA = 8 ratas; ACA = 8 ratas); la segunda fue el control de ratas que tuvieron una prueba aeróbica al inicio y a las 7 semanas, y las dividieron una mitad en caja estándar (BCA = 12 ratas) y la otra mitad en caja pero con rueda deshabilitada (ACA = 12 ratas); la tercera condición fue la de carrera: las ratas (BCA = 12 ratas; ACA = 12 ratas) fueron colocadas en cajas con una rueda durante las 7 semanas y les hicieron prueba antes y después de este total de semanas; y la cuarta condición fue el HIIT, en donde entrenaban 3 veces a la semana y les hacían pruebas todas las semanas para ir midiendo los parámetros (BCA = 12 ratas; ACA = 12 ratas) Experimento 2: participaron en el experimento por 8 semanas, 3 días a la semana hacían EJF en una caminadora, luego las dividieron en 4 grupos: un grupo de BCA (n = 6) con entrenamiento contra resistencia, otro de ACA (n = 6), el tercero de BCA (n = 8) con entrenamiento aeróbico y el último de ACA (n = 8) con entrenamiento aeróbico Experimento 3: las ratas fueron alojadas en parejas; uno grupo estuvo bajo la condición de entrenamiento contra resistencia (n = 10) y el otro en el grupo sedentario (n = 10)	De las condiciones que se probaron, el EJF aeróbico fue el que más promovió la neurogénesis hipocampal en las ratas adultas. A diferencia de lo que se había obtenido en otros estudios, la condición de entrenamiento contra resistencia no promovió la neurogénesis cuando se comparó con el grupo sedentario, mientras que el grupo HIIT, aunque presentó ciertos cambios hipocampales, no alcanzó diferencias significativas. Cuando se compara entre BCA y ACA, se nota que la predisposición genética está asociada con los procesos de neurogénesis de los individuos, siendo los que presentan ACA los de mejores resultados

(Continúa)

**Tabla 1.** Resumen de los estudios, en orden de aparición, en los que se evalúa el efecto del ejercicio y EA en la variable neurogénesis\* (*Continuación*)

Referencia	Tipo de población (edad)	Tipo de estudio (experimental o revisión)	Variable evaluada (EJF, EA o ambas)	Tratamiento	Conclusiones
Olson, et al. (2006) <sup>30</sup>	-	Revisión	Ambas	Los apartados que se desarrollan son: reorganización cortical con EJF y EA, cambios en la plasticidad sináptica, actividad eléctrica, cambios en la vasculatura, cambios moleculares con EJF y EA, $\beta$ -endorfinas, VEGF, BDNF, IGF-1 y factor de crecimiento fibroblástico 2, factor neurotrófico derivado de la glía, NGF y neurotrofinas 3, serotonina y vías intracelulares	La información que se obtiene de este artículo es que el EJF y el EA pueden incrementar la neurogénesis de dos maneras diferentes maneras: el EJF aumenta la proliferación celular y de esas células más (esto se debe a los cambios vasculares como el incremento en el flujo sanguíneo y la mejora de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica); en cambio, el EA, aunque aumenta la neurogénesis, no altera la proliferación celular. Ambos métodos aumentan los factores neurotróficos que aportan cambios en las estructuras dendríticas y mejoran los procesos de aprendizaje y memoria
Hötting, et al. (2013) <sup>36</sup>	-	Revisión	EJF	Actividad física y cognición en humanos, mecanismos neuronales que subyacen a la unión entre actividad física y variables cognitivas, combinación de EJF con retos cognitivos y efectos a largo plazo del ejercicio	Tanto los estudios en animales como en personas sugieren que la actividad física facilita la neuroplasticidad de ciertas zonas del cerebro. Estudios propiamente llevados a cabo en animales han logrado identificar un incremento en la neurogénesis, neuroplasticidad, angiogénesis y liberación de neurotrofinas gracias al aporte del EJF. Además, si se combina el EJF y el entrenamiento cognitivo, se observa una mejora en ambos procesos. No obstante, se hace mención de que para mantener en buen funcionamiento estos procesos el aumento en la actividad cardiovascular debe ser mantenida
Ferreira, et al. (2011) <sup>38</sup>	32 ratas macho Wistar (2 meses)	Experimental	EJF	Se formaron 4 grupos de 8 ratas: un grupo sedentario y los otros hacían EJF por 40 min al día durante 3, 7 y 15 días, respectivamente	Se realizan varios análisis para detectar los marcadores asociados con los cambios neuroplásticos a nivel del cerebro. El dato de interés para este estudio es que la proliferación celular y la neurogénesis (mediciones con BrdU) se encuentran presentes después de los 3 días y aún más aumentados a los 7 días de haber hecho EJF; aunque a los 15 días estos valores aún estaban elevados, fue mayor en los primeros días

(Continúa)

**Tabla 1.** Resumen de los estudios, en orden de aparición, en los que se evalúa el efecto del ejercicio y EA en la variable neurogénesis\* (Continuación)

Referencia	Tipo de población (edad)	Tipo de estudio (experimental o revisión)	Variable evaluada (EJF, EA o ambas)	Tratamiento	Conclusiones
Cassilhas, et al. (2012) <sup>39</sup>	44 ratas macho Wistar (90 días)	Experimental	EJF	Se formaron 4 grupos de 11 ratas: el grupo de control (dentro de sus cajas), el grupo <i>sham</i> (actividad caminadora apagada y en una escalera vertical, 5 veces por semana durante 8 semanas), el grupo aeróbico (actividad en caminadora 5 veces por semana durante 8 semanas; la duración del EJF fue aumentando hasta llegar a los 30 min) y el grupo de entrenamiento contra resistencia (la carga fue progresiva ajustada a la parte más proximal de la cola, entrenaban 5 veces por semana durante 8 semanas, la duración de la sesión variaba entre 20 y 30 min y tenían que escalar 8 veces una escalera)	Entre la gran variedad de análisis que se llevaron a cabo, se hicieron mediciones de IGF-1 (tanto a nivel basal como en el hipocampo) y de BDNF (hipocampo). El IGF-1 resulta estar más incrementado a nivel basal en el grupo de contra resistencia, pero en el hipocampo tanto el grupo aeróbico como el de contra resistencia tuvieron datos elevados, en comparación con el de control y el <i>sham</i> . Por su parte, el BDNF fue mayor en el grupo aeróbico que en las demás condiciones
Johnson, et al. (2003) <sup>40</sup>	48 ratones Hsd: ICR (8 semanas)	Experimental	EJF	Los grupos en las condiciones sedentarias estuvieron formados por 8 ratones (un grupo de una noche sedentaria y un grupo de 7 noches sedentarias). Por su parte, la condición de EJF fue de 16 ratones cada una (una noche de EJF en una rueda y la otra de 7 noches con acceso a una rueda de EJF). Además, cada grupo se dividió por ratones con una línea de padres con alta actividad física comparados con otros que no tenían esta condición	Finalizado el experimento, los ratones que abarcaron más distancia corriendo tuvieron niveles de BDNF más elevados, lo cual se puede asociar con incremento de la neurogénesis hipocampal; pero éstos fueron aún mayores para el grupo que tenía la línea de padres corredores. Después de una noche de EJF no se observaron cambios notables en el BDNF
Arikawa, et al. (2010) <sup>41</sup>	319 mujeres jóvenes sedentarias sanas (control = 25.3 ± 3.5 años y experimental = 25.4 ± 3.4 años)	Experimental	EJF	De las 319 participantes, 166 fueron ubicadas en el grupo de EJF y debían correr por 30 min 5 veces por semana durante 16 semanas, la intensidad fue aumentando cada 4 semanas hasta alcanzar valores del 80-85% de la frecuencia cardíaca máxima para su edad respectiva. El grupo de control (153 participantes) tuvo que mantener sus niveles de actividad física normales	Con el protocolo llevado a cabo en este trabajo, no se encontraron cambios significativos en varias de las variables que se estaban midiendo, entre las cuales se encontraban los niveles de IGF-1 tomados a nivel de la sangre
Correia, et al. (2010) <sup>42</sup>	16 hombres jóvenes sanos (26.4 ± 3.7 años)	Experimental	EJF	Se evaluó la fuerza concéntrica producida por la extensión y flexión de la rodilla y el codo en dos días diferentes, realizando 5 series de 10 repeticiones cada una de 60 s de duración. Siempre se comenzó con el brazo dominante y el descanso entre series era de 40 s	Con los resultados de este estudio se nota que una sesión aguda de contra resistencia no genera cambios significativos en los niveles de BDNF en plasma de sujetos sanos que hacen movimientos de brazos y rodilla

(Continúa)

**Tabla 1.** Resumen de los estudios, en orden de aparición, en los que se evalúa el efecto del ejercicio y EA en la variable neurogénesis\* (*Continuación*)

Referencia	Tipo de población (edad)	Tipo de estudio (experimental o revisión)	Variable evaluada (EJF, EA o ambas)	Tratamiento	Conclusiones
Goekint, et al. (2010) <sup>43</sup>	23 sujetos sedentarios: un grupo experimental ( $20.1 \pm 0.4$ años) y un grupo de control ( $21.50 \pm 0.8$ años)	Experimental	EJF	El grupo experimental estuvo conformado por 12 hombres y 3 mujeres. Se tomó el 1RM (mayor cantidad de peso que se puede levantar de un determinado ejercicio y de manera correcta, una sola vez) para 6 diferentes EJF y la fuerza total muscular se calculó con base a estos 6 EJF. La duración del tratamiento fue de 10 semanas, con una participación de 3 veces por semana. La carga se fue incrementando en sesiones específicas y no se incluyó ningún tipo de EJF aeróbico. El grupo de control estuvo conformado por 6 hombres y 2 mujeres, a los cuales se les pidió que continuaran con su rutina normal y no iniciaran ninguna actividad física durante las 10 semanas del procedimiento	Aunque se esperaba encontrar que los resultados del BDNF y el IGF-1 estuvieran incrementados en el grupo experimental, no se observaron diferencias significativas en las mediciones realizadas a nivel periférico después de una sesión aguda ni de 10 semanas de tratamiento entre ambos grupos
De Souza Vale, et al. (2009) <sup>44</sup>	35 mujeres repartidas en: un grupo de fuerza ( $66.08 \pm 3.37$ años), otro de entrenamiento aeróbico acuático ( $68.69 \pm 4.70$ años) y un grupo de control ( $68.80 \pm 5.41$ años)	Experimental	EJF	Se formaron tres grupos diferentes que se mantuvieron en sus condiciones por 12 semanas. El grupo de contra resistencia ( $n = 12$ ) tuvo 4 semanas de adaptación y 8 semanas de trabajo específico realizando 3 sesiones por semana de 50 min cada una. El grupo aeróbico acuático ( $n = 13$ ) efectuó 3 sesiones por semana de 50 min cada una y el grupo de control ( $n = 10$ ) continuó con sus actividades normales y acordó no participar en ninguna actividad física regular durante la aplicación del estudio	El grupo de contra resistencia obtuvo resultados más elevados en la variable de IGF-1, haciendo la comparación de pretest a posttest y también cuando se analizó entre grupos. Por su parte, el grupo aeróbico no mejoró sus niveles de IGF-1 entre mediciones ni tampoco comparándolo con el grupo de control
Garthe, et al. (2016) <sup>45</sup>	30 ratones hembra C57BL/6N (6-8 semanas)	Experimental	Ambas	Cada grupo estuvo conformado por un total de 10 ratones, y a la mitad de los ratones de las condiciones experimentales se les inyectó una sustancia (TMZ) que disminuía las probabilidades de neurogénesis. Los grupos fueron: el de EJF, con una rueda para correr que los ratones podían usar libremente; el de EA, en el que los ratones estaban todos en una misma caja con juguetes, casas y un laberinto; y el grupo de control, cuyos animales sólo debían permanecer en la jaula	El EJF aeróbico aumenta la proliferación de células precursoras, y con esto también la probabilidad de que haya neurogénesis a nivel del giro dentado. Además, el EA en cierta manera produce mejoras en las tareas que se llevaron a cabo, pero los autores mencionan que se podría deber a una neurogénesis asociada más a nivel del hipocampo y que conlleve a una mejora en las estrategias de búsqueda de objetos escondidos. Los resultados fueron muy diferentes cuando se les administró la sustancia (TMZ) que suprime la neurogénesis; sin embargo, la condición de EJF mostró los mejores cambios cuando se comparó con la variable EA

(Continúa)

**Tabla 1.** Resumen de los estudios, en orden de aparición, en los que se evalúa el efecto del ejercicio y EA en la variable neurogénesis\* (Continuación)

Referencia	Tipo de población (edad)	Tipo de estudio (experimental o revisión)	Variable evaluada (EJF, EA o ambas)	Tratamiento	Conclusiones
Monteiro, et al. (2014) <sup>46</sup>	Ratones adultos macho Swiss (8-12 semanas) y 20 ratones juveniles macho Swiss (25-30 días)	Experimental	EA	Los ratones fueron divididos en cuatro grupos, los cuales permanecieron en su condición entre 7 y 10 días. El grupo de control se dividió en 5 ratones por cada caja plástica estándar, el grupo de aislamiento social constaba de un único ratón por caja, el grupo de EA también estaba formado por 5 animales por caja con materiales y juguetes, y el último grupo fue el de aislamiento enriquecido	Los resultados demostraron un aumento en el número de nuevas neuronas a nivel del giro dentado y el bulbo olfatorio para ambas condiciones de EA; sin embargo, los animales del grupo de EA mostraron formación de una capa de células granulares. Si se comparan los grupos de aislamiento, los investigadores notaron que, aunque la producción de neuronas fue menor, los animales con EA tuvieron resultados más favorables
Rossi, et al. (2006) <sup>47</sup>	Ratones <i>knockout</i> heterocigotos para BDNF y ratones carentes de neurotrofina 4 (NT-4), además de otros ratones pertenecientes a la misma camada	Experimental	EA	Se formaron dos grupos con igual cantidad de machos y hembras (2-3 por caja): el primero contaba con una condición estándar y el segundo fue de EA con juguetes y una rueda. Los animales permanecieron en cada condición por 8 semanas	Los resultados demostraron que la falta de BDNF, pero no de NT-4, suprime el incremento de la neurogénesis inducido por la exposición a un ambiente de EA. Esto demuestra la importancia que tiene el BDNF para la estimulación de la neurogénesis en los adultos
Brown, et al. (2003) <sup>48</sup>	42 ratones hembra C57/BL6 (3 meses)	Experimental	Ambas	Se formaron 3 grupos en total: uno de control (en cajas normales), otro tenía ruedas para hacer EJF y el tercero era de EA. A los 13 días del experimento, 6 animales de cada grupo fueron separados para realizarles unos análisis y los restantes permanecieron 30 días más en cada una de sus condiciones hasta cumplir un total de 43 días	El EJF logró estimular la neurogénesis en el hipocampo por medio de la proliferación de células progenitoras, mientras que el EA logró aportar condiciones tales como aumento de la supervivencia de células progenitoras y de neuronas inmaduras
Gusmão, et al. (2012) <sup>49</sup>	Ratones adultos machos C57BL/6J (8-9 semanas) y ratones jóvenes machos Swiss (25-30 días)	Experimental	EA	Se formaron 4 grupos: en el primero los animales estaban alojados en grupos de 5 por caja; el segundo, el grupo aislado, contó con sólo un animal por caja (unos que permanecieron durante 1 semana y otros por 4); el tercero fue el grupo de EA, el cual tuvo varias subdivisiones: una primera condición fue un grupo (1 ratón por caja) de olor con estímulo no social, en donde se les presentaba un olor diferente por todo un día y al día siguiente se le cambiaba por otro; esta misma condición de olor se aplicó con otro grupo, pero conformado por 3 ratones; esta condición duró una semana. El cuarto grupo fue de olor con estímulo social y también se dividió en subgrupos; se expuso a los animales a una combinación de cama sucia (obtenidas de 3 jaulas que contenían 5 ratones machos adultos C57BL/6J cada una) y limpia; al igual que en la condición anterior, había unos aislados y otros en grupo que permanecieron por 1 semana	Al final del estudio los autores demostraron que una semana aislado no es tan perjudicial para tareas como la de habituación, discriminación de olores y aspectos de ansiedad; en cambio, el grupo de 4 semanas aislados sí contó con resultados sumamente diferentes. Otro punto a destacar es que un EA con olor permite que la memoria social persista en presencia de aislamiento. Los resultados sugieren que el aislamiento modula el olfato y la persistencia de la memoria social, probablemente por mecanismos independientes. También demostraron por vez primera que un EA en ratones aislados permitió un buen desenvolvimiento en ciertas pruebas a través de un mecanismo no necesariamente relacionado con el olfato

**Tabla 1.** Resumen de los estudios, en orden de aparición, en los que se evalúa el efecto del ejercicio y EA en la variable neurogénesis\* (*Continuación*)

Referencia	Tipo de población (edad)	Tipo de estudio (experimental o revisión)	Variable evaluada (EJF, EA o ambas)	Tratamiento	Conclusiones
Silva, et al. (2011) <sup>50</sup>	50 ratones machos Swiss (21 días)	Experimental	EA	Se distribuyeron 10 animales por cada una de las siguientes condiciones durante 8 semanas: un grupo estándar, uno de EA, un tercer grupo de empobrecimiento ambiental, otro de combinación de EA y empobrecimiento –ya que los mantuvieron 6 semanas en un EA y las últimas 2 en uno empobrecido– y el último grupo fue igual al anterior pero al revés –empezaron con 6 semanas en un ambiente empobrecido y terminaron las 2 últimas en un EA	Una de las conclusiones a las cuales llega este trabajo es que el EA produce una mayor cantidad de neurogénesis que las condiciones en las que aparece el grupo empobrecido; sin embargo, en las diferentes pruebas conductuales que aplicaron se dieron cuenta de que los cambios observados eran independientes a la neurogénesis hipocampal
Kobillo, et al. (2011) <sup>51</sup>	88 ratones hembra C57B1/6 (5 semanas)	Experimental	Ambas	Se dividieron 40 ratones en 4 grupos de 10 animales cada uno: el primero fue de control, el segundo de EJF (con 10 ruedas al mismo tiempo), el tercero era de EA y el cuarto grupo de EJF con EA dentro de la misma caja. A los 13 días del experimento 5 animales de cada grupo fueron separados para realizarles unos análisis y los restantes permanecieron 30 días más en cada una de sus condiciones hasta cumplir un total de 43 días. Las restantes 48 hembras pasaron por un procedimiento similar al anterior y a los 13 días unas fueron separadas y las otras continuaron hasta cumplir el total de 43 días; la única diferencia con los grupos anteriores es que se les aplicó una prueba de campo abierto	Cuando se llevaron a cabo las comparaciones, se demostró que los animales de las dos condiciones que tenían EJF presentaron aumento en los niveles de la proteína BDNF, mayor proliferación celular, número de células, nuevas neuronas y mejor desenvolvimiento en la prueba de campo abierto que los grupos de EA y control. Otro de los datos demostró que correr incrementa la neurogénesis hipocampal y de BDNF maduro
Fabel, et al. (2009) <sup>52</sup>	40 ratones hembra C57B1/6 (8 semanas)	Experimental	Ambas	El experimento duró 45 días: la primera fase duró 10 días y la segunda 35 días. Cada grupo estuvo compuesto de 10 ratones y las diferentes condiciones fueron: la primera de ratones con una rueda en la primera fase y un EA en la segunda fase; la segunda condición constó de animales que estuvieron en una primera fase con EJF y en la segunda parte en una condición control; el tercer grupo tuvo una condición control en los primeros 10 días y luego 35 días en un EA, y el último grupo estuvo siempre en una condición control. 3 días antes de que finalizara la primera fase 5 ratones de cada grupo recibieron una inyección de BrdU	La combinación de 10 días de EJF y 35 días en un EA permitió aumentar en un 30% la aparición de nuevas neuronas, por lo que los autores sugieren que el EJF puede realizar una actividad de «prime» en regiones de neurogénesis como el hipocampo cuando los sujetos se ven expuestos ante estímulos cognitivos adicionales (EA). También se logró demostrar que la condición EJF + EA tuvo efectos tanto en la cantidad de células que sobrevivieron como en la formación de nuevas neuronas cuando se compararon con todos los grupos. Además, el grupo que estuvo con EJF y luego pasó a una condición control tuvo mejores resultados que las condiciones control y control + EA

(Continúa)

**Tabla 1.** Resumen de los estudios, en orden de aparición, en los que se evalúa el efecto del ejercicio y EA en la variable neurogénesis\* (*Continuación*)

Referencia	Tipo de población (edad)	Tipo de estudio (experimental o revisión)	Variable evaluada (EJF, EA o ambas)	Tratamiento	Conclusiones
Sun, et al. (2010) <sup>53</sup>	Ratas machos Wistar (9 semanas)	Experimental	EA	Se formaron 4 grupos, los cuales permanecieron en cada condición alrededor de 4 semanas: el primer grupo fue de una cirugía simulada y ambiente regular; otro grupo con una cirugía que causó una hipoperfusión cerebral crónica y se mantuvieron en un ambiente regular, y los dos grupos restantes también recibieron una cirugía simulada y una hipoperfusión, pero permanecían en EA 6 h/día	Los animales de hipoperfusión tuvieron niveles de la proteína BDNF a nivel del hipocampo; sin embargo, los que se estuvieron por 6 h dentro de un EA lograron restaurar los niveles de BDNF, lo cual se asocia con una mejora en la producción de nuevas neuronas
Mustroph, et al. (2012) <sup>54</sup>	32 ratones hembra C57B1/6 (5 semanas)	Experimental	Ambas	Los ratones fueron divididos en 4 condiciones y permanecieron ahí por 32 días: el primer grupo fue ambiental control, y los animales se colocaron individualmente en una caja; el segundo grupo fue de EA con diferentes materiales que se iban rotando cada 4 días; el tercero fue de EJF en una rueda, y el último de EA + EJF dentro de la misma caja. En estas tres últimas condiciones todos los ratones estaban dentro de la misma caja	Los resultados sugieren que el EJF aeróbico es la variable fundamental para incrementar la producción de nuevas neuronas en el cerebro adulto y a la vez mejorar en las diferentes pruebas cognitivas que se ejecuten. Además, tanto la condición de EJF como la de EJF + EA aumentan los valores de neurogénesis cuando se comparan con grupos de control o grupos sólo de EA. En resumen, para estos autores el EA por sí sólo no produce los mismos efectos que cuando se compone de la variable de EJF
Gobbo, et al. (2004) <sup>55</sup>	52 ratas macho Wistar	Experimental	EA	Los animales se dividieron en 2 grupos: 24 estuvieron en cajas normales (3 ratas por caja) y 28 en un EA (4 ratas por caja) que tenía ruedas, juguetes y túneles. Las ratas estuvieron 6 semanas en cada una de las condiciones; luego, dentro de esos mismos grupos, a unas se les aplicó una cirugía simulada y a las otras les hicieron una isquemia, y las volvieron a colocar en los mismos ambientes en los que habían estado por 4 semanas más	La exposición a un EA no protege contra la pérdida de células piramidales en CA1 en ratones con isquemia; sin embargo, los resultados de BDNF en ambos grupos de EA resultaron más aumentados que los de los grupos de las cajas normales, pero sólo el grupo de EA no operado mostró diferencias significativas. Aparte de las condiciones de EA, puntuaron mejor en la realización de ciertas pruebas en comparación con los grupos de cajas normales

(Continúa)

**Tabla 1.** Resumen de los estudios, en orden de aparición, en los que se evalúa el efecto del ejercicio y EA en la variable neurogénesis\* (*Continuación*)

Referencia	Tipo de población (edad)	Tipo de estudio (experimental o revisión)	Variable evaluada (EJF, EA o ambas)	Tratamiento	Conclusiones
Vaynman, et al. (2004) <sup>56</sup>	28 ratas macho Sprague-Dawley (3 meses)	Experimental	EJF	Cada grupo estuvo formado por 7 ratas, que permanecieron en sus respectivas condiciones por 1 semana. Un grupo fue sedentario, otro de EJF con inyección de citocromo C, otro grupo sedentario y de EJF con inyección de TrkB-IgG. La condición de EJF se hizo con una rueda	La mejora que se ve en muchos de los procesos cerebrales está mediada por el BDNF en los grupos en los cuales se bloqueó la acción del BDNF (TrkB-IgG) y por ende también se redujo el ARNm para el BDNF. Las ratas que realizaron EJF y recibieron el otro tipo de tratamiento puntuaron mejor que las sedentarias que recibieron la misma sustancia en unas pruebas de desarrollo motor. Cuando se hizo la comparación del desarrollo en la prueba de ratas con EJF con inyección TrkB-IgG se notó que no difería significativamente de ambos grupos con citocromo C. Hay una relación directa entre el BDNF y la expresión de ARNm CREB en los procesos de aprendizaje y memoria
Vivar, et al. (2013) <sup>57</sup>	-	Revisión	EJF	Ejercicio y cognición, neurogénesis y ejercicio, plasticidad sináptica: efectos del ejercicio en la potenciación a largo plazo; depresión; tamaño y morfología de espinas dendríticas, ejercicio y factores neurotróficos (BDNF, FGF-2, NGF, VEGF, IGF), ejercicio y neurotransmisores y factor de resistencia	Estudios previos sugieren que tanto el EA como el EJF incrementan la neurogénesis en el adulto; no obstante, estudios recientes proponen que sólo el EJF aumenta la producción de nuevas neuronas en el giro dentado. Además, se le atribuyen modificaciones en plasticidad sináptica, espinas dendríticas, neurotrofinas y angiogénesis. Dentro del hipocampo hay mayor producción de BDNF, que aumentan, por consiguiente, el rendimiento de tareas que se rigen por medio del giro dentado
Kita (2014) <sup>58</sup>	-	Revisión	EJF	Ejercicio y aprendizaje, y trastornos psiquiátricos relacionados con el ejercicio y el estrés	El EJF puede mejorar los déficits de aprendizaje y memoria, reduciendo los síntomas de estrés como depresión y ansiedad, además de inducir al mismo tiempo la neuroplasticidad. El medio por el cual se cree que sucede todo esto es que el EJF activa el eje HPA, la neurogénesis hipocampal y la transmisión de monoaminas

(Continúa)

**Tabla 1.** Resumen de los estudios, en orden de aparición, en los que se evalúa el efecto del ejercicio y EA en la variable neurogénesis\* (*Continuación*)

Referencia	Tipo de población (edad)	Tipo de estudio (experimental o revisión)	Variable evaluada (EJF, EA o ambas)	Tratamiento	Conclusiones
Beauquis, et al. (2010) <sup>59</sup>	20 ratones macho C57B1/6 (16 semanas)	Experimental	EA	Se colocaron 10 ratones en cada una de las condiciones (diabéticos y no diabéticos) y 10 después de haberles inyectado una sustancia llamada estreptozotocina. Separaron a la mitad de los animales de cada grupo en una caja normal y en otra con EA (tubos, juguetes, casas, entre otras cosas). Permanecieron en cada condición por 10 días	Con este estudio se demostró que la condición de diabético tiene un impacto en el sistema nervioso central, donde los efectos se reflejan en alteraciones en el hipocampo e impedimentos en la neurogénesis adulta. Cuando los animales se vieron ante el EA, se promovió la proliferación celular, diferenciación y supervivencia de nuevas neuronas, vascularización del giro dentado y la complejidad dendrítica de las neuronas maduras del hipocampo mejoraron
Ip, et al. (2002) <sup>60</sup>	20 ratas macho Sprague-Dawley (19-20 días)	Experimental	EA	Los animales fueron separados en 4 grupos de 5 ratas cada uno y permanecieron en cada caja por 17 días: dos grupos de cirugía simulada (caja normal y caja con EA) y dos condiciones de percusión fluido lateral (caja normal y caja con EA). La condición de EA estuvo compuesta por túneles, juguetes, escaleras, entre otras cosas	La crianza en EA indujo un aumento en la densidad dendrítica, principalmente dentro de la corteza occipital. El grupo con percusión tuvo aumento en la densidad dendrítica, principalmente en regiones alejadas del sitio de la lesión (corteza parietal contralateral y corteza occipital contralateral e ipsilateral). Estos resultados sugieren que los cambios dendríticos tienen un papel importante en la plasticidad del desarrollo en animales con percusión

TMZ: temozolamida; CA1: región del hipocampo; TrkB-IgG: inhibidor de los receptores de tirosin quinasa beta; ARNm CRE: ARN mensajero del factor de transcripción CREB; FGF-2: factor de crecimiento fibroblástico 2; HPA: eje hipotalámico hipofisario adrenal; HIIT: entrenamiento interválico de alta intensidad; 1RM: repetición máxima.

\*En esta tabla se incluyen únicamente los estudios que combinaron la variable de neurogénesis con EJF o EA, si algún artículo comentaba acerca de la neurogénesis, pero esta no estaba asociada con alguna de las variables mencionadas anteriormente, no se tomaba en cuenta para incluirlo dentro de la tabla.

hace una combinación de EJF y EA, ya que juntos es cuando se notan más cambios.

En materia de neurogénesis, EJF, EA y estudios en humanos falta mucho por probar, aunque los modelos animales han demostrado que se producen cambios. Pero ahora hay que intentar observar esas modificaciones en las personas, y para ello hay que aplicar metodologías en las que diversas variables de EJF (duración, intensidad, frecuencia o tipo de actividad) sean analizadas con diferentes poblaciones. También es necesario incluir el EA, pues también se ha visto que tiene efectos y que hay dos variables a tomar en consideración, las cuales pueden ser medidas individual o conjuntamente, y aún más importante es notar qué se genera a nivel de la persona cuando las dos variables (EJF y EA) entran en juego.

## Conclusiones

La neurogénesis es un proceso que se ha estudiado, y se estudia, con diferentes enfoques. Uno de ellos se refiere a cómo puede modularse o favorecerse, y en este contexto los efectos del EJF y el EA han sido posiblemente los más investigados. De lo discutido durante el presente trabajo es fundamental mencionar que ambas variables, es decir, el EJF y el EA, favorecen la neurogénesis; sin embargo, la combinación de ambas condiciones es la que provoca el efecto más significativo. Los resultados reportados en la literatura médica no siempre concuerdan, principalmente en la magnitud del efecto, pero es posible que ello se deba a la gran cantidad de metodologías diferentes, a los tipos y duración del EJF utilizado y a la variante de EA implementada (físico, social, físico/social).

Con respecto a la relevancia que el EJF tiene en la modulación de la neurogénesis, aún quedan muchos vacíos por cubrir que posiblemente solucionarían en parte las inconsistencias encontradas en la bibliografía: hay que sistematizar la duración de las diferentes sesiones de EJF, definir mejor los circuitos de entrenamiento donde se combinen varios EJF y se tomen en cuenta variables como la hidratación, la privación del sueño, la nutrición y la ingesta de suplementos alimenticios que, de cierta forma, podrían influir en la magnitud de la neurogénesis en la edad adulta.

## Declaración de conflictos de interés

No existen potenciales conflictos de interés para el autor en este informe científico.

## Fuentes de financiamiento

El autor no ha declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

## Bibliografía

- Álvarez C, Olivo J, Robinson O, Quintero J, Carrasco V, Ramírez R, et al. Efectos de una sesión de ejercicio aeróbico en la presión arterial de niños, adolescentes y adultos sanos. *Rev Med Chile.* 2013;141(2):1363-70.
- Olmedilla A, Ortega E, Candel N. Ansiedad, depresión y práctica de ejercicio físico en estudiantes universitarias. *Apunts Med Esport.* 2010; 45(167):175-80.
- Penedo F, Dahn J. Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry.* 2005;18(2):189-93.
- Rincón M. Efecto del ejercicio en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación.* 2010;20(1):24-32. Disponible en: <http://www.revistacmfr.org/index.php/rcmfr/article/view/29/26>
- Szabo A. Acute psychological benefits of exercise: reconsideration of the placebo effect. *J Ment Health.* 2013;22(5):449-55.
- Fluza C, Garatachea N, Berger N, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda).* 2013;28(5):330-58.
- Déry N, Goldstein A, Becker S. A role for adult hippocampal neurogenesis at multiple time scales: A study of recent and remote memory in humans. *Behav Neurosci.* 2015;129(4):435-49.
- Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28:223-50.
- Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron.* 2011;70(4):687-702.
- Rosenzweig M, Bennett E, Hebert M, Morimoto H. Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. *Brain Res.* 1978;153(3):563-76.
- Van Praag H, Kempermann G, Gage F. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci.* 2000;1(3):191-8.
- Welch B, Brown D, Welch A, Lin D. Isolation, restrictive confinement or crowding of rats for one year. I. Weight, nucleic acids and protein of brain regions. *Brain Res.* 1974;75(1):71-84.
- Gould E, Tanapat P, Hastings N, Shors T. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends Cogn Sci.* 1999;3(5):186-92.
- Greenough W, Cohen N, Juraska J. New neurons in old brains: learning to survive? *Nat Neurosci.* 1999;2(3):203.
- Spalding K, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner H, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell.* 2013;153(6):1219-27.
- Eriksson P, Perfilieva E, Björk T, Alborn A, Nordborg C, Peterson D, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Med.* 1998; 4(11):1313-7.
- Zhao C, Deng W, Gage F. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell.* 2008;132(4):645-60.
- Benito J, Simón C, eds. *Educar para sanar: ciencia y conciencia del nuevo paradigma educativo.* 1.<sup>a</sup> ed. EE.UU.: Bubok Publishing; 2015. Disponible en: [https://books.google.co.cr/books?id=7XrYCwAAQBAJ&pg=PT17&dq=proceso+de+neuroplasticidad&hl=es&sa=X&redir\\_esc=y#v=onepage&q=proceso%20de%20neuroplasticidad&f=false](https://books.google.co.cr/books?id=7XrYCwAAQBAJ&pg=PT17&dq=proceso+de+neuroplasticidad&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=proceso%20de%20neuroplasticidad&f=false)
- Rosenzweig M, Bennett E. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res.* 1996;78(1):57-65.
- Gage F. Neurogenesis in the adult brain. *J Neurosci.* 2002;22(3):612-3. Disponible en: <http://www.jneurosci.org/content/jneuro/22/3/612.full.pdf>
- Gage F, Van Praag H. Sección 1: Neurogenesis in adult brain. En: Davis K, Charnay D, Coyle J, Nemeroff C, editores. *Neuropsychopharmacology.* 5.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 109-17. Disponible en: <http://www.acnp.org/publications/neuro5thgeneration.aspx>
- Sirerol M, García J. Células madre y neurogénesis en el cerebro adulto. En: Lazo P, Sánchez I, editores. *Medicina regenerativa y células madre.* 1.<sup>a</sup> ed. Madrid: Arbor; 2010. p. 79-104. Disponible en: <https://books.google.co.cr/books?id=XDOZWsASVBkC&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>
- Ramírez G, Benítez G, Kempermann G. Formación de neuronas nuevas en el hipocampo adulto: neurogénesis. *Salud Mental.* 2007;3(3):12-9.
- Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Sciences.* 1962;135(3509):1127-8.
- Altman J, Das G. Post-natal origin of microneurones in the rat brain. *Nature.* 1965;207(5000):953-6.
- Sierra A, Encinas J, Maletic M. Adult human neurogenesis: from microscopy to magnetic resonance imaging. *Front Neurosci.* 2011;5(47):1-18.
- Van Praag H, Kempermann G, Gage F. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci.* 1999;2(3):266-70.

28. Gómez F, Ying Z, Roy R, Molteni R, Edgerton V. Voluntary exercise induces a BDNF mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol.* 2002;88(5):2187-95.
29. Nokia M, Lenu S, Ahtiainen J, Johansson P, Koch L, Britton S, et al. Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained. *J Physiol.* 2016;759(4):1855-73.
30. Olson A, Eadie B, Ernst C, Christie B. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus.* 2006;16(3):250-60.
31. Davenport M, Hogan D, Eskes G, Longman R, Poulin M. Cerebrovascular reserve: the link between fitness and cognitive function? *Exerc Sport Sci Rev.* 2012;40(3):153-8.
32. Swain R, Harris A, Wiener E, Dutka M, Morris H, Theien B, et al. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience.* 2003;117(4):1037-46.
33. Vaynman S, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci.* 2004;20(10):2580-90.
34. Vissing J, Andersen M, Diemer N. Exercise-induced changes in local cerebral glucose utilization in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16(4):729-36.
35. Acevedo C, Ávila J, Cárdenas L. Efectos del ejercicio y la actividad motora sobre la estructura y función cerebral. *Revista Mexicana de Neurociencia.* 2014;15(1):36-53. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2014/rmn141f.pdf>
36. Höttig K, Röder, B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(9 Pt B):2243-57.
37. Lee T, Wong M, Lau B, Lee J, Yau S, So K. Aerobic exercise interacts with neurotrophic factors to predict cognitive functioning in adolescents. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;39:214-24.
38. Ferreira A, Real C, Rodrigues A, Alves A, Britto L. Short-term, moderate exercise is capable of inducing structural, BDNF-independent hippocampal plasticity. *Brain Res.* 2011;1425:111-22.
39. Cassilhas R, Lee K, Fernández J, Oliveira M, Tufik S, Meeusen R, et al. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience.* 2012;202:309-17.
40. Johnson R, Rhodes J, Jeffrey S, Garland T, Mitchell G. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 increases more in mice selected for increased voluntary wheel running. *Neuroscience.* 2003;121(1):1-7.
41. Arikawa A, Kurzer M, Thomas W, Schmitz K. No effect of exercise on insulin-like growth factor-I, insulin, and glucose in young women participating in a 16-week randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(11):2987-90.
42. Correia P, Pansani A, Machado F, Andrade M, Silva A, Scorza F, et al. Acute strength exercise and the involvement of small or large muscle mass on plasma brain-derived neurotrophic factor levels. *Clinics (São Paulo, Brazil).* 2010;65(11):1123-6.
43. Goekint M, De Pauw K, Roelands B, Njemini R, Bautmans I, Mets T, et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(2):285-93.
44. De Souza Vale R, de Oliveira R, Pernambuco C, de Meneses Y, Novaes J, de Andrade A. Effects of muscle strength and aerobic training on basal serum levels of IGF-1 and cortisol in elderly women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49(3):343-7.
45. Garthe A, Roeder I, Kempermann G. Mice in an enriched environment learn more flexibly because of adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus.* 2016;26(2):261-71.
46. Monteiro B, Moreira F, Massensini A, Moraes M, Pereira G. Enriched environment increases neurogenesis and improves social memory persistence in socially isolated adult mice. *Hippocampus.* 2014;24(2):239-48.
47. Rossi C, Angelucci A, Costantini L, Braschi C, Mazzantini M, Babbini F, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. *Eur J Neurosci.* 2006;24(7):1850-6.
48. Brown J, Cooper C, Kempermann G, Van Praag H, Winkler J, Gage F, et al. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *Eur J Neurosci.* 2003;17(10):2042-6.
49. Gusmão I, Monteiro B, Cornélio G, Fonseca C, Moraes, M, Pereira G. Odor-enriched environment rescues long-term social memory but does not improve olfaction in social isolated adult mice. *Behavioural Brain Research.* 2012;228(2):440-6.
50. Silva C, Duarte F, Lima T, de Oliveira C. Effects of social isolation and enriched environment on behavior of adult Swiss mice do not require hippocampal neurogenesis. *Behav Brain Res.* 2011;225(1):85-90.
51. Kobilio T, Liu Q, Gandhi K, Mughal M, Shaham Y, van Praag H. Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learn Mem.* 2011;18(9):605-9.
52. Schloesser R, Lehmann M, Martinowich K, Manji H, Herkenham M. Environmental enrichment requires adult neurogenesis to facilitate the recovery from psychosocial stress. *Mol Psychiatry.* 2010;15(12):1152-63.
53. Sun H, Zhang J, Zhang L, Liu H, Zhu H, Yang Y. Environmental enrichment influences BDNF and NR1 levels in the hippocampus and restores cognitive impairment in chronic cerebral hypoperfused rats. *Curr Neurovasc Res.* 2010;7(4):268-80.
54. Mustroph M, Chen S, Desai S, Cay E, Deyoung E, Rhodes J. Aerobic exercise is the critical variable in an enriched environment that increases hippocampal neurogenesis and water maze learning in male C57bl/6j mice. *Neuroscience.* 2012;219:62-71.
55. Gobbo O, O'Mara S. Impact of enriched-environment housing on brain-derived neurotrophic factor and on cognitive performance after a transient global ischemia. *Behav Brain Res.* 2004;152(2):231-41.
56. Vaynman S, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Exercise induces BDNF and synapsin I to specific hippocampal subfields. *J Neurosci Res.* 2004;76(3):356-62.
57. Vivar C, Potter M, van Praag H. All about running: synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. *Curr Top Behav Neurosci.* 2013;15:189-210.
58. Kita I. Physical exercise can induce brain plasticity and regulate mental function. *Advances In Exercise & Sports Physiology.* 2014;20(1):1-7.
59. Beauquis J, Roig P, de Nicola A, Saravia F. Short-term environmental enrichment enhances adult neurogenesis, vascular network and dendritic complexity in the hippocampus of type 1 diabetic mice. *PLoS One.* 2010;5(11):e13993.
60. Ip E, Giza C, Griesbach G, Hovda D. Effects of enriched environment and fluid percussion injury on dendritic arborization within the cerebral cortex of the developing rat. *J Neurotrauma.* 2002;19(5):573-85.