

ENVEJECIMIENTO NEURAL, PLASTICIDAD CEREBRAL Y EJERCICIO: AVANCES DESDE LA ÓPTICA DE FISIOTERAPIA

IVÁN DARÍO PINZÓN RÍOS¹. JORGE ENRIQUE MORENO COLLAZOS²

Recibido para publicación: 29-07-2019 - Versión corregida: 26-09-2019 - Aprobado para publicación: 15-12-2019

Pinzón-Ríos ID, Moreno-Collazos JE. **Envejecimiento neural, plasticidad cerebral y ejercicio: Avances desde la óptica de fisioterapia.** *Arch Med (Manizales)* 2020; 20(1):188-202. DOI: <https://doi.org/10.30554/arch-med.20.1.3459.2020>

Resumen

El ejercicio ha demostrado efectividad para promover la plasticidad cerebral en los procesos de envejecimiento neural. Esta revisión narrativa de literatura tiene como objetivo analizar el efecto neural del ejercicio para promover la plasticidad cerebral en el envejecimiento. Los resultados incluyeron publicaciones que mencionan los efectos de la plasticidad cerebral mediada por el ejercicio empleando protocolos de ejercicio con duración, intensidad y frecuencia clínicamente significativa. La revisión documental se organizó en tres apartados: a) envejecimiento neural y procesos fisiológicos interrelacionados, b) plasticidad cerebral mediada por el ejercicio, c) ejercicio para promover el envejecimiento neural saludable. Se pudo concluir que el fisioterapeuta, aplicando protocolos de ejercicio, puede promover cambios positivos en la función cerebral lo cual se traducen en la mejoría del desempeño físico y funcional de los adultos mayores.

Palabras claves: cerebro, envejecimiento, ejercicio, terapia física.

Archivos de Medicina (Manizales) Volumen 20 N° 1, Enero-Junio 2020, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874, Pinzón Ríos I.D., Moreno Collazos J.E.

- 1 MSc Ciencias de la Actividad Física y Deporte, Especialista Pedagogía Universitaria, Fisioterapeuta. Programa de Fisioterapia Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-2930> Correo e.: ivandpr@hotmail.com
- 2 PhD en Fisioterapia, MSc Ciencias de la Actividad Física y Deporte, Especialista en Rehabilitación Cardiopulmonar, Fisioterapeuta. Director Programa de Fisioterapia Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7786-6174> Correo e.: jemoreno1@fucsalud.edu.co

Neural aging, cerebral plasticity and Exercise: Advances from the Physiotherapy's perspective

Summary

Exercise has shown effectiveness in promoting brain plasticity in neural aging processes. This narrative review of literature aims to analyze the neural effect of exercise to promote brain plasticity in aging. The results included publications that mention the effects of brain plasticity mediated by exercise, using exercise protocols with clinically significant duration, intensity and frequency. Through the documentary review three sections were determined: Neural Aging: Interrelated physiological processes; Exercise-mediated brain plasticity; Exercise to promote healthy neural aging. It was concluded that the physiotherapist, applying exercise protocols, can promote positive changes in brain function, which translates into an improvement in the physical and functional performance of older adults.

Key Words: *brain, aging, exercise, physical therapy specialty.*

Introducción

El envejecimiento poblacional es punto álgido de atención a nivel global y aunque las personas mayores siempre han existido, la longevidad poblacional es un fenómeno actual que se está conociendo más a fondo [1]. La población mundial crece a un ritmo del 1% anual, con variaciones regionales según el grado de progreso y en ciertos países desarrollados, el porcentaje de población >65 años incrementa al no existir recambio poblacional [2]. Entre 1990 y 2025 el total de ancianos será mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados y solamente en América Latina y el Caribe las personas >60 años alcanzarán los 100 millones en 2025 (1 de cada 8 habitantes). La proyección para el año 2050 es de aproximadamente el 16%, alrededor de 1.500 millones de personas mayores [3]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el informe mundial sobre el envejecimiento y la salud, reporta que en países de ingresos medios y bajos este fenómeno demográfico responde a la reducción de la mortalidad por enfermedades infecciosas en edades tempranas de la vida mientras que en países de ingresos altos

obedece al descenso de la mortalidad entre los mayores [4].

El hecho de que la población adulta mayor vaya en aumento requiere desarrollar planes de acción para la atención adecuada [5]. El envejecimiento reta los sistemas de salud y hoy en día lo más importante no es continuar aumentando la longevidad, sino mejorar la salud de este grupo etáreo [6]. Por ello la OMS presentó dos instrumentos de política internacional que han guiado la acción sobre el envejecimiento desde 2002: la Declaración Política y plan de acción internacional de Madrid sobre el envejecimiento y el documento Envejecimiento Activo: un marco político de la Organización Mundial de la Salud. Estos documentos se circunscriben en normas internacionales de derechos humanos las cuales direccionan una variedad de ámbitos en que las políticas pueden incidir en esta población [4].

El envejecimiento afecta todos los órganos corporales; en los vasos sanguíneos y corazón hay menor distensibilidad y pérdida de tejido muscular; el riñón declina la velocidad de filtración glomerular, poca capacidad de dilución/concentración y de hidroxilación de

la vitamina D; la masa muscular se pierde e incrementa la infiltración lipídica asociada a la baja fuerza; aumenta la grasa corporal (especialmente visceral); hay resistencia a la insulina asociada a pérdida de células beta; disminución de testosterona y andrógenos en la andropausia, de estrógenos y progesterona en la menopausia, del eje hormonal del crecimiento y el factor de crecimiento insulínico en la somatopausia; el cerebro reduce su volumen y peso con compromiso en ciertas funciones [7] como coordinación, patrones del sueño [8], aumento de gránulos de lipofusina, hipertrofia de la glía astrocitaria, atrofia y pérdida cortical de neuronas y de ciertos núcleos subcorticales [9]. Las células gliales como componente estructural del cerebro [10-12] están involucradas en la complejidad de las redes neuronales y las formaciones de memoria [13-16] que se afectan en el envejecimiento.

La hipótesis que el ejercicio incide positivamente en funciones y estructuras cerebrales, brinda un acercamiento a posibles mecanismos neuroprotectores [17]. Se considera que el ejercicio incrementa la capacidad aeróbica aumentando el flujo sanguíneo encefálico, mejorando la utilización de glucosa y oxígeno, incrementando la disponibilidad de insulina, lo cual se refleja en la neurogénesis, regulación de neurotransmisores y las conexiones sinápticas [18]. Asimismo, hay liberación de calcio útil para el funcionamiento neuronal, se mejora la función cognitiva [19], se puede disminuir el riesgo de presentar patologías neurológicas y reducir la tasa de envejecimiento al favorecer la capacidad de reserva cognitiva –en adelante RC- cerebral [20-22]. De hecho, las personas físicamente activas especialmente en la mediana edad, desarrollan funciones cognitivas de manera prolongada [23].

El cerebro mantiene la capacidad genuina de reorganizarse a lo largo de toda la vida [24,25] y esta plasticidad describe diversos cambios y adaptaciones neuronales asociadas a sus interconexiones [1]. Desde esta concepción, el

ejercicio promueve transformaciones nerviosas (plasticidad cerebral) que, en conjunto con la contracción muscular, libera factores humorales que regulan el metabolismo a través de la interacción de diferentes órganos y sistemas [26]. En este sentido, el fisioterapeuta tiene un papel significativo prescribiendo ejercicio, para lograr intervenir en los sistemas de control del movimiento corporal humano (MCH) [27]. Conocer los cambios físicos y funcionales del envejecimiento y especialmente a nivel cerebral, puede contribuir a implementar acciones efectivas desde todos los profesionales de salud, donde la fisioterapia propende en la mejoría de la función física general. Por tal motivo, este artículo de revisión documental busca identificar y analizar los beneficios del ejercicio en la promoción de la plasticidad cerebral y su incidencia en los procesos de envejecimiento neuronal, como una base para optimizar las intervenciones de este profesional.

Metodología

Se elaboró una revisión tipo narrativa de artículos que citan los efectos de la plasticidad cerebral mediada por el ejercicio, sobre el envejecimiento neural buscando información en las bases Pubmed, Medline, Scielo y PEDro utilizando términos MeSH: *brain aging, plasticity, exercise y physical therapy*. Los criterios para la selección de la información fueron: artículos en inglés, portugués y español desde 2000 hasta 2018, que mencionan los efectos del ejercicio sobre el envejecimiento neural y la plasticidad cerebral que presentaran intervenciones en grupos de adultos mayores. Se utilizó la ruta de búsqueda: *brain aging* [Title/Abstract]) AND *plasticity* [Title/Abstract] AND *exercise* [Title/Abstract] AND *physical therapy* [Title/Abstract] y tras combinarse con el término booleano OR para evitar duplicidad. Del total de publicaciones elegibles (Pubmed (53), Medline (53), Scielo (6) y PEDro (5)), se excluyeron artículos con deficiente información en la temática o de los cuales no se encontró texto

completo. Al final se seleccionaron 88 artículos y se incluyeron referencias impresas y libros, para un total de 96 referencias incluidas en el presente documento.

Resultados

Envejecimiento neural: procesos fisiológicos interrelacionados

La vejez conlleva unos cambios neurobiológicos como la disminución de reservas de oxígeno cerebral, del tamaño encefálico (entre 10-15%) sin afectar el contenido intra-craneario que permanece estable por aumento progresivo del volumen de líquido cefalorraquídeo; ensanchamiento de los surcos y ventrículos, atrofia cortical y de algunos núcleos subcorticales (causando enlentecimiento y disfuncionamiento cognitivo, baja capacidad de aprendizaje y mayor tasa de olvido, entre otras) [28]. Después de los 80 años el cerebro pesa un 20% menos en mujeres y un 22% menos en hombres. El flujo sanguíneo cerebral total disminuye un 20% y los factores inflamatorios periféricos liberados durante el proceso isquémico deterioran varios órganos remotos, incluido el cerebro. Los pacientes con enfermedad arterial periférica presentan disfunción cognitiva con factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad y estilo de vida sedentario. Específicamente la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y vascular son factores claves en la fisiopatología tanto de la enfermedad arterial periférica como de las enfermedades neurodegenerativas. [29].

En un cerebro senil sin patologías, hay menor número de neuronas en ciertas regiones con células atroficas y distróficas, pérdida de sinapsis y disminución de la neurotransmisión [30]. La pérdida celular se da en regiones como el *locus coeruleus* y el área 8A de la corteza prefrontal dorsolateral con disfunción mitocondrial que genera especies reactivas del oxígeno y nitrógeno involucradas en el daño celular,

aumento del estrés oxidativo y lesiones de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. La atrofia selectiva de neuronas, conlleva a la pérdida progresiva dendrítica y sináptica en la corteza prefrontal y parieto-temporal. La afección de la transmisión sináptica está dada por cambios en la expresión génica y proteica (compromiso de los canales de calcio y receptores GABA, favoreciendo la neurotransmisión excitatoria más que la inhibitoria) que fomenta el daño cortical [7]. Los mecanismos excitotóxicos vinculados a la apoptosis asociada al estrés, favorecen la muerte celular en áreas abundantes de neuronas glutamatérgicas.

Los neurotransmisores más comprometidos son la acetilcolina y la noradrenalina de proyección cortical al igual que la dopamina del sistema nigroestriatal. Las dos mitades del cerebro envejecen diferente y la atrofia afecta al hemisferio derecho (encargado de las cosas nuevas) más rápidamente que al hemisferio izquierdo, vinculado a situaciones conocidas. En general, los hombres pierden tejido en los lóbulos frontales y temporales, mientras que el hipocampo y áreas septales son mayormente afectadas en mujeres [31]. Estas regiones se relacionan con la memoria y las habilidades viso-espaciales, siendo posible que las mujeres tengan más dificultades que los hombres para recordar cosas y para orientarse a medida que envejecen en relación al espacio y movimiento [32]. También ciertas hormonas tienen efectos en la función cerebral. Los niveles serotoninérgicos y colinérgicos involucrados en funciones cognoscitivas, pueden ser modulados por los estrógenos; estos también previenen la isquemia cerebral en el hipocampo, hipotálamo y tálamo, ayudan al mantenimiento de circuitos neuronales y al mantenimiento de los niveles de lipoproteínas. El estrógeno estimula el crecimiento dendrítico y de espinas sinápticas hipotalámicas e hipocámpales y sobre la red vascular favorece la vasodilatación; protege contra las excitoxinas, el estrés oxidativo, la proteína β amiloide y evita la agregación plaquetaria, [9].

Los pacientes diagnosticados con trastornos neurológicos degenerativos propios de la edad, exhiben una variedad de síntomas físicos y psiquiátricos como atrofia muscular, inmovilidad general y depresión. Aquellos que participan en programas de fisioterapia, muestran mejoría clínica que incluye disminución de la depresión y otros comportamientos relacionados con el estrés. La medicina regenerativa ha avanzado con dos terapias principales basadas en células madre para el sistema nervioso central (SNC): trasplante de células madre exógenas y mejora de la neurogénesis endógena. Esta última utiliza un método natural para promover la plasticidad cerebral que puede reparar las deficiencias neurológicas [33]. Por eso la promoción del ejercicio como facilitador de la plasticidad cerebral, puede ser una intervención segura, de bajo costo y con buenos resultados, tanto en procesos de lesiones neurodegenerativas como en el envejecimiento cerebral normal.

Plasticidad cerebral mediada por el ejercicio

El envejecimiento es un fenómeno multidimensional, que incluye aspectos sociales, psicológicos, fisiológicos, genéticos, morfológicos, celulares y moleculares, que causan el declive de las funciones orgánicas. Aunque existe un deterioro neural con la edad, el cerebro es capaz de aumentar la actividad neuronal y desarrollar un andamiaje para modular la función cognitiva. Las neuroimágenes funcionales revelan que los cerebros de sujetos longevos muestran actividad incoordinada y focalizada, específicamente en respuesta a estímulos de función ejecutiva en la corteza prefrontal [7]. Por ende, el aumento en su activación neural por estímulos externos, es una clara señal de plasticidad neural [18]. Según el *Copenhagen Consensus statement 2019: physical activity and ageing*; el ejercicio y la actividad física tienen efectos en el estado físico, la salud, el funcionamiento cognitivo, la capacidad funcional, el compromiso, la motivación y el bienestar psicológico de los adultos mayores

[34], los cuales pueden influir positivamente en el desarrollo de la plasticidad cerebral.

La plasticidad cerebral es un término acuñado desde la década de los 90's, para describir diversos procesos asociados a conexiones neuronales. Gispen, en 1993, la define como la habilidad de una neurona de adaptarse a cambios en ambiente interno o externo, a la experiencia previa o a las lesiones [35]. Diversas experiencias pueden conllevar a alteraciones morfológicas en el SNC [36]; sin embargo, el cerebro sigue siendo dinámico incluso en la edad avanzada y puede beneficiarse de los múltiples estímulos externos que apoyan o restan valor a la RC [37]. La plasticidad ocurre en las áreas sensitivas, motoras y en áreas que controlan las funciones ejecutivas [38]. Se considera que la inteligencia, la educación y el nivel físico y ocupacional son componentes importantes de esta reserva. Los estudios estructurales y funcionales de neuroimágenes sugieren que los sustratos neurales intuyen procesos de plasticidad cerebral asociada a opciones de estilo de vida, la educación, buen hábito dietético de toda la vida, las actividades de ocio y la retención de la capacidad mental de los últimos años [39].

La RC explica porqué las personas con mayor coeficiente intelectual, educación, logros profesionales o participación en actividades físicas, tienen cambios cognitivos menos graves en presencia de patología relacionada con la edad o enfermedades [40]. Esta puede permitir la aplicación flexible de estrategias de intervención para promover funciones ejecutivas. Además, permite a los individuos una mayor eficiencia neuronal, mayor capacidad neuronal y de compensación a través del reclutamiento de regiones adicionales del cerebro. Conocer la RC facilita la detección precoz de los cambios cognitivos mediados por la edad y la enfermedad; sin embargo, es importante destacar que esta no es fija, sino que continúa evolucionando a lo largo de la vida, incluso las intervenciones de etapa tardía son prometedoras.

ras para aumentarla y reducir la prevalencia de la enfermedad y otros problemas relacionados con la edad [41].

Estudios de comportamiento a nivel celular y molecular en animales muestran efectos significativos del enriquecimiento cerebral en respuesta a estímulos medio ambientales, lo que implica niveles mejorados de estimulación sensorial, cognitiva y motora a través de la vivienda en ambientes complejos y novedosos. Además, los niveles crecientes de ejercicio físico voluntario, pueden tener efectos significativos en el cerebro y el comportamiento, informando así los efectos entre actividad mental y física en roedores [42]. Una alta RC puede ser neuroprotectora al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y aunque la base neurobiológica no se ha determinado con claridad, factores como el bilingüismo, las relaciones sociales, la educación, el ejercicio físico, el desempeño laboral y la nutrición, desempeñan un papel importante [11,43]. La RC es importante en el contexto del envejecimiento, pero tiene una aplicabilidad más amplia a todas las formas de compromiso cerebral, mostrando vínculos con conceptos compensatorios y neuroprotectores [44,45].

En 2015, el Instituto de Medicina de Estados Unidos publicó un informe titulado *Envejecimiento cognitivo: progreso en la comprensión y oportunidades para la acción*, que aborda el concepto emergente de envejecimiento cognitivo y su importancia para la salud pública, orientando acciones para comprender y mantener la salud cognitiva de los adultos mayores, donde el ejercicio juega un papel relevante [46,47]. El ejercicio afecta la función cerebral de manera positiva y en modelos experimentales con roedores, aumenta el flujo sanguíneo cerebral y la generación de nuevas neuronas en el hipocampo (capacidad duplicada o incluso triplicada del giro dentado para generar nuevas neuronas y aumento en el tamaño del hipocampo). Esta actividad aumenta la plasticidad sináptica, angiogénesis y niveles de neurotrofinas (las

proteínas que regulan el crecimiento de las células nerviosas y apoyan la salud neuronal). También fomenta la “separación de patrones visuales”, que permite distinguir y recordar diferentes formas, aumentando la precisión de la memoria, siendo ambas funciones procesadas en la región de giro dentado del hipocampo, el cual es especialmente susceptible a los cambios relacionados con la edad [48,49].

Febbraio, en 2016, analizó varias publicaciones que demostraron un “diálogo” o relación entre múltiples tejidos durante el ejercicio para proteger el organismo contra pérdida de memoria, enfermedades metabólicas, cáncer y degeneración en la retina. Esto proporciona una base molecular acerca del concepto “ejercicio como medicina” y aunque este previene/reduce el riesgo de varias enfermedades, los mecanismos celulares que sustentan sus efectos aún son materia de investigación [50]. El ejercicio optimiza la función cerebral y cognitiva, como lo demostró Moon [51] quien trató los miotúbulos L6 con el agonista de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) 5aminoimidazol-4carboxamida ribonucleótido (AICAR) buscando replicar las adaptaciones del ejercicio in-vitro. El análisis reveló la presencia de catepsina B (mioquina que aumenta sus niveles plasmáticos durante el ejercicio). En humanos, los niveles séricos de catepsina B se relacionan con la memoria y la buena condición física. Esto demostró que el ejercicio induce la liberación de esta mioquina por la contracción muscular teniendo efectos en la función cerebral, validando la hipótesis que el ejercicio retrasa la demencia y otros procesos comunes en el envejecimiento.

Chrysostomou [52] demostró que el ejercicio revierte la vulnerabilidad del daño de la retina, pues las células ganglionares son susceptibles a las lesiones causadas por el envejecimiento. Como los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y de AMPK aumentan con el ejercicio, se investigó la función de estas moléculas como agentes protectores en la

lesión retiniana de ratones. Demostraron que las células ganglionares retinianas aumentan la presión intraocular durante el ejercicio, preservando las sinapsis en la retina. Además, cuando se produce una lesión en ratones sedentarios los niveles de BDNF disminuyen, pero esto no ocurre en ratones activos. No obstante, en ratones con haploinsuficiencia de BDNF o cuando es bloqueado farmacológicamente, se merma el efecto benéfico del ejercicio [53].

También existen modificaciones del ADN celular promovidas por el ejercicio. Los telómeros protegen la integridad del ADN, sirviendo como topes en las porciones terminales de los cromosomas. La longitud del telómero disminuye con el envejecimiento y se ha mostrado que el tamaño de los leócitos y las células musculares esqueléticas de los telómeros puede asociarse positivamente con una vida sana y correlacionarse inversamente con el riesgo de varias enfermedades relacionadas con la edad. Los niveles más altos de actividad física o ejercicio se relacionan con longitudes más largas en diversas poblaciones, y los atletas tienden a tener longitudes de telómeros más largos que los no deportistas. Esta relación es particularmente evidente en los individuos de mayor edad, lo que sugiere un papel del ejercicio en el combate de las disminuciones típicas inducidas por la edad. Aún se discuten los mecanismos potenciales que afectan la longitud del telómero, incluidos los cambios en la actividad de la telomerasa, el estrés oxidativo, la inflamación y la disminución del contenido de células satélite del músculo esquelético [53].

A medida que prevalece la transición demográfica hacia un envejecimiento, la mejora y/o el mantenimiento de la función cerebral son cada vez más relevantes. Hasta la fecha, la efectividad de los enfoques de entrenamiento cognitivo, cardiovascular y sensoriomotor en adultos mayores han demostrado medidas de rendimiento neuropsicológico y conductual. Estructuralmente, la práctica del ejercicio se

asocia a aumentos volumétricos del cerebro y funcionalmente con la reorganización del reclutamiento de redes neuronales y aumentos en los niveles de su activación. El cerebro humano conserva un alto grado de plasticidad en la vejez y la práctica de ejercicio conduce a un procesamiento más eficiente, con menos compromiso neuronal para realizar la misma tarea. Si bien el concepto de economización encuentra un amplio apoyo en poblaciones sanas, en los grupos de pacientes este efecto ha demostrado estar ausente o revertido [54]. Algunas especies e individuos pueden aprender habilidades cognitivas con mayor facilidad que otras y las experiencias de aprendizaje y la función cortical contribuyen a tales diferencias, pero los factores específicos que determinan las capacidades intelectuales de un organismo siguen siendo investigados [55].

Ejercicio para promover el envejecimiento neural saludable

El proceso de envejecimiento involucra mecanismos en distintos niveles, caracterizados por el daño progresivo y generalizado de la funcionalidad orgánica que conlleva a mayor vulnerabilidad al ambiente, susceptibilidad a la enfermedad y alta probabilidad de muerte [56]. El envejecer es un proceso universal, progresivo e intrínseco inherente a todo ser vivo como reflejo de la interacción entre el medio ambiente y el programa genético, donde ocurren cambios multisistémicos representados en el organismo y afectando las categorías del movimiento [57]. En los últimos años se ha suscitado una serie de hitos que promueven el envejecimiento activo. Limón y Ortega [58] realizaron una revisión histórica de la evolución de dicho concepto, que apareció en 1953 como la *teoría de la actividad* propuesta por Havinghurst y Albrecht, pasando por el informe de J. Delors en 1996, la II Asamblea Mundial del Envejecimiento en 2002, la Conferencia sobre Envejecimiento Activo y Saludable en 2010 hasta el reconocimiento del 2012 como el “Año Europeo del Envejecimiento Activo y Solidaridad entre las Generaciones”.

El envejecimiento activo es un proceso que brinda oportunidades en salud, para mejorar la calidad de vida, la independencia funcional y promueve el bienestar físico, mental y social durante el ciclo vital; de acuerdo a las necesidades y capacidades del adulto mayor [59]. Según la *Physical Activity Guidelines for Americans* [60], existe una fuerte evidencia que la práctica regular de ejercicio atenúa el riesgo de muerte prematura, enfermedades coronarias, derrame cerebral, hipertensión arterial, diabetes, síndrome metabólico, cáncer, además promueve la función cognitiva, mejora la densidad ósea, la calidad del sueño, la condición muscular y previene el aumento de peso y las caídas [61]. Hay fuerte evidencia para prescribir el ejercicio como medicamento en el tratamiento de 26 enfermedades, mostrando efectos positivos sobre la patogenia y los síntomas en enfermedades psiquiátricas, neurológicas, metabólicas, cardiovasculares, pulmonares, trastornos musculoesqueléticos y cáncer [62].

El ejercicio mejora el cuerpo en múltiples niveles. En respuesta a ciertos estímulos como el ejercicio y/o las lesiones (por ejemplo, hipoxia, calor, radicales libres, etc.), el organismo lanza sistemas de protección y reparación endógenos, alterando la expresión génica y causando liberación de factores que lo preparan para el próximo desafío. Estos factores, implican efectos tróficos, antioxidación, metabolismo energético y anti-inflamación; otros mantienen la homeostasis cerebral y lo protegen de embates patológicos. El ejercicio puede modular la activación microglial en el SNC, pues una baja intensidad es suficiente para inducir un efecto de activación anti-microglial a través de mecanismos variados que previenen la neuroinflamación. Sin embargo, este mecanismo de regulación a baja intensidad es poco claro, pues las citocinas proinflamatorias son segregadas de diversas fuentes (por ejemplo, neuronas lesionadas, astrocitos y microglia). Por lo tanto, el efecto de activación anti-microglial del ejercicio

puede interpretarse indirectamente al regular los niveles de factores tróficos, que atenúan la lesión neuronal y la activación microglial. También se sugiere que el ejercicio físico puede cambiar la composición del microbioma intestinal, que luego afecta la inflamación tanto periférica como central, incluida la activación microglial en el SNC [63].

El sistema nervioso es complejo y dinámico y su función depende en gran medida del aporte óptimo de oxígeno y glucosa [64]. Para lograrlo, el ejercicio favorece la neuroplasticidad a nivel molecular, celular y estructural, con la adecuada prescripción para las personas mayores acorde a su estado funcional [65]. Básicamente, promueve la neuroprotección fisiológica, resguardando al cerebro de los embates internos y externos a las que está sometido a lo largo de la vida [66]. Adultos entre 60-79 años incrementan el volumen de materia gris y blanca en los lóbulos temporal y frontal bajo entrenamiento aeróbico. También hay cambios en las cortezas prefrontal y parietal mediante ejercicio durante más de 6 meses. Además, resultan mejorías en la memoria episódica asociadas a mayor activación prefrontal e hipocampo [67]. Los estrógenos y los factores de crecimiento interactúan en el tejido cerebral, especialmente el BDNF y regula la expresión del mARN, los cuales ayudan a la conservación y supervivencia neuronal, la formación de nuevas sinapsis y tienen efectos sobre el sistema serotoninérgico y la proteína cinasa-C. Del mismo modo, la testosterona incrementa las concentraciones de los factores de crecimiento cerebral (NGF). En el hipocampo, estimula la expresión del gen del BDNF, responsable de la producción de las proteínas que promueven la neurogénesis a la vez que protege a las ya existentes [68].

El ejercicio es la mejor terapia antienviejimiento disponible [69] que mantiene la óptima actividad funcional [70]. En roedores, el ejercicio induce cambios en neurotransmisores, aumenta los niveles de neurotrofina, la mor-

fología neuronal y la vascularización cerebral. Además, se mejora la memoria dependiente del hipocampo y la neurogénesis. En los seres humanos, existe relación positiva entre la capacidad aeróbica, plasticidad del hipocampo y la memoria [71,72]. La contracción de los músculos esqueléticos durante el ejercicio libera factores humorales que regulan el metabolismo a través de la interacción con otros órganos no musculares. Las mioquinas son efectores derivados de los músculos que regulan el metabolismo por acción autocrina, paracrina o endocrina, consideradas como factores del ejercicio que pueden mejorar la función cerebral [6]. Sujetos adultos mayores que habían practicado actividad aeróbica durante al menos 180 min/semana durante los últimos 10 años consecutivos, mostraron estructuras de vasos sanguíneos cerebrales similares a las de las personas más jóvenes [30].

Según una revisión sistemática de Franco-Martin, existe influencia del tiempo de aplicación del ejercicio en los cambios cerebrales. Intervenciones con duración ≥ 6 meses hasta 12 meses tienen los mejores efectos comparadas con aquellas de menor tiempo [73,74]. Esto se complementa con variables como la intensidad. Esta variable muestra gran heterogeneidad y no permite establecer resultados concluyentes [73]. Sin embargo, estudios de dosis-respuesta en entrenamiento aeróbico y de resistencia han encontrado umbrales mínimos efectivos: para ejercicio aeróbico a intensidad moderada durante 150-300 min/semana o 75-150 min/semana a intensidad vigorosa; para entrenamiento de fuerza es 2-3 sesiones/semana a alta intensidad. Para equilibrar dosis de ejercicio, las recomendaciones dependen de la prescripción de frecuencia de ejercicio, tipo y tiempo. En ausencia de una medida de intensidad, el ejercicio generalmente se prescribe 2-3 veces/semana durante 45-60 min, con las tareas más difíciles practicadas 2-3 veces/sesión [75], apuntando tanto a la comunidad en general como individual, realizado en un entorno grupal o en el hogar; se aconseja que las personas

con alto riesgo (como caídas) no deben estar sin supervisión [76].

Al elaborar un programa de ejercicio se deben tener en cuenta los tres principios fisiológicos fundamentales: intensidad, especificidad y reversibilidad del efecto de entrenamiento, y considerar las contraindicaciones en algunas enfermedades y condiciones crónicas, las reacciones adversas o efectos secundarios de los medicamentos, la motivación y necesidades específicas [77,78], además de variables individuales como la edad, nivel de entrenamiento, limitaciones tanto físicas y psicológicas. Toda sesión de ejercicio debe incluir el esquema tradicional: calentamiento (3-15 minutos iniciales), fase principal (enfocada a conseguir los objetivos planteados) y enfriamiento o vuelta a la calma (2-5 minutos finales) y todo programa de ejercicio debe seguir tres etapas: *Etapas de inicio*, son las 4-6 semanas iniciales de ejercicio a intensidad baja, de corta duración y pocas veces/semana. La *etapa de mejoría* dura de 4-5 meses donde se incrementa la frecuencia, intensidad y duración de entrenamiento. La *Etapas de mantenimiento* comienza a partir del sexto mes y se centra en la persistencia del ejercicio [79].

Para llevar a cabo un programa de ejercicio, un profesional capacitado es el fisioterapeuta. Según el Journal of Gerontology & Geriatric Research, la fisioterapia geriátrica se definió como una especialidad médica en 1989 enfocada a una amplia gama de preocupaciones con respecto al proceso de envejecimiento [80]. El fisioterapeuta es un profesional capaz de guiar y promover la salud física, psicológica y funcional en todas las poblaciones incluido el adulto mayor [81]. Este profesional es experto en prescribir ejercicio como parte de una intervención estructurada, segura y efectiva para promover la función física de los sujetos a medida que envejecen. Más que cualquier otra profesión, los fisioterapeutas previenen y tratan enfermedades crónicas y discapacidad en adultos mayores a través de actividades

específicamente prescritas [82]. La sección de geriatría de la American Physical Therapy Association (APTA) en su publicación del 2009 *Physical Therapists as Exercise Experts with Aging Adults Curriculum Guidelines: Content in Professional Physical Therapist Education* [83], proporciona las bases curriculares que este profesional adquiere en su formación, las cuales aseguran una intervención acertada acorde a las necesidades de esta población [84] y soporta su acción en la prescripción de ejercicio en el adulto mayor.

Actualmente existen varios programas para adultos mayores dirigidos por fisioterapeutas. Uno de los más populares es el programa de ejercicios de Otago que promueve el equilibrio y fuerza con ejercicios individualmente adaptados en el hogar durante 52 semanas. Este programa comenzó en Nueva Zelanda y fue desarrollado, probado y demostrado para la prevención de caídas y lesiones relacionadas en individuos de alto riesgo (>80 años y aquellos que han tenido una caída anterior dentro de un año calendario) y promover la independencia en comunidad. Fue desarrollado por John Campbell y Clare Robertson, investigadores en la Universidad de Otago en Dunedin, Nueva Zelanda. El Centro Nacional para la Prevención de Lesiones y Control (NCIPC) y Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), modificaron y adaptaron el manual del Programa de Ejercicios Otago para uso en los Estados Unidos. El NCIPC se enfoca en prevenir lesiones (incluidas las de caídas entre adultos mayores) mediante investigación, implementación de programas y evaluación, y gracias a la autorización de los autores originales, pudo adaptar el contenido del manual del programa de ejercicios para la implementación a nivel estatal y local de acuerdo con las normas y reglamentos vigentes [85].

Los resultados de investigaciones poblacionales han demostrado que los factores de estilo de vida modificables, incluida la actividad física, el compromiso cognitivo y la dieta, son

una estrategia clave para mantener la salud del cerebro durante el envejecimiento. De hecho, hay relaciones entre los factores del estilo de vida, la estructura y función cerebral y la función cognitiva en adultos mayores [86-90]. Por ejemplo, el ejercicio y la dieta modulan sustratos comunes de neuroplasticidad, mientras que el compromiso cognitivo mejora la RC cerebral [91]. El ejercicio regular puede ser una intervención beneficiosa para contrarrestar la atrofia cortical y puede proporcionar protección contra el deterioro cognitivo futuro en el adulto mayor [92]. Los hallazgos actuales de los cambios en los factores de crecimiento neuroprotector y el rendimiento neurocognitivo a través del ejercicio, sugieren que los prerrequisitos moleculares y neurales para la plasticidad se preservan en individuos ancianos [93].

Por ende, el ejercicio regular y prescrito para personas mayores, está asociado con un menor riesgo de morbilidad y una mejoría en la calidad de vida, requiriendo profesionales idóneos y capacitados para tal fin. Un informe histórico del Instituto de Medicina de Estados Unidos, concluyó que la fuerza laboral de atención médica no está preparada para brindar servicios de atención médica efectivos y eficientes a los adultos mayores, y el número de profesionales de la salud especializados en geriatría es insuficiente para satisfacer las necesidades de esta población. Dado que los adultos mayores comprenderán el gran porcentaje de pacientes/clientes en casi todos los entornos de práctica, los fisioterapeutas deben ser competentes en su cuidado. A través de los esfuerzos explícitos y concertados, la profesión de fisioterapia estará cada día mejor preparada para satisfacer las demandas de la fuerza laboral creadas por una América que envejece a pasos agigantados [94].

Conclusiones

El aumento de la esperanza de vida a nivel mundial ha incrementado el número de personas mayores que pueden sufrir alteraciones

propias del proceso de envejecimiento, sobre todo a nivel cerebral. Un punto a considerar lograr una población sana es lo que la OMS denominó el “Envejecimiento Activo”, que promueve estrategias de promoción de salud y prevención de deficiencias, limitación en las actividades funcionales, las limitaciones en los roles de los sujetos e involucra programas de ejercicio practicado de manera regular. En síntesis, el ejercicio mantiene y mejora la función de los sistemas que intervienen en el MCH como el músculo-esquelético, cardiovascular/pulmonar, neurológico, tegumentario [95], endocrino-metabólico, inmunológico y psico-neurológico; lo cual se traduce en una mejora funcional, sinónimo de mejor salud, mayor adaptación al medio ambiente y resistencia a la enfermedad [96].

Aunque la contracción muscular es capaz de liberar proteínas y metabolitos en el ejercicio, otros órganos podrían ejercer funciones endócrinas durante el mismo. Por ello, conocer comprender y aplicar los beneficios que promueve el ejercicio en el adulto mayor permite dilucidar los beneficios de la plasticidad cerebral y sus efectos en el envejecimiento neural, brindando mejores panoramas en la prescripción del ejercicio. Destaquemos, entre otros, los siguientes: la angiogénesis y el aumento del flujo sanguíneo cerebral; la generación de nuevas neuronas en el hipocampo; la plasticidad sináptica; aumento de neurotrofinas, BDNF y de AMPK; aumento de catepsina B que mejora la función de la memoria; la prevención de la pérdida de factor neurotrófico derivado del cerebro en

la retina; cambios de la expresión génica y la liberación de factores que causan efectos tróficos, antioxidantes, energéticos y anti-inflamatorios; el mantenimiento de la longitud de los telómeros y su relación con la capacidad de proteger el ADN de los daños y las consecuencias asociadas, entre otros, permite dilucidar los beneficios de la plasticidad cerebral y sus efectos en el envejecimiento neural, brindando mejores panoramas en la prescripción del ejercicio.

Finalmente, se debe reflexionar acerca del reforzamiento de los programas de ejercicio de calidad dirigido a los adultos mayores a través de profesionales cualificados, como por ejemplo el fisioterapeuta. Estos programas pueden lograr un ahorro considerable en los sistemas de salud al disminuir costos en accidentes cerebrovasculares, caídas, infartos o secuelas de enfermedades de origen neurodegenerativas, tan comunes en los últimos tiempos. Por tal razón, es importante continuar adelantando investigaciones científicas, que permitan comprender, evaluar e intervenir a los adultos mayores mediante el estímulo de la plasticidad cerebral mediada por ejercicio y así poder implementar acciones para mejorar los sistemas involucrados en el MCH, fortaleciendo así el cuerpo de conocimiento de la fisioterapia, como una profesión que refleja gran compromiso social.

Conflictos de interés: los autores no declaran conflicto de intereses.

Fuentes de financiación: la fuente de financiación fueron recursos propios de los autores.

Literatura citada

- Martínez-Pérez TJ, González-Aragón CM, Castellón-León G, González-Aguilar B. **El envejecimiento, la vejez y la calidad de vida: ¿éxito o dificultad?** *Rev Finlay* 2018; 8(1):59-65.
- Jasso-Salas P, Montoya-Arce BJ, Barreto-Villanueva A, Serrano-Avilés T. **Hitos Demográficos del Siglo XXI: Envejecimiento.** Tomo II. 2° ed. Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México; 2014.
- Collado-Hernández CM, Pérez-Núñez V, Rosales-Ponce R, Collado-Pérez VC, González-Miranda JM. **La actividad física terapéutica y profiláctica en el adulto mayor.** *Multimed* 2018; 1:178-191.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). **Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud.** Washington: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2015.
- Aponte-Daza VC. **Calidad de vida en la Tercera Edad.** *Ajayu* 2015; 13(2):152-182.
- Rubio-Olivares, DY, Rivera-Martínez L, Borges-Oquendo LC, González-Crespo FV. **Calidad de vida en el adulto mayor.** *Varona* 2015; 61:1-7.
- Salech F, Jara R, Michea L. **Cambios Fisiológicos asociados al Envejecimiento.** *Rev Med Clin Condes* 2012; 23(1):19-29.
- Beltrán-Campos V, Padilla-Gómez E, Palma L, Aguilar-Vázquez A, Díaz-Cintra S. **Bases neurobiológicas del envejecimiento neuronal.** *Rev Digital Universitaria* 2011; 12(3):1-11.
- Duzel E, van Praag H, Sendtner M. **Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function?** *Brain* 2016; 139(Pt 3):662-673. DOI: 10.1093/brain/awv407
- Zheng Z, Zhu X, Yin S, Wang B, Niu Y, Huang X, et al. **Combined cognitive-psychological-physical intervention induces reorganization of intrinsic functional brain architecture in older adults.** *Neural Plast* 2015; 2015:1-11. DOI: 10.1155/2015/713104
- Kalladka D, Muir KW. **Stem cell therapy in stroke: Designing clinical trials.** *Neurochem Int* 2011; 59:367-370.
- Smith GS. **Aging and neuroplasticity.** *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15(1):3-5.
- Herrera-Peco I, Sola R, Osejo V, Wix-Ramos R, Pastor J. **Participación de los astrocitos activados mediante albúmina en la epileptogénesis.** *Rev Neurol* 2008; 47(11):582-587.
- Stefanova N, Reindl M, Neumann M, Haass C, Poewe W, Kahle PJ, et al. **Oxidative stress in transgenic mice with oligodendroglial α -synuclein overexpression replicates the characteristic neuropathology of multiple system atrophy.** *Am J Pathol* 2005; 166(3):869-876.
- Costa FAL, Moreira Neto FL. **Satellite glial cells in sensory ganglia: its role in pain.** *Rev Bras Anesthesiol* 2015; 65(1):73-81.
- Styliadis C, Kartsidis P, Paraskevopoulos E, Ioannides AA, Bamidis PD. **Neuroplastic effects of combined computerized physical and cognitive training in elderly individuals at risk for dementia: an eLORETA controlled study on resting states.** *Neural Plast* 2015; 2015:172192. DOI: 10.1155/2015/172192
- Lewis S. **Glia: Astrocytic parenting?** *Nat Rev Neurol* 2016; 17(1):4-4.
- Gomes F, Carvalho Alcantara, Tortelli VP, Diniz L. **Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão.** *Estud av* 2013; 27(77):61-84. DOI:10.1590/S0103-40142013000100006
- Stefanova N, Reindl M, Neumann M, Haass C, Poewe W, Kahle PJ, et al. **Oxidative stress in transgenic mice with oligodendroglial α -synuclein overexpression replicates the characteristic neuropathology of multiple system atrophy.** *Am J Pathol* 2005; 166(3):869-876.
- Martínez CD, Vargas CR, Arancibia SR. **Estrés oxidativo y neurodegeneración.** *Rev Fac Med* 2003; 46(6):229-235.
- Meyer K, Kaspar BK. **Review: Glia-neuron interactions in neurological diseases: Testing non-cell autonomy in a dish.** *Brain Res* 2015; 12:22.
- Kerr CE, Shaw JR, Wasserman RH, Chen VW, Kanojia A, Bayer T, et al. **Tactile acuity in experienced Tai Chi practitioners: evidence for use dependent plasticity as an effect of sensory-attentional training.** *Exp Brain Res* 2008; 188(2):317-22. DOI: 10.1007/s00221-008-1409-6
- Stranahan AM, Lee K, Mattson MP. **Central mechanisms of HPA axis regulation by voluntary exercise.** *Neuromolecular Med* 2008; 10(2):118-127. DOI: 10.1007/s12017-008-8027-0
- May A. **Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain.** *Trends Cogn Sc.* 2011; 15(10):475-482. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.002
- Steffener J, Stern Y. **Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging.** *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(3):467-473. DOI: 10.1016/j.bba-dis.2011.09.012
- Kim S, Choi JY, Moon S, Park DH, Kwak HB, Kang JH. **Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function.** *Pflugers Arch* 2019; 471(3):491-505. DOI: 10.1007/s00424-019-02253-8
- Pinzón-Ríos ID. **Rol del fisioterapeuta en la prescripción del ejercicio.** *Arch Med (Manizales)* 2014; 14(1):129-143.

28. Vázquez M, Rodríguez A, Villarreal JS, Campos JA. **Relación entre la reserva cognitiva y el enriquecimiento ambiental: Una revisión del aporte de las Neurociencias a la comprensión del Envejecimiento Saludable.** *Cuad neuropsicol* 2014; 8(2):172-201. DOI: 10.7714/cnps/8.2.203
29. Leardini-Tristao M, Charles AL, Lejay A, Pizzimenti M, Meyer A, Estado V, et al. **Beneficial Effect of Exercise on Cognitive Function during Peripheral Arterial Disease: Potential Involvement of Myokines and Microglial Anti-Inflammatory Phenotype Enhancement.** *J Clin Med* 2019; 8(5): 653. DOI: 10.3390/jcm8050653
30. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A. **Envejecimiento cerebral normal y patológico: continuum fisiopatológico o dualidad de procesos involutivos.** *An Real Acad Farm* 2014; 80(3):500-539.
31. Tirro VI. **La vejez y el cerebro.** *Revista Nuevo Humanismo* 2016; 4(1):73-80.
32. Duque-Parra J. **Relaciones neurobiológicas y envejecimiento.** *Rev Neurología* 2003; 36(6):549-554.
33. Lippert T, Watson N, Ji X, Yasuhara T, Date I, Kaneko Y, et al. **Detrimental effects of physical inactivity on neurogenesis.** *Brain Circ* 2016; 2(2):80-85. DOI: 10.4103/2394-8108.186278
34. Bangsbo J, Blackwell J, Boraxbekk CJ, Caserotti P, Dela F, Evans AB, et al. **Copenhagen Consensus statement 2019: physical activity and ageing.** *Br J Sports Med* 2019; 53:856-858. DOI:10.1136/bjsports-2018-100451
35. Park DC, Bischof GN. **The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training.** *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15(1):109-119.
36. Massie CL, Kantak SS, Narayanan P, Wittenberg GF. **Timing of motor cortical stimulation during planar robotic training differentially impacts neuroplasticity in older adults.** *Clin Neurophysiol* 2015; 126(5):1024-1032. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.06.053
37. Redolat-Iborra R. **La estimulación mental como factor potenciador de la reserva cognitiva y del envejecimiento activo.** *Información Psicológica* 2012; 104:72-83.
38. Annunziato NF, Neves de Oliveira CE. **La influencia de la terapia sobre los procesos plásticos del sistema nervioso: teoría e investigación (parte II).** *Rev Fisioter (Guadalupe)* 2007; 6(1):33-39.
39. Vance DE, Kaur J, Fazeli PL, Talley MH, Yuen HK, Kitchin B, et al. **Neuroplasticity and successful cognitive aging: a brief overview for nursing.** *J Neurosci Nurs* 2012; 44(4):218-227. DOI: 10.1097/JNN.0b013e3182527571
40. Steffener J1, Stern Y. **Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging.** *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(3):467-473. DOI: 10.1016/j.bba-dis.2011.09.012
41. Bartres-Faz D, Arenaza-Urquijo En: **Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging.** *Brain Topogr* 2011; 24(3-4):340-357. DOI: 10.1007/s10548-011-0195-9
42. Tucker AM, Stern Y. **Cognitive reserve in aging.** *Curr Alzheimer Res* 2011; 8(4):354-60.
43. Nithianantharajah J, Hannan AJ. **The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders.** *Prog Neurobiol* 2009; 89(4):369-382. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.10.001
44. Lindenberger U, Wenger E, Lövdén M. **Towards a stronger science of human plasticity.** *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(5):261-262. DOI: 10.1038/nrn.2017.44
45. Barulli D, Stern Y. **Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve.** *Trends Cogn Sci* 2013; 17(10):502-509. DOI: 10.1016/j.tics.2013.08.012
46. Blazer DG, Yaffe K, Karlawish J. **Cognitive Aging a Report from the Institute of Medicine.** *JAMA* 2015; 313(21):2121-2122. DOI:10.1001/jama.2015.4380
47. Bherer L. **Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise.** *Ann. NY Acad Sci* 2015; 1337(2015):1-6. DOI: 10.1111/nyas.12682
48. Stern Y. **An approach to studying the neural correlates of reserve.** *Brain Imaging Behav* 2017; 11(2):410-416. DOI: 10.1007/s11682-016-9566-x
49. Grossman E. **Time after time: environmental influences on the aging brain.** *Environ Health Perspect* 2014; 122(9):A238-243. DOI: 10.1289/ehp/122-A238
50. Febbraio MA. **Health benefits of exercise — more than meets the eye!** *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:72-74.
51. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G, et al. **Running induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function.** *Cell Metab* 2016; 24(2):332-340.
52. Chrysostomou V, Galic S, van Wijngaarden P, Trounce IA, Steinberg GR, Crowston JG. **Exercise reverses age related vulnerability of the retina to injury by preventing complement mediated synapse elimination via a BDNF dependent pathway.** *Aging Cell* 2016; 15(6):1082-1091. DOI: 10.1111/acel.12512
53. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L. **Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action.** *Oncotarget* 2017; 8(27):45008-45019. DOI: 10.18632/oncotarget.16726

54. Steffener J, Reuben A, Rakitin BC, Stern Y. **Supporting performance in the face of age-related neural changes: testing mechanistic roles of cognitive reserve.** *Brain Imaging Behav* 2011; 5(3):212-221. DOI: 10.1007/s11682-011-9125-4
55. Degen C, Schröder J. **Training-induced cerebral changes in the elderly.** *Restor Neurol Neurosci* 2014;32(1):213-221. DOI: 10.3233/RNN-139009
56. Vite JS. **Factores que contribuyen al envejecimiento saludable.** *Ciencia & Futuro* 2016; 6(2):121-136.
57. Ramírez-Rodríguez G, Silva-Lucero MC, Gómez-Virgilio L, Ocaña-Fernández MA, Ortiz-López L, Torres-Pérez MO, et al. **Las zonas neurogénicas en el adulto y su relación con las enfermedades neuropsiquiátricas.** *Salud Ment* 2013; 36(3):201-210.
58. Limón MR, Ortega MC. **Envejecimiento activo y mejora de la calidad de vida en adultos mayores.** *Rev Psicol Educ* 2011; 6:225-238.
59. Organización Mundial de la Salud. **Envejecimiento activo: un marco político.** *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2002; 37(2):74-105.
60. U.S. Department of Health and Human Services. **Physical activity guidelines for Americans.** Washington: U.S. Department of Health and Human Services; 2008.
61. Pedersen BK, Saltin B. **Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases.** *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25 (Suppl 3):1-72. DOI: 10.1111/sms.12581
62. Paramio-Pérez G, Ramírez-Camacho R. **Variables psicológicas y fomento de la actividad física durante el proceso de envejecimiento.** *Revista de Educación, Motricidad e Investigación* 2017; 8:13-25.
63. Lin PS, Hsieh CC, Cheng HS, Tseng TJ, Su SC. **Association between Physical Fitness and Successful Aging in Taiwanese Older Adults.** *PLoS ONE* 2016; 11(3):e0150389. DOI: 10.1371/journal.pone.0150389
64. Bayona-Prieto J, Bayona EA, León-Sarmiento F. **Neuroplasticidad, Neuromodulación y Neurorehabilitación: Tres conceptos distintos y un solo fin verdadero.** *Salud Uninorte* 2011; 27(1):95-107.
65. Mee-inta O, Zhao ZW, Kuo YM. **Physical Exercise Inhibits Inflammation and Microglial Activation.** *Cells* 2019; 8(7):691-708. DOI: 10.3390/cells8070691
66. Fortuño-Godes J. **Relación entre ejercicio físico y procesos cognitivos en las personas mayores.** *Ágora educ fis deport* 2017; 19(1):73-87. DOI:10.24197/aefd.1.2017.73-87
67. Carro-Díaz E, Trejo-Pérez JL, Torres-Alemán I. **Efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre el cerebro.** *Ciencia al Día Internacional* 2003; 5(1):1-10.
68. Guzmán-Cortés JA, Villalva-Sánchez AF, Bernal J. **Cambios en la estructura y función cerebral asociados al entrenamiento aeróbico a lo largo de la vida. Una revisión teórica.** *Anu Psicología* 2015; 45(2):203-217.
69. Marcos-Becerro JF. **Las hormonas esteroideas sexuales, el envejecimiento y el ejercicio.** *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* 2008; 1(1):22-36.
70. Balboa-Carmona M, Pérez-Lagares M, Sarasola-Sánchez JL. **Propuestas saludables para el envejecimiento activo.** *Revista Educativa Hekademos* 2012; 11(5):29-36.
71. González-Rodríguez R. **Terapia anti-envejecimiento desde la Atención Primaria de Salud.** *Rev Méd Electrón* 2016; 38(6) 916-919.
72. Arvizu-Martínez ME, Contreras CM, Hernández-Gutiérrez H. **Impacto de un programa de ejercicio en un grupo para adultos mayores con depresión.** *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2007; 12(3):38-49.
73. Franco-Martín M, Parra-Vidales E, González-Palau F, Bernate-Navarro M, Solís A. **Influencia del ejercicio físico en la prevención del deterioro cognitivo en las personas mayores: revisión sistemática.** *Rev Neurol* 2013; 56: 545-554.
74. Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, Basak C, Chaddock L, Kim JS, et al. **Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults.** *Front Aging Neurosci* 2010; 2(32):1-17. DOI: 10.3389/fnagi.2010.00032
75. Farlie MK, Robins L, Haas R, Keating JL, Molloy E, Haines TP. **Programme frequency, type, time and duration do not explain the effects of balance exercise in older adults: a systematic review with a meta-regression analysis.** *Br J Sports Med* 2019; 53:996-1002. DOI:10.1136/bjsports-2016-096874
76. Sherrington C, Tiedemann A, Fairhall N, Close JCT, Lord SR. **Exercise to prevent falls in older adults: an updated meta-analysis and best practice recommendations.** *NSW Public Health Bulletin* 2011; 22(3-4):78-83. DOI: 10.1071/NB10056
77. Skinner J. **Exercise testing and exercise prescription for special cases: theoretical basis and clinical application.** 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
78. American College of Sport Medicine. **ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription.** 9th Edition. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2014.
79. Mora-Bautista G. **El Envejecimiento y su relación con la Actividad Física.** Bogotá DC: Corporación Universitaria Iberoamericana. Facultad de Cinética Humana y Fisioterapia; 2010.
80. Guccione AA, Wong RA, Avers D. **Geriatric Physical Therapy.** St.Louis: ElsevierM; 2012.

81. Bezner JR. **Promoting Health and Wellness: Implications for Physical Therapist Practice.** *Phys Ther* 2015; 95(10):1433-1444, DOI: 10.2522/ptj.20140271
82. World Confederation of Physical Therapy (WCPT). **Active Aging.** London: WCPT; 2010
83. American Physical Therapy Association (APTA). **Physical Therapists as Exercise Experts with Aging Adults Curriculum Guidelines Content in Professional Physical Therapist Education Section on Geriatrics.** Alexandria: APTA; 2009.
84. American Physical Therapy Association (APTA). **Geriatric Physical Therapy Specialty Council on Geriatric Physical Therapy. American Board of Physical Therapy Specialties Description of Specialty Practice.** Alexandria: APTA; 2009.
85. National Center for Injury Prevention and control CDCM. **Tools to implement the Otago exercise pro-gram: A program to reduce falls.** Washington: National Center for Injury Prevention and control CDCM; 2019.
86. Emsaki G, Neshat Doost HT, Tavakoli M, Barekat-ain M. **Memory specificity training can improve working and prospective memory in amnesic mild cognitive impairment.** *Dement Neuropsychol* 2017; 11(3):255-261. DOI:10.1590/1980-57642016dn11-030007
87. Viana-Santosa CE, Oliveira-Ribeiro A, Crepal-di-Lunkes L. **Effects of cerebral gymnastics in cognition and subjective welfare of institutionalized elderly people.** *Fisioter Mov* 2019; 32:1-8. Doi:10.1590/1980-5918.032.ao06
88. Diamond MC. **Response of the Brain to Enrichment.** *An Acad Bras Cienc* 2001; (2001)73:211-220.
89. Azeredo LA, De Nardi T, Levandowski ML, Tractenberg SG, Kommers-Molina J, Wieck A, et al. **The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism affects memory performance in older adults.** *Rev Bras Psiquiatr* 2017; 39:90-94.
90. Bentosela M, Mustaca AE. **Efectos cognitivos y emocionales del envejecimiento: aportes de investigaciones básicas para las estrategias de rehabilitación.** *Interdisciplinaria* 2005; 22(2):211-235.
91. Phillips C. **Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging.** *Neural Plast* 2017; 2017:3589271. DOI: 10.1155/2017/3589271
92. Reiter K, Nielson KA, Smith TJ, Weiss LR, Alfini A, Smith JC. **Improved Cardiorespiratory Fitness Is Associated with Increased Cortical Thickness in Mild Cognitive Impairment.** *J Int Neuropsychol Soc* 2015; 21(10):757-767. DOI: 10.1017/S135561771500079X
93. Tsai CL, Ukropec J, Ukropcová B, Pai MC. **An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment.** *Neuroimage Clin* 2017; 17:272-284. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.10.028
94. Landinez-Parra NS, Contreras-Valencia K, Castro-Villamil A. **Proceso de envejecimiento, ejercicio y fisioterapia.** *Revista Cubana de Salud Pública* 2012; 38(4):562-580.
95. American Physical Therapy Association (APTA). **Guide to Physical Therapist Practice Guide 3.0.** Alexandria: American Physical Therapy Association; 2016.
96. Wong R, Odom CJ, Barr JO. **Building the Physical Therapy Workforce for an Aging America.** *J Phys Ther Educ* 2014; 28(2):12-21.

