



DEPARTAMENTO DE EDUCACIÓN FÍSICA Y DEPORTE

**PROGRAMA DE DOCTORADO
“EDUCACIÓN FÍSICA, SALUD Y DEPORTE”
(R.D. 1393/2007)**

**Respuestas de BDNF y hormonas de estrés al ejercicio físico intenso y
su relación con el estado de ánimo y la memoria de trabajo**

TESIS DOCTORAL

Inmaculada Concepción Martínez Díaz

Sevilla, septiembre de 2016



D. LUIS CARRASCO PÁEZ, Doctor en Educación Física por la Universidad de Granada y Profesor Titular de la Universidad de Sevilla,

INFORMA:

Que la Tesis Doctoral titulada “Respuestas de BDNF y hormonas de estrés al ejercicio físico intenso y su relación con el estado de ánimo y la memoria de trabajo”, presentada por Dña. Inmaculada Concepción Martínez Díaz, ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión, reuniendo las condiciones científico-técnicas requeridas para la obtención del grado de Doctora por la Universidad de Sevilla.

En Sevilla, septiembre de 2016.

Fdo.: Luis Carrasco Páez

Agradecimientos.

En primer lugar me gustaría mostrar mis agradecimientos a todos los sujetos, estudiantes del Grado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad de Sevilla, que han participado en este trabajo. Gracias por vuestra implicación en todas las pruebas llevadas a cabo y por el interés mostrado en la temática.

Por supuesto, tengo que agradecer a mi director de tesis Luis Carrasco su gran ayuda para poder afrontar el presente documento. Evidentemente sin tu esfuerzo, andamiaje y buen hacer no hubiera podido desenredar ese gran ovillo de ideas, datos, inquietudes, procedimientos, etc. que, desde el principio hasta el final, han abordado la realización de esta tesis.

“El secreto de la sabiduría, del poder y del conocimiento es la humildad” (Ernest Hemingway, 1899-1961). Gracias a mis padres por, sin palabras, enseñarme esta frase cada día.

A mis hijos, Clemente y Ventura, quienes dan sentido a mi vida. Gracias por hacerme sentir la madre más afortunada del mundo. Os quiero.

Índice general.

	Pág.
Informe del Director.....	i
Agradecimientos.....	ii
Índice general.....	iii
Índice de tablas.....	vi
Índice de figuras.....	viii
Lista de abreviaturas y siglas.....	xi
Resumen.....	xv
Abstract.....	xvi
INTRODUCCIÓN.....	xvii
1. MARCO TEÓRICO.....	1
1.1. Funciones ejecutivas cerebrales. La memoria de trabajo.....	1
1.1.1. Efectos del ejercicio físico sobre el cerebro y las funciones ejecutivas.....	23
1.1.1.1. Neuroplasticidad inducida por el ejercicio: implicación del BDNF... ..	24
1.1.1.2. Ejercicio físico y funciones ejecutivas: efectos sobre la memoria de trabajo.....	33
1.2. Estrés. Alteración del estado de ánimo.....	39
1.2.1. Neurofisiología del estrés y del estado de ánimo: el eje HPA.....	41
1.2.1.1. Respuestas de hormonas de estrés al ejercicio físico.....	51
1.2.1.2. Ejercicio físico y alteraciones del estado de ánimo.....	53
1.2.2. Influencia del estrés y el estado de ánimo sobre la memoria de trabajo.....	57
1.3. Síntesis.....	59
2. PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN.....	63
3. OBJETIVOS.....	65
3.1. Objetivos generales.....	65
3.2. Objetivos específicos.....	65
4. HIPÓTESIS.....	67
5. METODOLOGÍA.....	69
5.1. Diseño del estudio.....	69
5.2. Muestra. Criterios de inclusión – exclusión y tamaño muestral.....	69

5.3. Variables.....	72
5.3.1. Variable independiente.....	72
5.3.2. Variables dependientes.....	73
5.3.3. Variable de agrupación.....	80
5.3.4. Variables contaminadoras. Control experimental.....	81
5.4. Desarrollo del experimento.....	83
5.4.1. Selección de la muestra.....	83
5.4.2. Obtención de valores de referencia.....	85
5.4.3. Intervención. Ejercicio interválico de alta intensidad.....	86
5.5. Análisis estadístico de los datos.....	88
6. RESULTADOS.....	89
6.1. Características generales de la muestra.....	89
6.2. Valores de referencia.....	91
6.3. Intervención.....	91
6.3.1. Ejercicio interválico de alta intensidad.....	91
6.3.2. Valoración bioquímica.....	94
6.3.2.1. Cambios en el volumen plasmático.....	94
6.3.2.2. BDNF.....	94
6.3.2.3. Hormonas de estrés.....	95
6.3.4. Estado de ánimo.....	97
6.3.5. Memoria de trabajo.....	98
6.3.6. Relación entre variables.....	100
6.3.6.1. Relaciones entre variables antes del ejercicio.....	100
6.3.6.2. Relaciones entre variables al finalizar el ejercicio.....	102
6.3.6.3. Relaciones entre variables 30 min después del ejercicio.....	106
6.3.6.4. Relaciones entre variables a lo largo de la intervención.....	110
6.3.7. Respuesta de BDNF al ejercicio como variable de agrupación.....	120
7. DISCUSIÓN.....	131
7.1. Sobre la muestra y sus características.....	132
7.2. Sobre la intervención: el esfuerzo interválico de alta intensidad.....	134
7.3. Sobre la evaluación bioquímica.....	137
7.3.1. Sobre la respuesta de BDNF.....	139
7.3.2. Sobre la respuesta de hormonas de estrés.....	142
7.4. Sobre los cambios en el estado de ánimo.....	147
7.5. Sobre la memoria de trabajo.....	152
7.6. Sobre la relación entre las variables objeto de estudio.....	158
7.6.1. BDNF y hormonas de estrés.....	163
7.6.2. BDNF y estado de ánimo.....	164
7.6.3. BDNF y memoria de trabajo.....	166
7.6.4. Hormonas de estrés y estado de ánimo.....	168
7.6.5. Hormonas de estrés y memoria de trabajo.....	170
7.6.6. Estados de ánimo y memoria de trabajo.....	172
7.7 Sobre el efecto de la variable de agrupación.....	174

7.8. Limitaciones.....	178
8. CONCLUSIONES.....	180
9. NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	183
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	185
11. ANEXO.....	212

Índice de tablas.

	Pág.
Tabla 1. Importancia de las funciones ejecutivas en diferentes aspectos de la vida.....	1
Tabla 2. Correspondencia entre problemas, objetivos e hipótesis de la investigación.....	68
Tabla 3. Características técnicas de los kits ELISA de BDNF producidos por Abnova™.....	74
Tabla 4. Características técnicas de los kits ELISA de ACTH desarrollados por Abnova™.....	76
Tabla 5. Características técnicas de los kits ELISA de cortisol desarrollados por Abnova™..	76
Tabla 6. Resumen de las variables dependientes del estudio.....	80
Tabla 7. Características físicas, hemodinámicas y cardiorrespiratorias de los sujetos participantes en el estudio.....	90
Tabla 8. Hábitos de práctica, ingesta calórica y características psicológicas de los sujetos....	90
Tabla 9. Valores de referencia obtenidos en la prueba progresiva y máxima.....	91
Tabla 10. Medias \pm sd de la FCmax, FCmed y percepción subjetiva del esfuerzo obtenidas en el ejercicio interválico de alta intensidad.....	92
Tabla 11. Tensión arterial (sistólica y diastólica) registrada en los sujetos al inicio, durante el esfuerzo (al finalizar la repetición nº 5) y justo al acabar el mismo.....	93
Tabla 12. Cambios en el valor hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb) y volumen plasmático (VP) entre los tres puntos de análisis considerados en la intervención.....	94
Tabla 13. Niveles plasmáticos de BDNF (pg/mL) registrados en los tres puntos de análisis considerados en la intervención.....	95
Tabla 14. Niveles plasmáticos de ACTH (pg/mL) registrados en los tres puntos de análisis considerados en la intervención.....	96
Tabla 15. Niveles plasmáticos de cortisol (ng/mL) registrados en los tres puntos de análisis considerados en la intervención.....	97
Tabla 16. Puntuaciones parciales y totales registradas en el cuestionario POMS en los tres puntos de análisis de la intervención.....	98
Tabla 17. Resultados parciales y totales de la prueba DST en los tres puntos de análisis de la intervención.....	99
Tabla 18. Principales correlaciones entre las dimensiones del POMS antes de realizar el esfuerzo.....	101
Tabla 19. Principales correlaciones entre las dimensiones del POMS justo al finalizar el esfuerzo.....	103
Tabla 20. Principales correlaciones entre las dimensiones del POMS 30 min después de finalizar el esfuerzo.....	107

Tabla 21. Correlaciones significativas (a partir de la <i>Rho</i> de Spearman) resultantes del contraste entre las dimensiones del POMS en todos los puntos de análisis de la intervención.....	115
Tabla 22. Comparativa entre los grupos H-res y L-res en relación con las variables medidas antes de realizar el ejercicio interválico de alta intensidad.....	121
Tabla 23. Comparativa entre los grupos H-res y L-res en relación con las variables medidas justo al finalizar el ejercicio interválico de alta intensidad.....	122
Tabla 24. Comparativa entre los grupos H-res y L-res en relación con las variables medidas 30 min después de finalizar el ejercicio interválico de alta intensidad.....	123
Tabla 25. Principales correlaciones entre BDNF y las hormonas de estrés en el grupo H-res.....	128
Tabla 26. Principales correlaciones entre los distintos resultados del POMS en el grupo H-res.....	128
Tabla 27. Principales correlaciones entre BDNF, las hormonas de estrés y los resultados del POMS en el grupo H-res.....	128
Tabla 28. Principales correlaciones entre los resultados de la prueba DST y otras variables de interés en el grupo H-res.....	129
Tabla 29. Principales correlaciones entre BDNF y las hormonas de estrés en el grupo L-res.....	129
Tabla 30. Principales correlaciones entre los distintos resultados del POMS en el grupo L-res.....	130
Tabla 31. Principales correlaciones entre BDNF, las hormonas de estrés y los resultados del POMS en el grupo L-res.....	130

Índice de figuras.

	Pág.
Figura 1. Principales componentes de las funciones ejecutivas.....	7
Figura 2. Modelo multicomponente de memoria de trabajo de Baddeley.....	12
Figura 3. Modelo de memoria de trabajo propuesto por Cowan.....	19
Figura 4. Estructura molecular del BDNF: secuencia de aminoácidos.....	27
Figura 5. Esquema del eje HPA y de la acción de sus mediadores en situación de estrés.....	41
Figura 6. Representación esquemática de los péptidos más importantes derivados de la POMC, entre ellos la ACTH.....	42
Figura 7. Estructura química del cortisol.....	44
Figura 8. Sistema neuroendocrino del estrés.....	46
Figura 9. Relaciones entre ejercicio físico, respuesta neuroendocrina y actividad metabólica y sus posibles influencias sobre el estado de ánimo.....	55
Figura 10. Resumen y justificación de la investigación: representación esquemática.....	62
Figura 11. Fórmula empleada para el cálculo del tamaño muestral.....	72
Figura 12. Esquema del desarrollo básico de la técnica ELISA (sándwich).....	78
Figura 13. Estructura de la prueba de dígitos directos.....	79
Figura 14. Estructura de la prueba de retención de dígitos en orden inverso.....	79
Figura 15. Esquema resumen del desarrollo del estudio.....	87
Figura 16. Evolución de la FCmax y la FCmed durante el ejercicio interválico de alta intensidad.....	92
Figura 17. Evolución de la percepción subjetiva de esfuerzo según la escala de Borg (6-20) en el esfuerzo interválico de alta intensidad.....	93
Figura 18. Niveles plasmáticos de BDNF registrados en los tres puntos de análisis considerados en la intervención.....	95
Figura 19. Niveles plasmáticos de ACTH obtenidos en los tres puntos de análisis considerados en la intervención.....	96
Figura 20. Niveles plasmáticos de cortisol registrados en los tres puntos de análisis considerados en la intervención.....	97
Figura 21. Puntuaciones obtenidas en la prueba DST aplicada en el tres puntos de análisis considerados en la intervención.....	99

Figura 22. Correlación entre los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol justo antes de realizar el esfuerzo intenso.....	100
Figura 23. Correlaciones entre los resultados de la dimensión vigor del POMS y los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol antes de realizar el esfuerzo intenso.....	101
Figura 24. Correlaciones entre los resultados parciales y totales de la prueba DST registrados antes de realizar el esfuerzo interválico de alta intensidad.....	102
Figura 25. Correlación entre los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol registrados justo al finalizar el ejercicio interválico de alta intensidad.....	103
Figura 26. Correlaciones entre la dimensión FAG del POMS y los niveles de ACTH y cortisol registrados justo al final del esfuerzo de alta intensidad.....	104
Figura 27. Correlación entre la dimensión C-H del POMS y los niveles de ACTH registrados justo al final del esfuerzo de alta intensidad.....	105
Figura 28. Correlaciones entre la puntuación total del POMS y los niveles de ACTH y cortisol registrados justo al final del esfuerzo de alta intensidad.....	105
Figura 29. Correlaciones entre los resultados parciales y totales de la prueba DST registrados justo al finalizar el esfuerzo interválico de alta intensidad.....	106
Figura 30. Correlación entre los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol 30 min después de la finalización del ejercicio.....	107
Figura 31. Correlaciones entre la dimensión C-H del POMS y los niveles de cortisol (A) y BDNF (B).....	108
Figura 32. Correlaciones entre DST-D30post, DST-I30post y DST-T30post 30 min después de haber finalizado el esfuerzo.....	109
Figura 33. Correlaciones entre DST-I30post, T-A30post y VIG30post (A) y entre DST-T30post, T-A30post y VIG30post (B).....	110
Figura 34. Correlaciones entre los niveles plasmáticos de BDNF obtenidos antes, justo al finalizar y 30 min después del esfuerzo interválico de alta intensidad.....	111
Figura 35. Correlaciones halladas entre los niveles plasmáticos de BDNF justo al finalizar el esfuerzo y los de ACTH 30 min después.....	112
Figura 36. Correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de cortisol obtenidas antes, justo al finalizar y 30 min después del ejercicio intenso.....	113
Figura 37. Correlaciones entre los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol obtenidos justo al finalizar y 30 min después del ejercicio intenso.....	115
Figura 38. Correlación entre el resultado de la dimensión C-H del POMS obtenido justo después del esfuerzo y los niveles de BDNF encontrados 30 min después.....	116
Figura 39. Correlaciones entre los resultados obtenidos en la dimensión C-H del POMS antes del esfuerzo y las concentraciones de ACTH (A) y cortisol (B) justo al finalizar y 30 min después del esfuerzo intenso.....	117

Figura 40. Correlación entre el resultado de la dimensión FAG del POMS obtenido justo después del esfuerzo y los niveles de cortisol encontrados 30 min después.....	118
Figura 41. Correlación entre la puntuación total del POMS (iPOMS) justo al finalizar el esfuerzo y los niveles plasmáticos de ACTH 30 min después del mismo.....	119
Figura 42. Correlación entre la puntuación total del POMS (iPOMS) justo al finalizar el esfuerzo y los niveles plasmáticos de cortisol 30 min después del mismo.....	119
Figura 43. Niveles plasmáticos de BDNF (A), ACTH (B) y cortisol (C) correspondientes al grupo H-res en los tres puntos de análisis de la intervención.....	124
Figura 44. Niveles plasmáticos de BDNF (A), ACTH (B) y cortisol (C) correspondientes al grupo L-res en los tres puntos de análisis considerados en la intervención.....	125
Figura 45. Cambios significativos en las dimensiones DEP, FAG, CFS y en la puntuación total del POMS (iPOMS) observados en el grupo H-res.....	126
Figura 46. Cambios significativos en las dimensiones FAG y T-A del POMS observados en el grupo L-res.....	127

Lista de abreviaturas y siglas.

aa: aminoácidos.

ACSM: *American College of Sport Medicine* (Colegio Americano de Medicina del Deporte).

ACTH: hormona adrenocorticotropina.

ACTHpre: niveles plasmáticos de ACTH antes de realizar el ejercicio.

ACTHpost: niveles plasmáticos de ACTH justo al finalizar el ejercicio.

ACTH30post: niveles plasmáticos de ACTH 30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

ADH: hormona antidiurética.

Akt: proteína kinasa B

ALD: aldosterona.

AMPK: proteína kinasa activada por adenosina monofosfato.

ARAS: sistema de activación reticular anterior.

AVP: arginina vasopresina.

BDI: *Beck Depression Inventory* (cuestionario de depresión de Beck).

BDNF: *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (factor neurotrófico derivado del cerebro).

BDNFpre: niveles plasmáticos de BDNF antes de realizar el ejercicio.

BDNFpost: niveles plasmáticos de BDNF justo al finalizar el ejercicio.

BDNF30post: niveles plasmáticos de BDNF30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

BV: volumen sanguíneo.

CAMKII: *Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase* (Ca²⁺/Calmodulina Proteína Kinasa II).

C-H: dimensión "cólera-hostilidad" del POMS.

C-Hpre: dimensión "cólera-hostilidad" del POMS antes de realizar el ejercicio.

C-Hpost: dimensión "cólera-hostilidad" del POMS justo al finalizar el ejercicio.

C-H30post: dimensión "cólera-hostilidad" del POMS 30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

CFCA: cuestionario sobre frecuencia de consumo de alimentos.

CFS: dimensión "confusión" del POMS.

CFSpre: dimensión "confusión" del POMS antes de realizar el ejercicio.

CFSpost: dimensión "confusión" del POMS justo al finalizar el ejercicio.

CFS30post: dimensión "confusión" del POMS 30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

CK: creatinquinasa.

CLIP: péptido del lóbulo intermedio semejante a la corticotropina.

cm: centímetro/s.

CORTpre: niveles plasmáticos de cortisol antes de realizar el ejercicio.

CORTpost: niveles plasmáticos de cortisol justo al finalizar el ejercicio.

CORT30post: niveles plasmáticos de cortisol 30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

CRF: factor liberador de corticotropina.

CV: coeficiente de variación.

CVF: capacidad vital forzada.

CVo: volumen de células rojas.

DEP: dimensión “depresión” del POMS.

DEPpre: dimensión “depresión” del POMS antes de realizar el ejercicio.

DEPpost: dimensión “depresión” del POMS justo al finalizar el ejercicio.

DEP30post: dimensión “depresión” del POMS 30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

DST: *Digit Span Test* (test de retención de números).

DST-D: DST en orden directo.

DST-Dpre: DST en orden directo antes de realizar el ejercicio.

DST-Dpost: DST en orden directo justo al finalizar el ejercicio.

DST-D30post: DST en orden directo 30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

DST-I: DST en orden inverso.

DST-Ipre: DST en orden inverso antes de realizar el ejercicio.

DST-Ipost: DST en orden inverso justo al finalizar el ejercicio.

DST-I30post: DST en orden inverso 30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

DST-T: puntuación total de la prueba DST.

DST-Tpre: puntuación total de la prueba DST antes de realizar el ejercicio.

DST-Tpost: puntuación total de la prueba DST justo al finalizar el ejercicio.

DST-T30post: puntuación total de la prueba DST 30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético.

ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas).

END: endorfinas.

FAG: dimensión “fatiga” del POMS.

FAGpre: dimensión “fatiga” del POMS antes de realizar el ejercicio.

FAGpost: dimensión “fatiga” del POMS justo al finalizar el ejercicio.

FAG30post: dimensión “fatiga” del POMS 30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

FC: frecuencia cardiaca.

FC_{max}: frecuencia cardiaca máxima.

FC_{med}: frecuencia cardiaca media.

FC_{res}: frecuencia cardiaca de reserva.

g: gramo/s.

GABA: ácido gamma-aminobutírico.

GAP-43: *Growth Associated Protein 43* (proteína asociada al crecimiento 43).

h: hora/s.

H-res: grupo de alta respuesta de BDNF al ejercicio.

Hb: hemoglobina.

Hg: mercurio.

HIIT: *high-intensity interval training* (entrenamiento interválico de alta intensidad).

HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal axis (eje hipotalámico – hipofisiario – adrenal).

Hto: hematocrito.

IC: intervalo de confianza.

IGF1: *Insulin-like Growth Factor – 1* (factor de crecimiento similar a la insulina 1).

IMC: índice de masa corporal.

IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire* (cuestionario internacional sobre actividad física).

iPOMS: índice POMS; resultado global del cuestionario POMS.

iPOMSpres: índice POMS antes de realizar el ejercicio.

iPOMSpost: índice POMS justo al finalizar el ejercicio.

iPOMS30post: índice POMS 30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

Kb: Kilobase.

Kcal: kilocaloría/s.

Kg: kilogramo/s.

L: litro/s.

L-res: grupo de baja respuesta de BDNF al ejercicio.

LTP: *Long-Term Potentiation* (potenciación a largo plazo).

m: metro/s.

MET: unidad metabólica equivalente, aproximadamente a un consumo de oxígeno de 3.5 mL/Kg/min.

min: minuto/s.

mL: mililitro.

mm: milímetro/s.

MSH: hormona estimuladora de los melanocitos.

ng: nanogramo/s.

nm: nanómetro/s.

NPY: neuropéptido Y.

pg: picogramo/s.

POMC: proopiomelanocortina.

POMS: *Profile of Mood States* (cuestionario de estados de ánimo).

potVO_{2peak}: potencia (W) correspondiente al VO_{2peak}.

pul: pulsaciones.

RPE: percepción subjetiva de esfuerzo.

rpm: revoluciones por minuto.

RQ: cociente respiratorio.

s: segundo/s.

sd: desviación típica (estándar).

SAS: sistema de supervisión atencional.

SNC: sistema nervioso central.

SPSS: Statistical Package of Social Sciences.

T-A: dimensión “tensión-ansiedad” del POMS

T-Apre: dimensión “tensión-ansiedad” del POMS antes de realizar el ejercicio.

T-Apost: dimensión “tensión-ansiedad” del POMS justo al finalizar el ejercicio.

T-A30post: dimensión “tensión-ansiedad” del POMS 30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

TA: tensión (presión) arterial.

TMB: tetrametilbenzidina.

tPA: activador tisular del plasminógeno.

Trk: receptor de troponina-quinasa.

TrkB: receptor de troponina-quinasa afín al BDNF.

T4: tiroxina.

UAn: umbral anaeróbico.

Val66Met: cambio de valina por metionina en el codón 66

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (factor de crecimiento endotelial vascular).

VIG: dimensión “vigor” del POMS.

VIGpre: dimensión “vigor” del POMS antes de realizar el ejercicio.

VIGpost: dimensión “vigor” del POMS justo al finalizar el ejercicio.

VIG30post: dimensión “vigor” del POMS 30 minutos después de haber finalizado el ejercicio.

VP: volumen plasmático.

VT2: umbral ventilatorio 2.

VO_{2max}: consumo máximo de oxígeno; potencia aeróbica máxima.

VO_{2peak}: consumo de oxígeno pico.

W: vatio/s.

WAIS: Weschler Adults Inteligence Scale.

5-HT: serotonina.

β-LPH: beta-lipotropina.

μL: microlitro/s.

°C: grados centígrados.

Resumen.

Los objetivos de esta investigación se centraron en determinar la magnitud de las respuestas de BDNF y de hormonas de estrés tras la realización de un ejercicio interválico de alta intensidad, analizando, a su vez, su efecto sobre el estado de ánimo y la memoria de trabajo. Además, se comprobó el papel modulador del BDNF en su respuesta al ejercicio intenso sobre la liberación de hormonas de estrés, la memoria de trabajo y el estado de ánimo. Un total de 25 hombres jóvenes y sanos participaron de forma voluntaria en el estudio, en el que realizaron un esfuerzo interválico de alta intensidad consistente en 10 repeticiones de 1 min de pedaleo a una intensidad equivalente al VO_{2peak} con intervalos de descanso de 1 min. Antes del esfuerzo, justo a su finalización y 30 min después del mismo se extrajeron muestras sanguíneas a fin de determinar las concentraciones plasmáticas de BDNF, ACTH y cortisol; además, los sujetos completaron el Profile of Mood States (POMS) y se evaluó su memoria de trabajo a través de la prueba Digit Span Test (WAIS-III). Los resultados muestran cómo justo después del esfuerzo, los niveles de BDNF, ACTH y cortisol aumentaron de forma significativa al mismo tiempo que se produjo una sensible mejora en la memoria de trabajo; por el contrario, el estado de ánimo sufrió un considerable deterioro. A los 30 min tras el esfuerzo, y a excepción del cortisol, los niveles de BDNF y ACTH descendieron de forma notable, al igual que lo hizo la memoria de trabajo, si bien se produjo una mejora del estado de ánimo. Por otro lado, las relaciones establecidas entre estas variables no resultaron de relevancia si bien es cierto que la magnitud de la respuesta de BDNF ejerció modulador sobre el cortisol y el estado de ánimo. Se puede concluir, por tanto, que, a expensas del estado de ánimo, el ejercicio físico de alta intensidad supone un estímulo eficaz para desencadenar la respuesta de BDNF, ACTH y cortisol y para potenciar la memoria de trabajo. Además, la magnitud de la respuesta de BDNF al ejercicio intenso puede condicionar, a su vez, la respuesta de cortisol e influir sobre el estado de ánimo, algo que debe ser tenido en cuenta en futuras investigaciones.

Palabras clave: BDNF, hormonas de estrés, estados de ánimo, memoria de trabajo, ejercicio interválico de alta intensidad.

Abstract.

The objectives of this research focused on determining the magnitude of BDNF and stress hormones responses to high-intensity interval exercise, analyzing, in turn, its effect on mood and working memory. Furthermore, the modulatory role of BDNF in response to intense exercise on the release of stress hormones, working memory and mood was checked. A total of 25 healthy young men voluntarily participated in the study, which performed a high-intensity interval exercise on cycle ergometer consisting of 10 repetitions of 1 min at an intensity equal to VO_{2peak} with 1 min rest intervals between repetitions. Blood samples were taken before, immediately after and 30 min after exercise in order to determine BDNF, ACTH and cortisol plasma concentrations; in addition, subjects completed the Profile of Mood States (POMS) and the Digit Span Test (WAIS-III) to evaluate their mood states and working memory at the same time-points. The results show a significant increase of BDNF, ACTH and cortisol plasma levels immediately after exercise while a sensible improvement in working memory was observed; on the contrary, a decrease in was registered. At 30 min post-exercise, and with the exception of cortisol, BDNF and ACTH plasma levels decreased significantly, as did the working memory, although there was an improvement in mood. On the other hand, the relationships established between these variables were not relevant; however, the magnitude of the BDNF response to exercise exerted a modulation effect on cortisol and mood states. It can be concluded that high-intensity interval exercise is an effective acute stimulus to trigger the release of BDNF, ACTH and cortisol and to improve working memory. Furthermore, the magnitude of the BDNF response to intense exercise can modulate the response of cortisol and influence mood, something that should be taken into account in future research.

Keywords: BDNF, stress hormones, mood states, working memory, high-intensity interval exercise.

INTRODUCCIÓN.

Dada la temática de la investigación que recoge este documento, un inicio lógico de la misma abarcaría los consabidos beneficios de una vida activa y/o de la práctica de ejercicio físico sobre la salud de las personas. Incluso se podrían diferenciar beneficios físicos, psíquicos, sociales... Sin embargo, y a fin de determinar con un mayor impacto la importancia del ejercicio físico, es preferible exponer algunas cifras que, relacionadas con el efecto de la inactividad física, definen una situación cuanto menos preocupante para nosotros, como seres humanos, a la vez que para nuestras sociedades.

Desde hace cuatro años, y según un artículo publicado en la prestigiosa revista *Lancet*, la inactividad física viene ocupando el cuarto lugar en la lista de factores de riesgo de mortalidad a nivel mundial (Lim et al., 2012). De hecho, 3.2 millones de muertes al año (un 6% del total) pueden atribuirse al sedentarismo o a una actividad física insuficiente. En Europa la situación no es más alentadora. Según los datos del informe elaborado en 2015 por la *International Sport and Culture Association* (ISCA) y el *Centre for Economics and Business Research* (Cebr), se estima que el 52% de la población adulta en Europa (22% hombres y 30% mujeres) realiza una actividad física insuficiente, uno datos que resultan inferiores a los registrados en nuestro país, donde esta cifra alcanza el 61% (27% hombres y 34% mujeres). Esta terrible situación se agrava si consideramos los gastos directos e indirectos de semejantes niveles de inactividad, pues si éstos se suman, el coste total para la economía de nuestro país es de 6612 millones de euros anuales (ISCA-Cebr, 2015).

Si bien es cierto que ante esta anómala circunstancia han sido varias las estrategias diseñadas por las principales instituciones gubernamentales para potenciar la práctica de actividad física e intentar reducir los índices de sedentarismo, otro factor de riesgo inherente a nuestra dinámica social, laboral o académica está contribuyendo al empeoramiento de nuestra salud y bienestar general. Este factor

de riesgo es el estrés. El impacto que el estrés crónico genera sobre nuestros organismos pasa muchas veces desapercibido, pues, en numerosas ocasiones, y a no ser por las alteraciones en los estados de ánimo, es difícil reconocer signos o síntomas relacionados con él. Además, y paradójicamente, necesitamos ciertas dosis de estrés para adaptarnos, mejorando nuestras funciones orgánicas y mentales y adquiriendo una mayor resiliencia. Sin embargo, cuando la inactividad física y el sometimiento a niveles elevados de estrés actúan de forma concurrente, las repercusiones para nuestra salud pueden ser nefastas, máxime si ambos factores actúan durante un largo periodo de tiempo. Tal es así que, durante los últimos quince años, la prevalencia de depresión, una de las principales enfermedades mentales relacionadas con el estrés y el sedentarismo, ha aumentado alarmantemente en nuestro país, duplicándose las prescripciones de antidepresivos en los últimos años, lo que ha venido generando unos costes indirectos (especialmente vinculados con las bajas laborales) de más de mil quinientos millones de euros (ISCA y Cerb, 2015).

Por otra parte, y al margen de la pura afectación patológica sobre el estado de ánimo, el estrés y la inactividad física están detrás de ciertos trastornos o alteraciones de las funciones cognitivas, pudiendo llegar a mermar la capacidad de los sujetos para desarrollar, incluso, actividades cotidianas. Esto se acentúa cuando se hace referencia a las funciones ejecutivas, que son las que conforman la base de las operaciones cerebrales que sustentan la cognición.

Estudios recientes han demostrado el impacto del estrés sobre el aprendizaje y la memoria. En general, y desde un punto de vista neurobiológico, las situaciones en las que se experimenta estrés consiguen activar el eje hipotálamo – hipofisario – adrenal (HPA), liberando una serie de glucocorticoides que, actuando sobre diferentes zonas del cerebro, como el hipocampo y la amígdala, pueden influir en los procesos cognitivos. Esta influencia, que, en caso de un excesivo estrés mantenido, podría provocar las afectaciones antes referidas, puede tornarse de carácter facilitadora cuando los niveles de estrés (y de glucocorticoides) se presentan en cantidades moderadas. Esto es así, entre otras razones, porque a

través de la plasticidad sináptica de las vías vinculadas con la amígdala (área cerebral vinculada principalmente con las emociones), se refuerzan procesos memorísticos, tal y como suele ocurrir con hechos traumáticos (LeDoux, 2000). En este sentido, los factores neurotróficos, como es el caso del *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), juegan un papel relevante en dicha plasticidad, potenciando, además de la hipertrofia neuronal y la neurogénesis, las funciones ejecutivas cerebrales.

El ejercicio físico se presenta como un agente estresor agudo capaz de provocar la respuesta de diferentes hormonas relacionadas con el eje HPA (adrenocorticotropina o ACTH, cortisol, endorfinas, etc.) así como la de BDNF. De esta forma, la práctica supervisada de ejercicio físico, lejos de provocar una activación crónica del eje HPA, lo que supondría una afectación para el estado de ánimo y de salud mental, podría facilitar la adaptación, optimizando, a la vez, las conexiones neuronales necesarias para mejorar procesos cognitivos, como es el caso de la memoria. Tal y como se ha demostrado, aunque no con la evidencia científica deseada, tanto el estado de ánimo como las funciones ejecutivas presentan niveles inferiores en personas sedentarias; a la vez, aunque con ciertas conjeturas, la práctica de ejercicio físico parece mejorar el estado de ánimo y las funciones ejecutivas. No obstante, todavía queda por conseguir definir una óptima relación dosis-respuesta al emplear el ejercicio como agente desencadenante de la respuesta de estrés en aras de potenciar y mejorar la funcionalidad mental.

Ésta es la razón o principal motivo que me arrastró a realizar esta Tesis Doctoral; dar un sentido utilitario a la práctica de ejercicio físico que, con unas directrices específicas bien definidas, sirva para mejorar la función cognitiva (ejecutiva) de las personas e, incluso, pueda convertirse en una terapia complementaria de carácter no farmacológico para prevenir y tratar trastornos relacionados con la alteración de los estados de ánimo.

Como indicaba anteriormente, son diferentes los organismos internacionales que han dictado una serie de recomendaciones para conseguir los deseados efectos

positivos del ejercicio físico. Sin embargo, han sido también muchas las discrepancias que dichas directrices han causado en la comunidad científica. Tal es así que, el pasado mes de agosto la revista *British Medical Journal* publicó una revisión sistemática así como un meta-análisis basado en la mencionada dosis-respuesta en los que se cuestionan las directrices fijadas por la *World Health Organization* (WHO) para la realización de un ejercicio con efectos saludables. Kyu et al., autores del estudio, señalan la necesidad de aumentar de forma considerable la cantidad mínima de ejercicio propuesta por la WHO (600 MET/min a la semana), debiendo, incluso, quintuplicarla para conseguir reducir los riesgos que presentan algunas enfermedades para la salud de los adultos.

En este sentido, y hasta hace poco tiempo, la práctica de ejercicio físico intenso ha sido cuestionada de forma sistemática por estas organizaciones, alegando, en este caso, la inducción de una respuesta de estrés de gran magnitud. Sin embargo, algunas investigaciones empiezan a señalar ciertos beneficios del ejercicio físico intenso, lo que también me sirvió como impulso para desarrollar esta Tesis Doctoral, pues su utilidad terapéutica, no sólo sobre sintomatologías bien definidas en enfermedades metabólicas, sino también en enfermedades mentales (trastornos del estado de ánimo) y, en especial, en la potenciación de las funciones ejecutivas cerebrales queda todavía por definir.

En cuanto a su estructura, el presente documento consta de un total de once capítulos. El primero de ellos, destinado al marco teórico, expone los conceptos y modelos teóricos sobre el estrés, sobre las funciones ejecutivas y más particularmente sobre la memoria de trabajo y sobre lo concerniente a las alteraciones del estado de ánimo. Además, se plasman los principales antecedentes científicos en los que se ha comprobado en qué medida el ejercicio físico puede ser un factor modulador de la respuesta de BDNF y cómo sus acciones pueden estar relacionadas con la memoria de trabajo y el estado de ánimo. Todas las controversias lagunas existentes al respecto han permitido converger en la problemática que, en gran medida, justifica esta investigación y a la que se dedica el segundo capítulo. Los objetivos del estudio así como las hipótesis planteadas

dan el contenido a los capítulos tercero y cuarto, respectivamente, dejando patente ya no sólo su concordancia, si no también la existente con los problemas de investigación antes mencionados.

El quinto capítulo detalla la metodología seguida, resaltando el proceso de selección y tipología de la muestra, las características del ejercicio físico intenso aplicado y todo el procedimiento desarrollado en la determinación de las concentraciones plasmáticas de BDNF, ACTH y cortisol. Al mismo tiempo, se describen las pruebas de evaluación de la memoria de trabajo y del estado de ánimo, y se resumen todas las variables utilizadas en la investigación clasificadas según su naturaleza, entre las que destaca la respuesta de BDNF al ejercicio, entendida como principal en este estudio. Para finalizar este capítulo quinto, se exponen los cálculos estadísticos empleados así como el margen o intervalo de confianza considerado en todo caso.

A los resultados se dedica de forma íntegra el capítulo sexto, en el que se presentan de forma organizada según los objetivos propuestos. En él se pueden diferenciar, de forma genérica, tres partes: una primera destinada al análisis de las respuestas de BDFN, ACTH y cortisol al ejercicio físico intenso y al efecto de éste sobre el estado de ánimo y la memoria de trabajo; otra focalizada en a la relación entre las distintas variables observadas y una parte final en la que los resultados se presentan organizados según la magnitud de la variable principal del estudio. En cualquier caso, el contenido gráfico es predominante, dejando la discusión de dichos resultados así como las principales limitaciones encontradas en el desarrollo de la investigación para el séptimo capítulo.

Las conclusiones, enunciadas acorde a los objetivos e hipótesis del estudio dan cuerpo al capítulo octavo, en el que también se da respuesta a los tres grandes interrogantes que, a modo de problemas de investigación, germinaron el presente estudio.

Asimismo, el noveno capítulo recoge las nuevas perspectivas de investigación originadas, principalmente, durante todo el proceso de elaboración del presente estudio.

Finalmente, los capítulos décimo y decimoprimeros se dedican, de forma respectiva, a las referencias bibliográficas utilizadas y a ciertos documentos de interés que son organizados en los correspondientes anexos.

MARCO TEÓRICO

1. MARCO TEÓRICO.

1.1. Funciones ejecutivas cerebrales. La memoria de trabajo.

Las funciones ejecutivas, también denominadas de control ejecutivo o cognitivo, hacen posible que las ideas se conviertan en acciones, pensando antes de actuar, responder ante nuevas situaciones o cambios inesperados, mantener la concentración, etc. (Burgess y Simons 2005; Chan, Shum, Touloupoulou, y Chen, 2008; Espy 2004; Miller y Cohen 2001). Estas funciones son cruciales para la supervivencia humana (Tabla 1), dependiendo, en gran medida, de la actividad localizada en los lóbulos frontales, adquiriendo sinergias desde las cortezas temporal y parietal (Miyake et al., 2000).

Tabla 1. Importancia de las funciones ejecutivas en diferentes aspectos de la vida (adaptada de Padilla, Pérez y Andrés, 2014).

Relevancia de las funciones ejecutivas	
Salud mental	Estas funciones se ven disminuidas en adicciones, hiperactividad y déficit atencional, alteraciones de la conducta, trastornos obsesivos compulsivos y esquizofrenia.
Salud física	Disminución de estas funciones en casos de obesidad, abuso de sustancias, y baja adherencia a terapias.
Calidad de vida	Mayor nivel de estas funciones reflejan una mayor calidad de vida.
Preparación académica	Estas funciones son más importantes que el coeficiente intelectual o el nivel de aprendizaje inicial en cálculo.
Éxito académico	Las funciones ejecutivas pueden predecir el rendimiento en cálculo y comprensión lectora a lo largo de la etapa escolar.
Éxito laboral	Peores funciones ejecutivas implican dificultad para encontrar y mantener un trabajo así como una menor productividad.
Armonía familiar	Una pareja con bajas funciones ejecutivas genera menos confianza y la relación es menos duradera
Seguridad pública	Bajas funciones ejecutivas inducen problemas sociales (violencia, etc.).

Para algunos autores, el término funciones ejecutivas se presenta como un paraguas bajo el cual tienen cabida un buen número de procesos y/o competencias cognitivas que también incluyen el razonamiento verbal, la resolución de

problemas, el uso de feedback, realizar diferentes tareas de forma concurrente y, como ya se ha mencionado antes, la habilidad de hacer frente a lo desconocido (Burgess, Veitch, de lacy Costello y Shallice, 2000; Grafman y Litvan, 1999). A este conjunto de funciones se le ha denominado como el “componente frío” de las funciones ejecutivas, pues los procesos cognitivos que las sustentan no implican, mayoritariamente, un compromiso emocional, siendo relativamente mecanicistas o de fundamento lógico (Grafman y Litvan, 1999). Por otra parte, aquellas funciones ejecutivas en las que se ven involucradas las creencias, deseos o emociones, como las experiencias relacionadas con la recompense y el castigo, la regulación individual del comportamiento social, y los procesos de toma de decisión que contemplan una interpretación personal y emocional, son consideradas como “componentes calientes” (Bechara, Damasio, Damasio y Lee, 1999 ; Grafman y Litvan, 1999). Varios estudios han demostrado que las alteraciones de ambos tipos de componentes pueden tener efectos devastadores en la vida diaria de las personas, incluyendo las actividades laborales o académicas, la independencia y la autonomía personal o desarrollar y mantener óptimas relaciones sociales (Green, Kern, Braff y Mintz, 2000).

A fin de estructurar y clasificar las funciones ejecutivas diferentes autores han definido modelos centrados, principalmente, en la población adulta. En este caso, y en orden cronológico, se describen las principales propuestas; los cuatro primeros modelos presentan componentes denominados “fríos”, mientras que en último lugar se presenta un modelo cuyos componentes pueden dominarse “calientes”.

a) Teoría de Luria.

Según Luria (1973), el cerebro humano comprendería tres unidades básicas de funcionamiento que interactuarían entre sí. La primera unidad se localizaría principalmente en el tronco encefálico y sería responsable de regular la activación de la corteza cerebral. La segunda unidad sería responsable de codificar, procesar y almacenar la información, englobando, en este caso, a los lóbulos temporal, parietal y occipital. La tercera unidad funcional se localizaría en la región anterior del cerebro (lóbulos frontales) y su función incluiría la programación, regulación y comprobación del comportamiento humano.

Dentro de la tercera unidad, la corteza prefrontal es considerada por Luria como una super-estructura que regula o controla la actividad mental y el propio comportamiento. Una lesión en los lóbulos frontales y, en particular, en la corteza prefrontal, podría alterar los programas comportamentales y la capacidad de la persona de regular o verificar dicho comportamiento. Consecuentemente, estos programas podrían ser reemplazados por otros más básicos (comportamientos estereotípicos) que pudieran ser ilógicos, irrelevantes o inapropiados.

b) Sistema de supervisión atencional (SAS) y sus variantes.

Norman y Shallice (1986) hicieron acopio de la idea de Luria sobre el funcionamiento del lóbulo frontal estableciendo, en consecuencia su modelo SAS. De acuerdo con este modelo, la programación, la regulación y la verificación de las acciones y pensamientos humanos implicarían dos sistemas, llamados, consecuentemente, de contención y de supervisión atencional. El primer sistema sería responsable de los comportamientos o tareas rutinarias o sobrepensadas, permitiendo organizarlas según su prioridad (p.e.: hacer un café mientras se habla por teléfono). Por otro lado, el segundo sistema, es responsable del control de las acciones no rutinarias o novedosas. En particular, se dan cinco tipos de situaciones donde la rutina y/o la activación automática del comportamiento no serían suficientes para conseguir un rendimiento óptimo (Norman y Shallice, 1986). En este caso se incluirían situaciones: 1) que implicaran planificar o tomar decisiones; 2) que supusieran la corrección de errores o la resolución de problemas; 3) donde las respuestas no se han aprendido del todo bien o contienen secuencias de nuevas acciones; 4) donde se anticipa el peligro, y 5) que requieran la superación de una respuesta habitual ya instaurada o la Resistencia ante la tentación.

Más recientemente, Burgess et al. (Burgess, 2000; Burgess et al., 2000) extendieron el concepto del SAS al rendimiento en situaciones multitarea presentes en la vida diaria. Según estos autores, el comportamiento en este tipo de situaciones incluye: 1) completar individualmente un buen número de tareas discretas; 2) disponer de intervalos para conseguir un rendimiento

óptimo; 3) involucrarse en una única tarea durante un intervalo de tiempo determinado; 4) asumir posibles interrupciones imprevistas y resultados inesperados; 5) intentar volver a una tarea que sigue desarrollándose sin precisar ningún tipo de señal o estímulo para ello; 6) comprender que las tareas a desarrollar presentan diferentes demandas; 7) Determinar de forma individual los objetivos que definen, en cada caso, un rendimiento adecuado; 8) no atender a feedback inmediato sobre la buena ejecución realizada. De acuerdo con Burgess et al., muchas de las tareas ejecutadas en laboratorio con el objetivo de evaluar en casos clínicos los componentes del rendimiento en situaciones multitarea no incluyen todas estas características.

c) Modelo tripartito de Stuss y Benson.

Según Stuss y Benson (1986), existen tres sistemas que interactúan para controlar de forma autónoma la atención y las funciones ejecutivas. Dichos sistemas son: 1) sistema de activación reticular anterior (ARAS); 2) el sistema difuso de protección talámica, y 3) sistema de compuerta fronto-talámica. Mientras los dos primeros son responsables de mantener un estado de alerta en el sujeto, el tercer sistema estaría vinculado con el control ejecutivo de la atención. Específicamente, el ARAS mantiene el nivel individual de activación, de tal manera que cambios en el estado de alerta o alteraciones en este sistema podrían desembocar en una pérdida de consciencia. El sistema difuso de protección talámica sería responsable de mantener el estado de alerta ante un estímulo externo durante un corto periodo de tiempo. Así, cambios físicos en el estado de alerta o alteraciones en este sistema podrían facilitar la aparición de la distracción por estímulos externos. Finalmente, el sistema de compuerta fronto-talámica se responsabilizaría del funcionamiento cortical de alto nivel, como, por ejemplo, al planificar, seleccionar una respuesta según el estímulo presentado y controlar el rendimiento diario. Una alteración de este sistema implicaría la aparición de síntomas como la falta de atención, perjuicios sobre la intuición y un comportamiento meta – abandono similar al descrito en el SAS por Shallice (1988). Stuss et al. (1995) aportaron la base de la relación entre el esquema y el funcionamiento del SAS. Ellos describieron un esquema como una

red de neuronas interconectadas y que pueden ser activadas bien por la recepción de información sensorial, por otros esquemas o por el sistema de control de la ejecución. La fuerza de esta teoría reside en que sus autores identifican diferentes componentes atencionales de las funciones ejecutivas con una base neural, incluyendo el mantenimiento (lóbulo frontal derecho), concentración (área cingulada), la cooperación/compartir (áreas cingulada y orbitofrontal), eliminación (corteza dorsolateral y prefrontal), flexibilidad/cambio (áreas dorsolateral, prefrontal y frontomedial), preparación (corteza dorsolateral y prefrontal) y fijación de objetivos (corteza dorsolateral y prefrontal izquierda).

d) Teoría de la ignorancia de metas de Duncan.

Duncan et al. (Duncan, 1986, 1995; Duncan & Owen, 2000; Duncan et al., 2000) hicieron hincapié en el papel crucial que juegan una serie de metas y submetas en el control del comportamiento humano. En su teoría, Duncan propone que el comportamiento humano está orientado, dirigido y/o controlado por una serie de metas y submetas. Dichas metas son formuladas, almacenadas y valoradas mentalmente por el individuo de cara a desarrollar un comportamiento óptimo atendiendo a las demandas externas e internas. Una de las principales funciones de las metas es imponer una estructura sobre el comportamiento a través control de la activación o la inhibición en dicho comportamiento para facilitar la finalización de la tarea en cuestión. La implicación del lóbulo frontal en el comportamiento orientado o dirigido por metas se basa en el hecho que pacientes con daño en esta área son normalmente desorganizados y no alcanzan las metas propuestas. Aunque, aparentemente, estos pacientes son capaces de recordar dichas metas, tienden a perderlas de vista, quedándose atascados en una o varias submetas o bien realizando acciones aleatorias.

e) La hipótesis de los marcadores somáticos de Damasio.

El modelo de Damasio (Damasio, 1995 ; Damasio, Grabowski, Frank, Galaburda, y Damasio, 1994) centra su atención en el papel que juega el lóbulo frontal en la emoción y en el comportamiento social, particularmente en el proceso de toma

de decisiones. A diferencia de los modelos anteriores, este modelo aborda el componente “caliente” en los procesos de toma de decisión diarios así como en las relaciones interpersonales. Damasio (1995) propuso esta hipótesis para explicar las alteraciones comunes (p.e.: cambios dramáticos de personalidad, problemas emocionales e interpersonales, etc.) que se han registrado después de que pacientes como Phineas Gage sufrieran daños en la corteza ventromedial frontal. Según Damasio, la emoción está mediada por regiones prefrontales, a través de complicadas comunicaciones corticales y subcorticales, implicando al núcleo mediodorsal del tálamo, la amígdala y el hipotálamo. Los pacientes con lesiones en la corteza ventromedial frontal son incapaces de vincular comportamientos inapropiados con una señal somática relacionada con las emociones aun pensando que ellos pueden ser capaces de entender las implicaciones de tales comportamientos. Consecuentemente, estos pacientes mostrarán dificultad a la hora de regular sus conductas porque no podrían hacer uso de estos marcadores somáticos relacionados con las emociones.

Al margen de las teorías, modelos e hipótesis anteriores, a lo largo de los últimos años, y de una forma más o menos consensuada, se ha estipulado que los principales componentes de las funciones ejecutivas son tres: a) la flexibilidad mental o la capacidad de cambio entre tareas u ocupaciones mentales, b) la inhibición de respuestas dominantes o prepotentes, y c) la memoria de trabajo. De hecho, estos tres componentes se han venido postulado en la literatura científica como los de mayor peso específico en las funciones ejecutivas (Baddeley, 1996; Smith y Jonides, 1999; Diamond, 2013; Padilla, Pérez y Andrés, 2014). Esto se justifica por varias razones. En primer lugar, estos tres componentes parecen relativamente circunscritos, es decir, pueden ser consideradas funciones de bajo nivel (en comparación con otras como el razonamiento, la resolución de problemas y la planificación; Collins y Koechlin 2012, Lunt et al. 2012) y, por lo tanto, pueden ser definidas operacionalmente de forma precisa. Por otro lado, hay disponibles un buen número de test o tareas cognitivas bien estudiadas, y que son relativamente sencillas, perfectamente asociadas a la evaluación de estos tres componentes. En

tercer lugar, y quizás la razón más importante, es que estos tres componentes son siempre solicitados en test convencionales de mayor complejidad para la evaluación de las funciones cognitivas. De esta forma, un buen conocimiento de ellos puede proporcionar la base para determinar lo que mide realmente cada una de estas pruebas (Lehto et al., 2003; Miyake et al., 2010). En la Figura 1 se representan los tres componentes fundamentales de las funciones ejecutivas aquí considerados y la forma en la que quedan relacionados entre sí y con otras funciones de mayor nivel cognitivo.

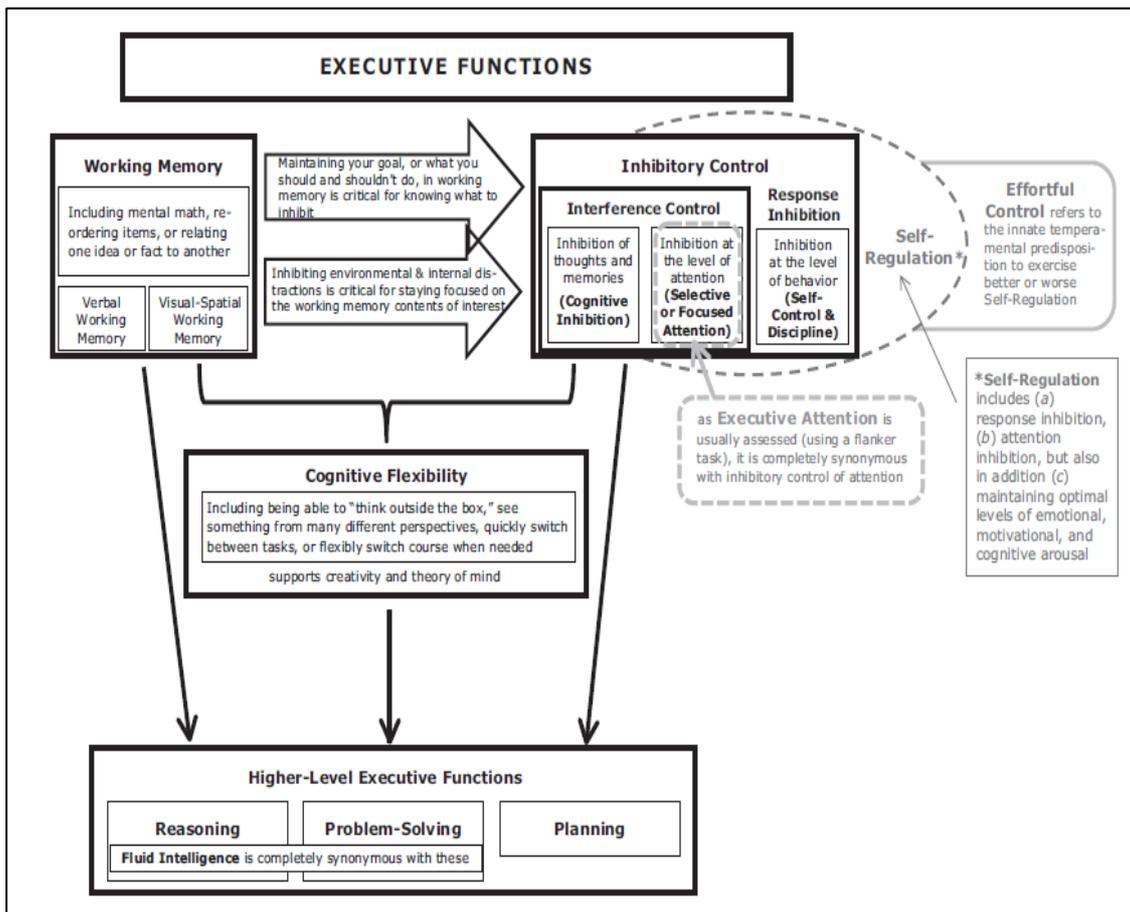


Figura 1. Principales componentes de las funciones ejecutivas. Adaptado de Padilla, Pères y Andrés (2014).

A continuación, se definen estos tres componentes de las funciones ejecutivas y se presentan, de forma resumida, los test y medidas que se disponen para cada uno

de ellos. Muchas de estas pruebas parecen implicar a los lóbulos frontales, aunque en su desarrollo otras regiones cerebrales podrían estar vinculadas.

- Flexibilidad mental.

Esta función ejecutiva implica la posibilidad de atender, de forma alterna, a diferentes tareas, operaciones o compromisos mentales. De hecho, algunos autores también la denominan “cambio de atención”; en cualquier caso, es importante de cara a entender fallos en el control cognitivo de pacientes con lesiones cerebrales o en la ejecución de pruebas de laboratorio que requieren atender a diferentes tareas (Monsell, 1996). Además, los modelos de control atencional, como el SAS (Norman y Shallice, 1986), suelen asumir que la capacidad de cambiar entre tareas es uno de los principales aspectos del control ejecutivo.

Es posible que la explicación más común de esta función es que el proceso de cambio implica la desconexión de una tarea irrelevante para volcar la atención hacia otra de mayor relevancia. Aunque esta descripción sigue vigente, puede ser demasiado simplista. Recientes investigaciones sugieren que cuando se plantea una nueva operación (p.e.: restar tres) sobre una serie de estímulos (p.e.: una lista de números de dos dígitos) puede ser necesario superar la interferencia proactiva o “*priming*” negativo derivado de una ejecución anterior en la que se haya utilizado una tarea parecida sobre el mismo tipo de estímulos (p.e.: sumar tres). Por esta razón, las diferencias individuales pueden ser no sólo un simple reflejo de la capacidad de conectar y desconectar de una tarea como tal, sino que implicaría la capacidad de realizar una nueva operación sin que la interferencia proactiva ejerza algún efecto.

A pesar de la aparente similitud, la noción de flexibilidad mental no se corresponde con las habilidades vinculadas con el cambio de atención visual y espacial que se evalúan analizando los movimientos del ojo. Posner y Raichle (1994) establecieron que diferentes circuitos neuronales pueden mediar en la flexibilidad mental, tanto en los cambios de atención visual como en aquellos que implican, por ejemplo, el cumplimiento conciso de instrucciones, si bien estas redes parecen interactuar unas con otras. De una forma más específica, el cambio de atención visual puede

quedar regulado, en primer lugar, por los lóbulos parietales, mientras que la actividad cerebral en los cambios de una mayor orientación ejecutiva puede localizarse en los lóbulos frontales, incluyendo la corteza cingulada anterior.

De hecho, existe una creciente evidencia derivada de investigaciones en los ámbitos de la neuropsicología y de la neurofisiología que indica que el cambio entre tareas implica a los lóbulos frontales, sin excluir a otras regiones del cerebro. Por ejemplo, un estudio de potenciales relacionados con eventos ha indicado que el cambio entre dos tareas activó los lóbulos frontales, así como regiones occipitales y parietales (Moulden et al., 1998). Además, uno de los síntomas clave de la presencia de alteraciones en el lóbulo frontal, la perseveración o el hecho de repetir la misma respuesta una y otra vez, incluso cuando es evidente que ya no procede, se interpreta a menudo en términos de dificultad en el cambio de disposición mental (Stuss y Benson, 1986). Con respecto a las tareas utilizadas en el presente estudio, son muy pocos los estudios basados en neuroimagen que demuestran que los lóbulos frontales están implicados en el desempeño en estas tareas específicas. Sin embargo, hay algunas pruebas neuropsicológicas que muestran que los pacientes con daños en el lóbulo frontal izquierdo demuestran un deterioro significativo de esta función ejecutiva comparados con controles (semejantes en edad y en el coeficiente de inteligencia) (Rogers et al., 1998).

- Inhibición de respuestas dominantes o prepotentes (inhibición).

Esta función ejecutiva está relacionada con la capacidad del sujeto de inhibir, cuando es necesario y de forma deliberada, respuestas dominantes, automáticas o prepotentes. Dado que el término “inhibición” es comúnmente utilizado para describir un amplio abanico de funciones de diferentes grados de complejidad (Kok, 1999), es importante tener en cuenta que el concepto aquí considerado únicamente contempla la supresión deliberada o controlada de respuestas prepotentes. En este sentido, Logan (1984) denominó a esta función “acto autógeno de control”, relacionándola con los lóbulos frontales (Jahanshahi et al., 1998; Kiefer, Marzinzik, Weisbrod, Scherg, y Spitzer, 1998). Aunque existe cierta relación, en ningún caso se hace referencia a la “inhibición reactiva”, que, como un efecto secundario del procesamiento no intencionado, se podría asociar a un

priming negativo (Logan, 1994); en este caso, el concepto de inhibición es un acto claramente intencionado que permite el control en la emisión de respuestas inadecuadas.

- Memoria de trabajo.

Este componente es considerado por buen número de autores como una de las principales funciones ejecutivas (Jonides y Smith, 1997; Lehto, 1996), asociándose con la actividad en la corteza prefrontal, particularmente en su porción dorsolateral (Goldman-Rakic, 1996; Smith y Jonides, 1999).

A través de esta función se produce un seguimiento y codificación de la información entrante de relevancia para la correcta ejecución de la tarea en cuestión, revisando posteriormente los elementos existentes en esta memoria reemplazando los viejos y los no relevantes con otros nuevos y de mayor relevancia (Morris y Jones, 1990). De hecho, Jonides y Smith (1997) han sugerido que este proceso de actualización conlleva un reconocimiento temporal, es decir, un control permanente de la información anticuada y carente de importancia.

En cualquier caso, es importante destacar que esta función va más allá del simple mantenimiento y disposición de información de relevancia, sino que se basa en su manipulación dinámica para cubrir los requerimientos generados por una situación determinada (Lehto, 1996; Morris y Jones, 1990). De acuerdo con esta asunción, estudios con neuroimagen han mostrado disociaciones entre áreas requeridas para el almacenamiento y actualización de la información. Mientras el almacenamiento y mantenimiento de la información se han asociado a las áreas prefrontales de la corteza frontal y a los lóbulos parietales, su actualización se ha relacionado con la corteza dorsolateral prefrontal (Jonides y Smith, 1997).

Tratándose de un componente fundamental para el normal funcionamiento de las funciones ejecutivas y dada la importancia que la memoria de trabajo tiene en el presente trabajo, se procede, en el siguiente apartado, a definir este concepto de una manera más detallada.

La memoria de trabajo.

Allan Baddeley y Graham Hitch acuñaron el término en su referenciado artículo “Working Memory”, que, publicado en 1974, sirvió para dar a conocer experimentos consistentes en la realización de dos tareas simultáneas, la comprensión de fragmentos en prosa y el recuerdo de una secuencia de dígitos (Mejía y Pineda, 2008). Posteriormente, estos autores establecieron su propio modelo de memoria de trabajo, denominado “modelo de múltiples componentes” (Baddeley y Hitch, 1974; Repovs y Baddeley, 2006; Ojea et al., 2012). Aunque dicho modelo ha experimentado una notable evolución, la última y más aceptada conceptualización define memoria de trabajo como un sistema en el que constan **cuatro componentes: ejecutivo central**, también denominado controlador atencional (Ojea et al., 2012), **lazo fonológico** (también denominado bucle fonológico), **esquema visoespacial** (también denominado esquema espacial o agenda visoespacial) y **bucle episódico** (Baddeley, 2000; Mejía y Pineda, 2008) (Figura 2).

El primer componente, el ejecutivo central, se corresponde con un sistema de control voluntario que, relacionado con la experiencia consciente, tiene la finalidad de mantener los estímulos en la memoria, proporcionar la atención selectiva necesaria para centrarse en alguna operación y manejar el proceso de toma de decisión (Etchepareborda y Abad-Mas, 2005; Ojea et al., 2012). Su función principal es la de controlar y gestionar la memoria de trabajo, además de coordinar los otros tres componentes (Gontier, 2004). De hecho, estos tres componentes se han catalogado como subsidiarios o subordinados con respecto al ejecutivo central, pues se mantienen activos bajo el control de este último (Mejía y Pineda, 2008; Ojea et al., 2012). Su actividad se ubica en el lóbulo frontal, de tal manera que una lesión en esta zona cerebral puede derivar en el denominado “síndrome disejecutivo”, en el que el paciente presenta dificultades para mantener y manipular la información, planificar y/o coordinar actividades, resolver problemas, etc. (Ojea et al., 2012).

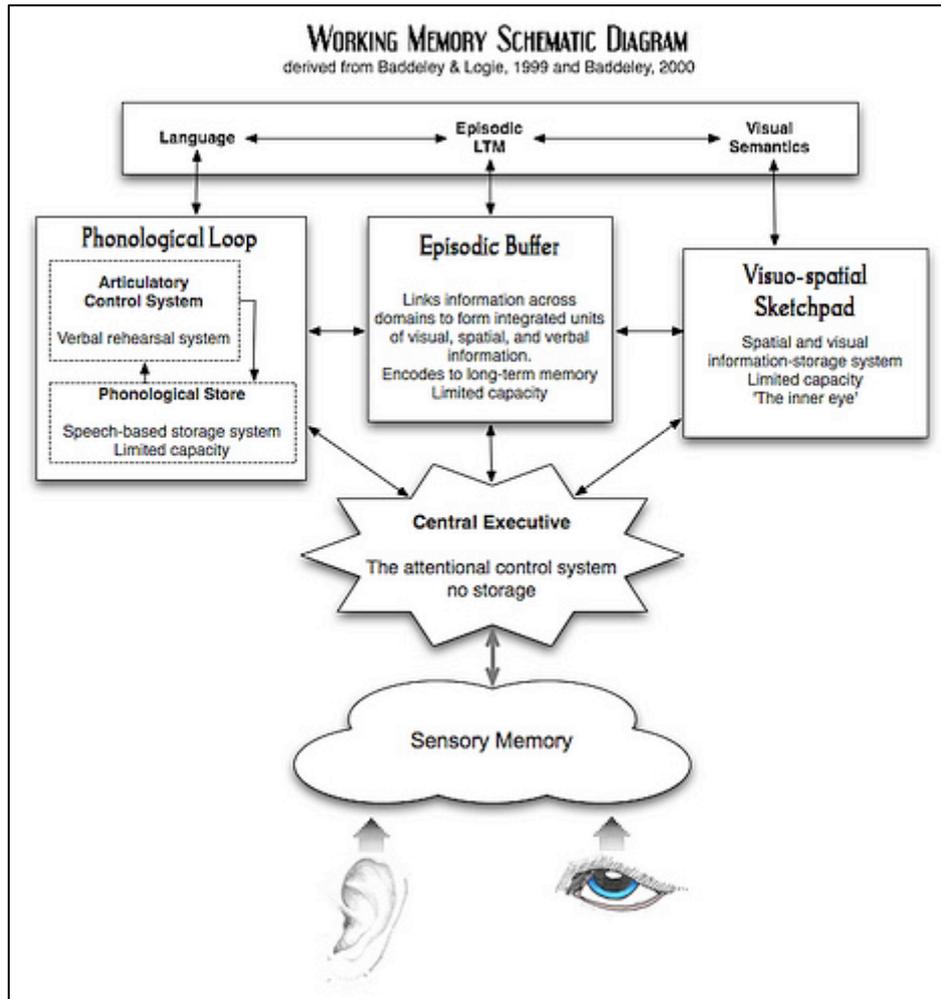


Figura 2. Modelo multicomponente de memoria de trabajo de Baddeley.

Por su parte, el bucle o lazo fonológico está relacionado con la retención inmediata de la información fonológica y escrita, involucrándose, por tanto, en tareas lingüísticas como la comprensión, la lectoescritura, la conversación, así como en el manejo de palabras, números descriptores, etc. (Baddeley, 1999; Baddeley y Hitch, 1994; Gathercole, 1994; Mejía y Pineda, 2008; Ojea et al., 2012). El bucle fonológico se divide, a su vez, en dos subcomponentes: un sistema de almacenamiento temporal, que mantiene la información retenida por sólo pocos segundos y que, eventualmente, se borraría de no ser reforzada por el segundo subcomponente: éste es un sistema de ensayo subvocal que no sólo mantiene información para evitar su olvido, sino también registra estimulación visual en la

memoria permitiendo que los ítems almacenados puedan ser reconocidos y nombrados (Baddeley, 2003).

Como su nombre indica, el esquema visoespacial es responsable de la creación y manipulación mental de información visual y espacial (y posiblemente kinestésica; Baddeley, 2003), como, por ejemplo, la ubicación, el desplazamiento por rutas, el aprendizaje geográfico, e incluso tareas como la práctica del ajedrez (Baddeley, 1999; Baddeley y Hitch, 1994; Gathercole, 1994; Mejía y Pineda, 2008; Ojea et al., 2004). Esto supone un procesamiento controlado y una manipulación flexible de representaciones; aunque en condiciones limitadas de temporalidad, capacidad y cantidad de elementos para procesar y evocar (Repovs y Baddeley, 2006).

Por último, el bucle episódico, incluido en su modelo con posterioridad por Baddeley (2000), es el encargado de proporcionar un almacenamiento temporal y de capacidad limitada de tipo multimodal y de integrar la información procedente de los bucles fonológico y visual con la memoria a largo plazo. Enlaza, por tanto, los subcomponentes que integran la memoria y la parte de la memoria a largo plazo especializada en la memoria episódica, es decir, el recuerdo de eventos específicos que integran tiempo, lugar y emociones.

Otro de los modelos que intentan definir el concepto de memoria de trabajo y la forma en la ésta opera es el de Goldman-Rakic (1992). La autora de este modelo argumenta que mientras la corteza prefrontal es la principal responsable de la memoria de trabajo, ésta se divide en múltiples subregiones las cuales son responsables de diferentes tipos de memoria de trabajo (p.e.: conocimiento espacial, semántico o matemático). Cada subregión o subsistema de la memoria de trabajo se encontraría asociado e interconectado con diferentes áreas corticales de dominio específico a través de dos vías recíprocas (inhibición y excitación). Por ejemplo, la región específica prefrontal responsable del reconocimiento de figuras está directamente conectada con porciones del lóbulo parietal posterior, aportando información útil e inhibiendo aquella innecesaria y proporcionando un conocimiento actualizado al sujeto para actuar de forma óptima en cada momento. De esta forma, el componente ejecutivo central, desde la corteza prefrontal, coactiva múltiples procesadores de dominio específico interconectados con

regiones posteriores que contienen información relevante para dicho dominio. Los órdenes inhibitorias o excitatorias pueden ser comandadas por varios neurotransmisores, como las catecolaminas y, en especial, la dopamina. Se ha observado con asiduidad una alteración de la memoria de trabajo en monos que han sufrido lesiones cerebrales y presentan bajas concentraciones de estos neurotransmisores. Curiosamente, cuando estos niveles vuelven a alcanzar cifras normales, la alteración desaparece. Debido a su especificidad funcional, el modelo propuesto por Goldman-Rakic (1992) no goza del mismo reconocimiento que el resto de teorías aquí expuestas. Sin embargo, el modelo proporciona explicaciones tangibles y evaluables sobre el rol de la corteza prefrontal en la memoria de trabajo y en el funcionamiento ejecutivo relacionando la alteración de la memoria de trabajo y el sistema dopaminérgico.

Por su parte, Petrides (1984, 1994, 1998) desarrolló el cartografiado anatómico-funcional de la corteza prefrontal medial-lateral en relación con las distintas operaciones mentales que integran el constructo de memoria de trabajo (incluyendo procesos de mantenimiento, manipulación y comparación entre estímulos). Su modelo argumenta que la región frontal medial-dorsolateral (áreas 9 y 46 de Brodmann) conforma un sistema cerebral en el que la información puede mantenerse “*on line*” para monitorizar y manipular el estímulo, entendiendo por monitorizar el proceso considerar diferentes alternativas de elección. Este sistema permite la evaluación y la supervisión de opciones autogeneradas y la respuesta ante la presencia de acontecimientos. Por otro lado, la región ventrolateral medial cumple una función destacada en el mantenimiento de la información en la memoria de trabajo, así como en la codificación explícita y en la recuperación de la información de la memoria a largo plazo. Esta disociación entre supervisión y manipulación, por un lado, y mantenimiento, por otro, está apoyada por los datos obtenidos en pruebas administradas a pacientes con lesiones frontales. Asimismo, esta disociación se ha visto corroborada por estudios de resonancia magnética funcional, que se han mostrado especialmente útiles para caracterizar la dinámica temporal de la activación de estas regiones en respuesta a las demandas de tareas de reconocimiento demorado (*delayed-matching to sample*). Los estudios de RMf

han demostrado que, cuando la información que se va a manejar excede la capacidad de la memoria a corto plazo, la corteza prefrontal dorsolateral es reclutada en tareas de codificación (dotando a la información de una estructura interna), seguidas de una fase de mantenimiento de la información (durante el período de demora) en la que se implican además regiones prefrontales ventrolaterales. Si es necesario manipular activamente la información durante la demora, la corteza prefrontal dorsolateral se involucra de manera más intensa, mientras que cuando la resolución de la tarea conlleva filtrar, comparar y seleccionar entre distintos estímulos para dirimir un conflicto, las secciones más ventrales vuelven a entrar en acción, en conexión con regiones parietotemporales [D'Esposito y Postle, 2002; Postle et al., 2001].

Al margen de lo anterior, parece existir un acuerdo generalizado en que las características principales de la memoria de trabajo serían que la información contenida en ella debe hallarse en un estado de rápida accesibilidad y la de tener una capacidad limitada (Ramos, Sopena y Gilboy, 2007). En el primer caso, es necesario considerar la distinción establecida por Churchland y Sejnowski (1992) entre *occurrent representations* (representaciones actuales o en uso) y *stored representations* (representaciones almacenadas). Churchland y Sejnowsky consideran que las representaciones *occurrent* se hallarían en forma de patrones de activación neuronal sostenida mientras que las representaciones *stored* se hallarían en forma de configuraciones sinápticas entre neuronas (Davelaar, Goshen-Gottstein, Ashkenazi, Haarman y Usher, 2005; Ruchkin, Grafman, Cameron y Berndt, 2003). De esta forma, los distintos modelos que pretenden explicar los mecanismos neurofisiológicos subyacentes a la memoria de trabajo generalmente proponen que dicha memoria consiste, precisamente, en una forma sostenida de activación neuronal (Davelaar et al., 2005; Fuster, 1995; Goldman-Rakic, 1987; Smith y Jonides, 1999). Es decir, las representaciones contenidas en la MT serían representaciones *occurrent* en forma de patrones de activación neuronal sostenida.

En lo que hace referencia a la capacidad o límite de la memoria de trabajo, y aunque existe un amplio consenso en aceptar que dicha capacidad está severamente limitada (Cowan, 2005), uno de los aspectos que más se ha debatido es su capacidad exacta de almacenamiento, debido, sobre todo, a la intervención de procesos estratégicos o de “trucos mentales” en las tareas de recuerdo que permiten aumentar la cantidad de elementos (*chunks*) recordados. Según Cowan (2005), cuando se excluyen las situaciones experimentales que no garantizan la ausencia de estos procesos estratégicos, los datos empíricos sugieren que la capacidad “pura” de la memoria de trabajo sería en promedio de unos cuatro elementos (en estado *ocurrent*). Este mismo límite de cuatro elementos u objetos se ha encontrado también en los estudios que miden la capacidad de la memoria de trabajo puramente visual (Luck y Vogel, 1997). Según se ha argumentado, la razón de la existencia de tal limitación es la necesidad de evitar interferencias debido a la forma en la que el cerebro representa y evoca los objetos, ya que, en éste, los objetos se representan de forma altamente distribuida atendiendo a la especialización funcional de neuronas ubicadas en diferentes áreas cerebrales (Felleman y Van Essen, 1991). Este tipo de representaciones distribuidas presentan un claro problema, denominado, en este caso, “problema del *binding* o del ligando” (en el cerebro se han de ligar los diferentes rasgos o características para generar la representación unitaria del objeto en cuestión). Ante ello, varios autores han propuesto una solución dinámica basada en el carácter temporal de la actividad neural. Así, las neuronas que representan los diferentes rasgos de un mismo objeto (ubicadas en diferentes áreas cerebrales) disparan sus potenciales de acción en sincronía, pero de forma desincronizada respecto a las neuronas que representan los rasgos de otro objeto diferente (Gray y Singer, 1989). En caso de no resolverse el problema del ligando, cuando se trata de representar varios objetos de manera simultánea, los rasgos de un objeto pueden pasar a ser percibidos como pertenecientes a otro. De cualquier forma, este problema del ligando requiere atención (Hummel y Holyoak, 2003). Aunque algunos investigadores no comparten esta idea (Edelman e Intrator, 2003), existe evidencia empírica que muestra que este mecanismo del *binding* puede establecerse de forma exitosa solamente si los elementos adecuados están en foco de atención,

evitando que se produzcan conjunciones ilusorias (Cohen e Ivry, 1989; Treisman y Schmidt, 1982). Debido a que hay un número limitado de grupos de neuronas que pueden activarse al mismo tiempo y a la vez estar oscilando de forma desincronizada entre sí, sin que se produzca interferencia o sincronizaciones espurias o accidentales, la atención serviría para “decidir” los grupos de neuronas que han de participar en el proceso de *binding* dinámico (Hummel y Stankiewicz, 1998).

Arquitectura de la memoria de trabajo: evolución del modelo.

En el modelo de “múltiples componentes” de Baddeley (1986), considerado como el estándar de la memoria de trabajo durante mucho tiempo, el almacenamiento a corto plazo se produce en módulos especializados que están separados de los módulos de almacenamiento responsables de la memoria a largo plazo. Los módulos de almacenamiento a corto plazo tendrían un sustrato neurofisiológico diferente del de las estructuras responsables del almacenamiento a largo plazo. Desde esta concepción tradicional de la memoria, en la que se asumen módulos de almacenamiento separados, se ha utilizado la metáfora computacional de la “copia” para explicar cómo se mueve la información de un tipo de almacén a otro.

Sin embargo, en los últimos 10 años se ha venido cuestionado esta interpretación, y se han proporcionado interpretaciones alternativas en base a los modelos de memoria de trabajo en los que no se distinguen almacenes separados (Brown, Hulme y Preece, 2000; Cowan, 2005; Davelaar et al., 2005; Gupta, Lipinski y Aktunc, 2005; Oberauer, 2002; Ruchkin et al., 2003). Por otra parte, existen numerosos estudios realizados con una serie de paradigmas, que se conocen en conjunto como “paradigmas de doble tarea” o “tareas complejas de memoria de trabajo” (Daneman y Carpenter, 1980), que ponen en serios aprietos al modelo de memoria de trabajo de Baddeley (1986). La idea básica es saturar el componente de almacenamiento de esta memoria haciendo memorizar, en una tarea secundaria, cierta cantidad de información (por ejemplo, reteniendo una lista de dígitos) mientras de forma simultánea se tiene que realizar otra tarea cognitiva, la

tarea principal, que requiere computación o procesamiento (aritmética mental). En el modelo de Baddeley, el componente de la memoria de trabajo responsable de llevar a cabo la computación en este tipo de tareas es el ejecutivo central. Como el ejecutivo central no tiene capacidad de almacenamiento por sí mismo, tiene que utilizar los almacenes “esclavos” (la agenda viso-espacial y el bucle fonológico) para almacenar la información necesaria cuando lleva a cabo una computación. Lo que predice el modelo que sucederá en un paradigma de doble tarea es que a medida que se vayan saturando los almacenes “esclavos”, con la tarea secundaria de almacenamiento, no quedará espacio para almacenar la información que necesita el ejecutivo central para llevar a cabo la tarea principal y que, por tanto, el rendimiento en la tarea principal se verá afectado.

Existen abundantes resultados empíricos, sin embargo, que muestran que la ejecución de la tarea principal no se ve afectada por la práctica saturación de los recursos de almacenamiento que conlleva la realización de la segunda tarea; recursos que se necesitarían para la realización de la primera tarea (Oberauer, 2002; Oberauer, Demmrich, Mayr y Kliegl, 2001) Este hecho lleva a la siguiente paradoja: ¿cómo el rendimiento en una tarea que parece claro que requiere almacenar información en la memoria de trabajo no se ve afectado cuando los recursos de almacenamiento de dicha memoria están saturados por la realización de una tarea concurrente? La alternativa a esta concepción tradicional de la memoria de trabajo la representa el modelo de Cowan (2005) y otros inspirados en él y/o de características similares (Oberauer, 2002). En el modelo de Cowan (*embedded processes model*) la memoria de trabajo tendría dos componentes: (1) la parte activa de la memoria a largo plazo o conjunto de elementos que estarían activados y (2) un subconjunto más pequeño de esta parte activa que estaría en el foco de atención (Figura 3). Se asume que sólo el foco de atención tiene capacidad limitada. La capacidad del foco de atención sería, según Cowan (2005), en promedio, de unos cuatro elementos. No habría un límite de capacidad en cuanto al número de elementos de la memoria a largo plazo que pueden estar “activos”, aunque estas representaciones dejarían de estar activas debido a un proceso de decaimiento de la activación o de interferencia (Anderson et al., 1996).

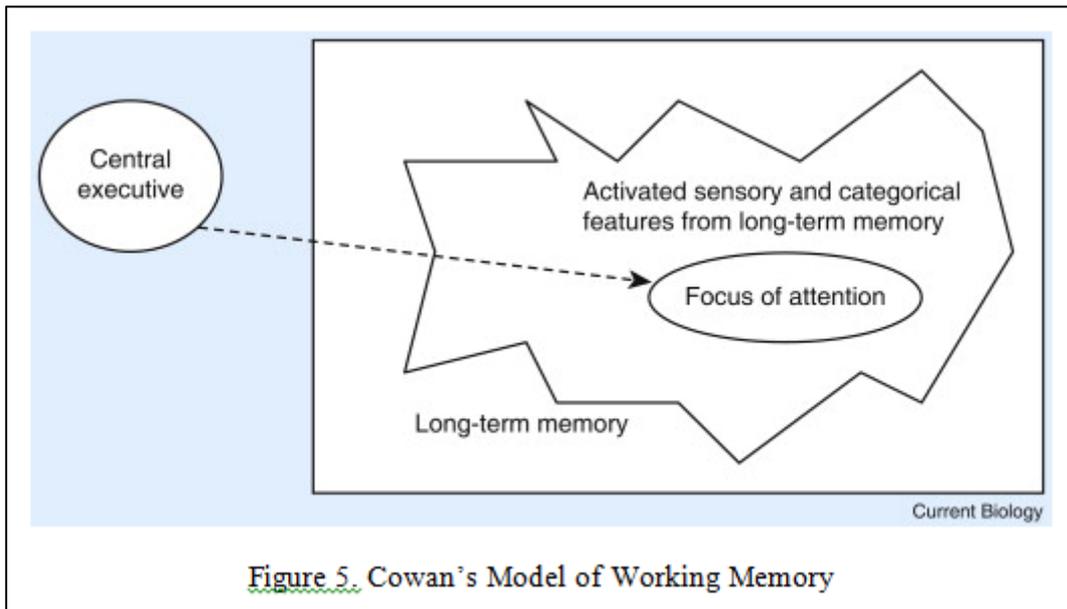


Figura 3. Modelo de memoria de trabajo propuesto por Cowan (2005).

A los dos tipos de representaciones señaladas hasta el momento (las *occurrent* y las *stored*), en el modelo de Cowan se necesita introducir un tercer tipo de representaciones, ya que dentro de la memoria de trabajo, Cowan distingue dos tipos de representaciones, las que están activas pero no en el foco de atención y las que están activas y se hallan en el foco de atención. Parece claro que las representaciones en formato *occurrent* (en forma de patrones de activación sostenida) serían las que están en lo que Cowan llama foco de atención. Lo que Cowan denomina representaciones activas pero que no estarían en foco de atención también parece claro que no pueden estar en formato *occurrent*, ya que, según Cowan, no habría limitación para el número de representaciones que podrían encontrarse en este estado. Se entraría en contradicción con los estudios neurofisiológicos (la limitación en el número de objetos debido al problema del *binding*) si consideráramos que en estado *occurrent* pueden existir un número ilimitado de elementos. Vamos a llamar a este tipo de representaciones *stored*⁺. La característica que distinguiría las representaciones en estado *stored*⁺ de las *stored* (el resto de representaciones de la memoria a largo plazo) sería la rapidez con la

que se podría acceder a ellas. Tenemos así tres tipos de representaciones. El primer tipo serían las representaciones *occurrent* (en foco de atención, y en forma de patrones de activación sostenida). El número de elementos que podrían estar en forma *occurrent* sería en promedio de cuatro. En segundo lugar, tendríamos las representaciones en forma *stored⁺* que serían mucho más accesibles que las del tercer tipo que hemos denominado *stored*. Según esta concepción concéntrica de la memoria, recuperar un elemento de la memoria de trabajo, ya sea para su recuerdo o su manipulación, equivale a colocar este elemento dentro del foco de atención. En términos neurofisiológicos, al recuperar un elemento de memoria pasamos de un estado *stored⁺* o *stored* a uno *occurrent*. Que la capacidad del foco de atención sea aproximadamente de cuatro elementos y que en principio no haya límite para las representaciones en formato *stored⁺* encaja con la idea de que el foco de atención corresponde a patrones de motivación neuronal y con lo que dicen los modelos de la memoria de trabajo basados en la sincronización de la actividad neuronal señalados anteriormente. También encaja con la idea de que el proceso de *binding* requiere atención. El número de representaciones en formato *occurrent* o en foco de atención está limitado porque hay un número limitado de patrones de activación que se pueden hacer oscilar en la misma fase y ser distinguidos al mismo tiempo (al estar en fases distintas) de otros patrones de activación sin que llegue a producirse interferencia entre los patrones de activación que corresponden a diferentes objetos. Debido a esta limitación en el número de objetos que pueden estar en un estado de máxima accesibilidad o en foco de atención, el éxito en la computación en una determinada tarea dependerá de la habilidad para controlar la atención y dirigirla hacia los objetos que son más relevantes para esta tarea. La función que juega la atención respecto a la memoria sería, por tanto, similar a la que tiene en percepción, actuando como una especie de “portero” que determina qué objetos pueden acceder a la memoria de trabajo y ocupar el espacio severamente limitado del foco de atención (Awh, Vogel y Oh, 2006).

Esta arquitectura alternativa o modelo evolucionado de la memoria de trabajo, por otra parte, se ajusta de forma natural a la caracterización que hacen algunos

investigadores de dicha memoria como “control atencional” (Kane y Engle, 2003). Según esta concepción, la interacción entre las funciones de almacenamiento y computación de la memoria de trabajo está mediada por la atención selectiva al conjunto de objetos o elementos en esta memoria que deben ser manipulados para llevar a cabo la computación. Si tenemos en cuenta la caracterización de la memoria de trabajo como “control atencional” y la función de “portero” que desempeña la atención respecto a la memoria a largo plazo, que pueden considerarse como dos caras de una misma moneda, la paradoja que se planteaba al interpretar los resultados obtenidos mediante el denominado paradigma de la doble tarea queda resuelta. Si se asume un modelo de la memoria de trabajo como el que proponen Cowan u Oberauer, las dos tareas que se realizan simultáneamente no comparten un recurso de almacenamiento limitado, ya que en estado *stored*⁺ se podría almacenar una cantidad importante de elementos. En un paradigma de doble tarea, el rendimiento en la tarea principal se verá afectado sólo si la otra tarea requiere manipular información en el foco de atención, es decir, cuando ambas tareas requieren manipular representaciones en formato *occurrent*. Esto ocurriría, por ejemplo, cuando en la tarea secundaria los dígitos que deben ser recordados tienen que actualizarse mediante el resultado de las operaciones aritméticas que se están computando. La tarea secundaria no afecta al desarrollo de la tarea principal si la información que tiene que recordarse no necesita ser manipulada en el foco de atención y se mantiene en estado *stored*⁺ (Anderson, Reder y Lebiere, 1996; Awh, Vogel y Oh, 2006; Oberauer, 2002; Oberauer et al., 2001).

Por último, desde un punto de vista neurofisiológico, los modelos de memoria, como el de Baddeley, presentan dos dificultades principales. En primer lugar, estos modelos proponen una distinción estructural, típica en la arquitectura computacional clásica, entre las funciones de memoria y de procesamiento. Pero esta distinción no se corresponde bien con la arquitectura del cerebro, en la que estas funciones parecen que están altamente distribuidas y son llevadas a cabo por el mismo sustrato neuronal (Churchland y Sejnowski, 1992; Damasio, 1989; Rumelhart y McClelland, 1986). En segundo lugar, no resulta claro cómo se

realizaría la metáfora de la copia de información entre las diferentes estructuras de almacenamiento. Una parte importante de los estudios neurofisiológicos han utilizado de forma casi exclusiva el modelo de múltiples componentes de Baddeley para entender las bases neuronales de la MT (Henson, 2001; Smith y Jonides, 1999).

Generalmente, se han situado los buffers para el almacenamiento de información en las zonas posteriores del cerebro (v.gr., córtex parietal y temporal) mientras que las operaciones llevadas a cabo por el ejecutivo central se han atribuido al córtex prefrontal (D'Esposito et al., 2000; Smith y Jonides, 1999). Pero mientras existe un consenso generalizado en aceptar que el córtex prefrontal constituiría una parte importante de la MT (D'Esposito et al., 2000; Fuster, 1995; Goldman-Rakic, 1987; Smith y Jonides, 1999), no está nada claro cómo se realizaría en el nivel cerebral el modelo de estructura modular que propone Baddeley (Chein, Ravizza y Fiez, 2003; Pasternak y Greenlee, 2005).

Un modelo como el de Cowan o el de Oberauer, en los que la memoria de trabajo constituye la parte activada de la MLP, puede resolver de forma natural muchas de las dificultades anteriormente planteadas y, además de ser más integrador, es también plausible neurofisiológicamente. Según Cowan (2005), las áreas del córtex prefrontal estarían relacionadas con el control atencional, estableciendo punteros a la información que se encuentra representada en las áreas posteriores del cerebro. Estos punteros señalarían aquella información que tiene que pasar de un estado *stored*^t o *stored* a estar en formato *occurrent*. De esta forma se recrearían los conceptos o los objetos que se han de colocar en foco de atención. La memoria de trabajo constituiría esencialmente atención que se focaliza en representaciones internas, es decir, en las representaciones que se hallan almacenadas en la memoria a largo plazo (Fuster, 1995), no siendo necesario proponer estructuras neurofisiológicas diferenciadas para las representaciones sensoriales y para las representaciones activas en la memoria de trabajo (Damasio, 1989; Fuster, 1995; Ruchkin et al., 2003; Pasternak y Greenlee, 2005). Existe evidencia empírica que apoyaría una arquitectura de dicha memoria como la que propone Cowan (Chein et al., 2003; Kane y Engle, 2003; Ruchkin et al., 2003), si bien su modelo no distingue

entre estructuras de almacenamiento diferentes y considera que la atención actúa como portero introduciendo determinados elementos en el foco de atención de la MT (Hummel y Holyoak, 2003; Awh, Vogel y Oh, 2006). Esta propuesta es coherente con la propuesta que hizo Damasio (1989) sobre cómo el cerebro integra la información que está en áreas separadas y resuelve de forma más general el problema del *binding*.

1.1.1. Efectos del ejercicio físico sobre el cerebro y las funciones ejecutivas.

Tal y como se ha constatado en un buen número de investigaciones, la práctica de ejercicio físico genera unos efectos positivos sobre la estructura cerebral así como en las funciones ejecutivas, lo que resulta, generalmente, en una mejora de la salud mental.

El ejercicio físico provoca importantes cambios estructurales que implican aumentos de la materia gris en diferentes regiones cerebrales (Colcombe et al., 2006; Erikson et al., 2011). Además, optimiza las conexiones entre diferentes áreas del cerebro y las hace más eficientes (Burdette et al., 2010). Otros cambios estructurales tienen que ver con un aumento de la vascularización cerebral y, por ende, del flujo sanguíneo, lo cual hace que el tejido neuronal pueda disponer de una mayor cantidad de oxígeno y nutrientes (Ainslie et al., 2008; Brown et al., 2010; Bullitt et al., 2009). Es por ello que, aun existiendo algunas investigaciones con resultados divergentes (Wang et al., 2015), se ha reconocido la capacidad preventiva, neuroprotectora e, incluso, terapéutica del ejercicio físico frente a alteraciones o enfermedades de índole mental.

Debido, en buena parte, a estos cambios estructurales relacionados con la práctica de ejercicio físico, también se producen cambios o mejoras funcionales. Dichos cambios cognitivo-conductuales, están relacionados con la atención, la velocidad de procesamiento y la memoria (Hötting y Röder, 2013).

En cualquier caso, estos cambios funcionales o cognitivos parecen mantener una relación un tanto particular con el ejercicio físico, principalmente con la intensidad

del esfuerzo. Así, algunos autores han llegado a describir una curva en forma de “U” invertida como modelo para esta relación, de tal forma que esfuerzos ligeros o moderados conseguirían efectos positivos en la cognición, mientras que los esfuerzos muy intensos podrían perjudicarla (Tomporowski, 2003; Gradari et al., 2016).

A fin de revisar todas estas cuestiones, en los próximos apartados se detallan, de una forma más pormenorizada, todos estos cambios y/o beneficios asociados al ejercicio físico.

1.1.1.1. Neuroplasticidad inducida por el ejercicio: implicación del BDNF.

La neuroplasticidad hace referencia a la capacidad del cerebro y, en general, de todo el sistema nervioso central (SNC) para adaptarse a los cambios ambientales, responder a cualquier alteración o lesión o adquirir nueva información modificando la conectividad neuronal así como su función (Knaepen et al., 2010).

En realidad, este concepto, ampliamente reconocido en el ámbito de las neurociencias, es relativamente reciente, pues su aparición data de comienzos de la década de 1970. Aunque, a priori, pudiera parecer simple, este concepto goza de una extraordinaria complejidad, pudiendo ser estudiado desde diferentes disciplinas (desde la genética hasta lo comportamental) atendiendo a múltiples niveles de análisis (Will et al., 2008).

La modificación de la conectividad neuronal (que deriva en su modificación funcional), implica cambios estructurales. Estos cambios están vinculados con las conexiones establecidas entre los elementos del sistema (sinapsis) y con los cambios relacionados con los propios elementos constitutivos de dicho sistema (neuronas). En este último caso, es necesario resaltar otro concepto: neurogénesis. La creación y crecimiento de nuevas neuronas es un hecho constatado en las especies mamíferas, habiendo dos zonas cerebrales proclives a generar nuevo tejido neuronal: la zona subventricular y el hipocampo (giro dentado). Así, estudios

en los que han participado personas mayores, han hallado una menor atrofia de las cortezas prefrontal y temporal (Colcombe et al., 2003; Flöel et al., 2010), una mayor densidad de materia blanca en el cuerpo calloso (Johnson et al., 2012), una mayor densidad de materia gris en las cortezas frontal, temporal y parietal (Gordon et al., 2008) y un mayor volumen en el hipocampo en aquellos sujetos que presentaron un mayor nivel de condición física (Erickson et al., 2009).

En cualquier caso, para entender el impacto funcional de la neurogénesis es necesario tener en cuenta varios factores celulares epigenéticos tales como los corticoesteroides, gonodotropinas, factores neurotróficos y de índole fisiológica y ambiental, como las condiciones de vida (hogar), las oportunidades de aprendizaje y la práctica de ejercicio físico (Emsley y Hagg, 2003; Leuner et al., 2006). De hecho, el ejercicio aeróbico parece ejercer un efecto potenciador de la neurogénesis cuando éste se aplica en programas de duración moderada (Colcombe et al., 2006; Erickson et al., 2011).

Por otra parte, y al margen de poder observar nuevas neuronas en las estructuras cerebrales antes indicadas, los cambios estructurales tienen también su expresión en la formación de nuevas espinas en las dendritas de las neuronas ya existentes (Matsuzaki et al., 2004), lo cual facilita la modificación o el establecimiento de nuevas sinapsis sea cual sea el área cerebral de la que se trate.

Un aspecto inherente al de neuroplasticidad es el de permanencia, es decir, el tiempo que los cambios funcionales originados por los consabidos cambios estructurales permanecen activos. En este sentido, es necesario considerar que, como ocurre en el caso de la consolidación de la memoria, donde se produce la reorganización de las conexiones en redes neuronales, los eventos desencadenantes de dicho reajuste pueden tener una latencia de varios s o min, si bien el trazo de dichos eventos pueden ser recuperados a lo largo de los años o décadas (Moscovitch et al., 2006). Es más, a nivel presináptico, una estimulación de pocos milisegundos puede conseguir modificar las propiedades funcionales de la sinapsis por varias horas, días o semanas. Así, el concepto plasticidad implica una

modificación estructural que conlleva una modificación funcional que se mantiene estable en el tiempo. Al margen de ello, pueden darse modificaciones funcionales de corta duración, es decir, desaparecen poco tiempo después del evento que las desencadenó. Es entonces cuando el concepto “elasticidad” (propiedad de los cuerpos de recuperar su forma y volumen originales cuando cesa el estímulo que los ha modificado) parece más apropiado para describir estos cambios a corto plazo en el sistema neuronal (Paillard, 1976).

BDNF y ejercicio físico.

Tal y como se ha indicado antes, son varios los factores neurotróficos que intervienen facilitando esta neuroplasticidad; en particular, estas moléculas son capaces de inducir en las neuronas su crecimiento, diferenciación e, incluso, su supervivencia (Johnston, 2009). Así, no es de extrañar que el interés en la investigación de estas neurotrofinas haya aumentado considerablemente, especialmente en el ámbito de la prevención de enfermedades neurodegenerativas y también en el de las patologías de orden metabólico. De hecho, sus acciones sobre la plasticidad sináptica en el SNC implican la regulación del metabolismo neuronal; además, en otras localizaciones, como es el caso del músculo esquelético, su papel sobre el metabolismo celular se centra en los procesos de oxidación lipídica a través de la acción de la proteína kinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK) (Gómez-Pinilla et al., 2008; Matthews et al., 2009).

La práctica de actividad física, tanto de forma aislada como en programas de entrenamiento parece ser una intervención clave para desencadenar el proceso a través del cual las neurotrofinas regulan el metabolismo energético a la vez que median en la plasticidad neural. De todas estas neurotrofinas, el BDNF se postula como el más susceptible a la regulación a través del ejercicio o la práctica de actividad física (Johnston, 2009). El BDNF es una proteína básica compuesta por 252 aminoácidos (Figura 4) que es codificada por el gen BDNF, de 70 Kb y localizado en el cromosoma 11, banda p13, contiene 11 exones y 9 promotores funcionales. Como en otras neurotrofinas, el BDNF tiene un único exón codificador,

el exón 3', que codifica gran parte de la proteína (Pruunsild et al., 2007). Al margen de lo anterior, se ha conseguido identificar una variante de este gen. Se trata del Val66Met, un polimorfismo de nucleótido único (196; guanina/adenosina) que codifica la sustitución de un aminoácido (de valina a metionina) en el codón 66 del predominio del gen BDNF. Esta mutación génica ocurre en un 20 – 30% de la población y deriva en una reducción de la respuesta inducida de BDNF (Chen et al., 2008).

10	20	30	40	50	60
MTILFLTMVI	SYFGCMKAAP	MKEANIRGQG	GLAYPGVRTH	GTLESVNGPK	AGSRGLTSLA
70	80	90	100	110	120
DTFEHVIEEL	LDEDQKVRPN	EENNKDADLY	TSRVMLSSQV	PLEPPLLFL	EEYKNYLDAA
130	140	150	160	170	180
NMSMRVRRHS	DPARRGELSV	CDSISEWVTA	ADKKTAVDMS	GGTVTVLEKV	PVSKGQLKQY
190	200	210	220	230	240
FYETKCNPMG	YTKEGCRGID	KRHWNSQCRT	TQSYVRALTM	DSKKRIGWRF	IRIDTSCVCT
LTIKRGR					

Figura 4. Estructura molecular del BDNF: secuencia de aminoácidos. En verde: péptido señal (18 aa, 1-18); en azul: pro-péptido (110 aa, 19-128); en negro: secuencia de BDNF maduro (119 aa, 129-247). Las secuencias de los cinco tetra-péptidos, B1-B5, se representan en recuadros rojos. Tomada de Cardenas-Aguayo et al. (2013).

En general, el BDNF tiene un amplio repertorio de propiedades neurotróficas y neuroprotectoras tanto en el SNC como a nivel periférico: protección y supervivencia neuronal, expresión neuronal, crecimiento y remodelación axónica y dendrítica además de diferenciación neuronal y plasticidad sináptica (por ejemplo, la sinaptogénesis en arborizaciones terminales y la mejora de la efectividad de la transmisión sináptica) (Cotman et al., 2002). Este tipo de acciones, definidas en el modelo animal, parten de la intervención del activador tisular del plasminógeno (tPA), que ampliamente distribuido por todo el SNC, incluido el hipocampo (Salles y Strickland, 2002), juega un papel crucial en la formación de BDNF. Tal es así, que la acción enzimática del tPA convierte su precursor inactivo plasminógeno en palsmina (Plow et al., 1995), enzima que, a la vez hace evolucionar la molécula

inmadura de BDNF hacia su forma activa (Pang et al., 2004). Es por ello que, para desarrollar una plasticidad neuronal constatable en el hipocampo es importante la activación de sus neuronas lo que provoca la liberación de tPA de las terminaciones axónicas para madurar la molécula de BDNF y poder así dotarla de funciones en el desarrollo de la plasticidad sináptica. Dichas funciones se basan en la relación de este factor neurotrófico con ciertas proteínas claves, como es el caso de la sinapsina-I, localizada en las terminaciones nerviosas e implicada en la liberación de neurotransmisores, la elongación de los axones y el mantenimiento de las relaciones sinápticas (Wang et al., 1995). De hecho, su síntesis y fosforilación están condicionadas por la presencia o no de BDNF (Jovanovic et al., 2000). Otra proteína, asociada al crecimiento y desarrollo neuronal, GAP-43 (Routtenberg et al., 2000), así como los sistemas o rutas de señalización de las proteínas Akt (Yoshii y Constantine-Paton, 2007) y CaMKII (Vaynman et al., 2007), están también implicados en la acción del BDNF sobre la plasticidad sináptica en el hipocampo, lo cual podría tener importantes repercusiones sobre el aprendizaje y la memoria (Ding et al., 2011).

Además, estudios realizados nuevamente en animales han revelado una capacidad neuroendocrina y/o metabotrófica del BDNF en la periferia, lo que deriva en una reducción de la ingesta alimenticia, aumentos en el metabolismo de la glucosa y, por tanto una disminución de sus niveles circulantes así como un aumento de la sensibilidad a la insulina (Tsao et al., 2008). En este sentido, Molteni et al. (2004) observaron en animales cómo una dieta rica en grasas reduce los niveles de BDNF en el hipocampo, si bien la práctica de ejercicio posibilitaba invertir la situación. Komori et al. (2006) demostraron en ratones una interacción entre la leptina (hormona con funciones reguladoras del apetito y el metabolismo energético) y los niveles de BDNF en esa misma estructura cerebral. Por otro lado, un estudio de caso efectuado en humanos definió con cierta claridad un fenotipo clínico caracterizado por una alteración de la función cognitiva, hiperactividad y una obesidad severa, todo ello relacionado con una inversión cromosómica que, abarcando al gen BDNF, reduce los niveles circulantes de esta neurotrofina (Gray et al., 2006). Además, Araya et al. (2008), encontraron un aumento de los niveles

séricos de BDNF en sujetos obesos e insulino-resistentes después de una dieta baja en calorías. De esta forma, todo parece indicar que el BDNF no es sólo esencial en el sistema neuronal si no que también está conectado con procesos moleculares centrales y periféricos relacionados con el metabolismo energético y, en general, con la homeostasis (Pedersen et al., 2009).

En cualquier caso, y en relación con los mecanismos subyacentes a la neuroplasticidad y a la salud cerebral, se sabe que el ejercicio físico induce una cascada de procesos moleculares y celulares que facilitan dicha neuroplasticidad. El BDNF podría jugar un papel crucial en dichos procesos, a pesar de no haberse definido con claridad el origen celular de la respuesta de BDNF al ejercicio. Por un lado, Rassmussen et al. (2009) constató la liberación de BDNF desde el cerebro hacia la circulación periférica durante la práctica de ejercicio, evidenciando la capacidad de esta neurotrofina para cruzar la barrera hematoencefálica (Pan et al., 1998). Así, el cerebro produce una cantidad significativa de BDNF tanto en reposo como durante el ejercicio prolongado en sujetos sanos, llegando a proporcionar un 75% de la concentración periférica total (Seifert et al., 2010). A pesar de ello, no se han llegado a localizar con exactitud las regiones del SNC en las que se sintetiza el BDNF (Knaepen et al., 2010; Panja y Bramham, 2014). Sin embargo, una cuarta parte de los niveles circulantes de BDNF parece originarse en ubicaciones periféricas. En este sentido, el músculo esquelético podría ser un tejido en el que localizar su producción; sin embargo, y aunque así se ha confirmado *in vitro*, la producción intramuscular de BDNF durante la contracción no es difundida al torrente circulatorio, sino que se emplea para potenciar la oxidación de grasa en este tipo de células (Matthews et al., 2009). Además, varios estudios han revelado otros orígenes de la producción de BDNF en la periferia, como las células vasculares endoteliales (Nakahashi et al., 2000), células mononucleares del sistema inmunológico (Rost et al., 2005), glándulas endocrinas, como la hipófisis (Smith et al., 1995), y las glándulas salivares (Tsukinoki et al., 2007).

De cualquier forma, lo que se ha podido constatar es que la síntesis y liberación de BDNF aumenta a consecuencia de un estímulo (estrés) físico atendiendo a una

relación dosis-respuesta. Así, todo parece indicar que a mayor intensidad de este estímulo o bajo la influencia de un estrés positivo la respuesta de BDNF es de mayor magnitud. Por contra, la normalización de los niveles de BDNF ocurre cuando el estímulo o factor estresante desaparece; de hecho, tras el ejercicio, se produce un pronunciado descenso de los niveles circulantes de BDNF, lo cual es indicativo de su uso en la misma periferia o que es transportado hacia el cerebro para cruzar la barrera hematoencefálica y mejorar, en general, el status neuronal.

La relación dosis – respuesta en la producción y liberación de BDNF a consecuencia del ejercicio es una de las cuestiones que ha despertado más interés en la comunidad científica; así, desde principios de la década de los 90, se realizaron diversos estudios en el modelo animal con el fin de determinar los efectos agudos y/o crónicos de la práctica de actividad física sobre los niveles circulantes de BDNF. Sin embargo, fue a partir de 2003 cuando se empezaron a llevar a cabo investigaciones en humanos. El primero de estos estudios analizó los efectos agudos del ejercicio sobre los niveles séricos de BDNF en pacientes con esclerosis múltiple con el objeto de comprobar el potencial regenerador del ejercicio (Gold et al., 2003). Desde entonces, se han realizado diversas investigaciones implicando a sujetos sanos en las que se ha intentado determinar la magnitud de las respuestas de BDNF a diferentes tipos de ejercicio y en qué medida sus niveles circulantes se ven alterados tras la participación en programas de ejercicio físico de cierta duración.

A fin de poder valorar y/o cuantificar la respuesta de BDNF al ejercicio, es imprescindible tomar como referencia los niveles basales de esta neurotrofina. En este sentido, existen datos ciertamente dispares, lo cual apunta a una importante variabilidad interindividual. De hecho, se han registrado concentraciones séricas que oscilan entre 1.5 y 30.9 ng/mL (Flöel et al., 2010; Tang et al., 2008). Esta variabilidad, todavía más patente en muestras plasmáticas (de 10.3 pg/mL a 2.5 ng/mL; Nofuji et al., 2008), puede ser debida, en parte, a ciertas características de los sujetos que han conformado las muestras de estos estudios. De hecho, y sin olvidar las fluctuaciones diurnas en la liberación de esta neurotrofina (en hombres

los niveles de BDNF alcanzan su pico por la mañana para ir disminuyendo a lo largo del día, de forma paralela al cortisol; Pluchino et al., 2009), se han señalado diferentes factores que podrían afectar a las concentraciones basales de BDNF: el sexo, la edad, el nivel de condición física, la masa corporal, el estado nutricional así como posibles alteraciones inmunológicas, metabólicas o neurológicas. En relación al sexo, y aunque, a priori, se podría pensar que las mujeres poseen una menor concentración basal de BDNF que los hombres (Gold et al., 2003; Flöel et al., 2010; Baker et al., 2010; Lommatzsch et al., 2005), lo cierto es que otras investigaciones no han hallado tales diferencias (Kato-Semba et al., 2007) o, incluso, han registrado mayores concentraciones en mujeres (Baker et al., 2010; Trajkovska et al., 2007; Laske et al., 2010). En relación con la edad, todo parece indicar que sujetos de mayor edad presentan una menor concentración basal de BDNF (Ziegenhorn et al., 2007; Flöel et al., 2010); sin embargo, y como ya ocurriera en el caso del sexo, otros estudios no han podido constatar un efecto de la edad sobre los niveles basales de esta neurotrofina. Esta misma inconcreción también es patente en el caso de la masa corporal, pues aunque Monteleone et al., (2004) han sugerido que los niveles basales de BDNF son mayores en sujetos con una masa corporal elevada, otros estudios sólo han observado una gran variabilidad interindividual cuando evaluaban a sujetos con sobrepeso y obesidad (Castellano y White, 2008). Por último, y en lo que respecta al nivel de condición física, los estudios en los que se han contrastado a sujetos entrenados y no entrenados no permiten definir con claridad el efecto de factor sobre la concentración de BDNF, si bien parece que los sujetos entrenados presentan niveles basales más bajos que aquellos con un menor nivel de condición física (Currie et al., 2009; Nofuji et al., 2008; Chan et al., 2008).

Teniendo como referencia lo anterior, cabe abordar la respuesta aguda de BDNF al ejercicio considerando los diferentes tipos de esfuerzo analizados hasta el momento. Así y en relación al ejercicio aeróbico, la mayoría de estudios han registrado respuestas de BDNF de diferente magnitud (aumentos entre un 11.7 y 410.0% respecto a los niveles basales), siendo los ejercicios de mayor intensidad los que tienden a provocar mayores aumentos de BDNF (Ferris et al., 2007;

Goekint et al., 2008; Gustafsson et al., 2009; Rasmussen et al., 2009; Seifert et al., 2010; Schmolesky et al., 2013; Winter et al., 2007). Sin embargo, es importante indicar que los protocolos utilizados en algunas de estas investigaciones no las convierten en concluyentes, a lo que hay que sumar la existencia de otros estudios en los que no se han observado aumentos significativos en los niveles de BDNF tras realizar esfuerzos de esta naturaleza (Zoladz et al., 2008; Rojas-Vega et al., 2008; Laske et al., 2010). Por otra parte, lo que sí parece claro es que los ejercicios aeróbicos de moderada o baja intensidad no consiguen estimular en igual medida la respuesta de BDNF. Así se constata en un buen número de investigaciones en las que, tras la realización de diferentes esfuerzos a estas intensidades, los niveles circulantes de BDNF no experimentaron cambios significativos respecto a los encontrados en situación basal (Castellano y White, 2008; Ferris et al., 2007; Gustafsson et al., 2009; Rojas-Vega et al., 2007; Ströhle et al., 2010).

Otro de los ejercicios que han sido analizados a fin de averiguar su efectividad como factor estimulante de las respuestas de BDNF es el destinado a la mejora de la masa muscular, es decir, ejercicios de fuerza. Sin embargo, y a diferencia de los ejercicios aeróbicos, las investigaciones realizadas en este sentido son escasas. De hecho, únicamente un estudio ha conseguido obtener aumentos en los niveles de BDNF en sujetos sanos tras una sesión de entrenamiento de fuerza (ejercicios concéntricos y excéntricos con cargas de hasta el 100% de la repetición máxima; Yarrow et al., 2010); si bien, en otra investigación, en la que la magnitud de la carga fue moderada (6 ejercicios; 3 series de 10 repeticiones al 80% de la repetición máxima), los niveles de BDNF no sufrieron ningún tipo de alteración (Goekint et al., 2010).

En definitiva, el ejercicio agudo, bien de carácter aeróbico bien destinado al desarrollo de la fuerza muscular, produce una respuesta transitoria de BDNF que parece estar modulada, principalmente, por la intensidad del esfuerzo (Knaepen et al., 2010). Esta respuesta transitoria presenta, además, un periodo de latencia (retorno a los niveles basales) de entre 10 – 60 min una vez finalizado el esfuerzo que la provocó, aunque algunos investigadores han observado un descenso de los

niveles de BDNF por debajo de los basales 2 – 3 h después del ejercicio.

1.1.1.2. Ejercicio físico y funciones ejecutivas: efectos sobre la memoria de trabajo.

En la actualidad se cuenta con un conjunto de investigaciones que permiten ir forjando cierta evidencia en relación a los beneficios de la práctica de ejercicio físico sobre las funciones ejecutivas cerebrales (Guiney y Machado, 2013; Lowe et al., 2014; Tomporowski, Lambourne y Okumura, 2011), si bien es importante tener en cuenta que existen estudios que han conseguido resultados opuestos, cuestionando así la utilidad del ejercicio sobre este tipo de procesos cognitivos (Tomporowski et al., 2008; Coles y Tomporowski, 2008).

Aunque la gran mayoría de investigaciones han puesto su atención en la población mayor, es cada vez más usual encontrar manuscritos en los que se analizan efectos de la práctica de ejercicio físico en adultos jóvenes, a pesar que dichas funciones ejecutivas presentan su pico de desarrollo en estas edades (Åberg et al., 2009; Kamijo y Takeda, 2010). No obstante, es importante considerar los efectos que, tanto agudos como de una forma más duradera, se producen en las funciones ejecutivas como consecuencia de la práctica de ejercicio. En este sentido, se entienden como efectos del ejercicio físico agudo aquellos derivados esfuerzos aislados cuya duración suele oscilar entre 10 y 40 min; los efectos crónicos del ejercicio tienen que ver con una práctica continuada en forma de programa estructurado en el que se realizan múltiples sesiones a la semana durante un periodo de tiempo que se estima, en la mayoría de los casos, entre 6 y 30 semanas (Verburgh et al., 2014).

Así, varios estudios han comprobado el efecto de la práctica aguda de ejercicio físico intenso sobre las funciones ejecutivas (Kamijo et al., 2004; Budde et al., 2012; Chang et al., 2012). En uno de ellos, los autores comprobaron en hombres jóvenes cómo dichas funciones se veían perjudicadas después de realizar un esfuerzo de alta intensidad (progresivo y máximo) sobre cicloergómetro (Kamijo et al., 2004). En esta línea, Budde et al. (2012) demostraron una mejora significativa de las

funciones ejecutivas en una población similar tras la realización de un esfuerzo intenso (sprints sobre 20 m durante 6 min), si bien esta mejora fue experimentada, exclusivamente, por aquellos sujetos que realizaban actividad física de forma regular. En cualquier caso, se ha llegado a establecer que, en general, la capacidad cognitiva puede verse potenciada tras esfuerzos de intensidades cercanas al 75% de la máxima capacidad de trabajo, sin llegar a desestimar el efecto que pueden llegar a generar esfuerzos de mayor intensidad (Peiffer et al., 2015; Winter et al., 2007).

De manera más particular, la práctica aguda de ejercicio físico parece generar un efecto positivo sobre la flexibilidad mental, mejorando esta función ejecutiva (Barenberg et al., 2015). Esto es lo que se desprende también de diversos estudios previos, como el desarrollado por Netz et al. (2007), en el que se analizaron, en sujetos adultos, los efectos de dos sesiones de entrenamiento aeróbico de diferente intensidad (60 y 70% de la frecuencia cardiaca de reserva - FC_{res}), contrastándolos con los observados en un grupo control o de referencia. Los resultados mostraron un claro efecto de los dos tipos de ejercicio sobre una prueba de usos alternativos, no observándose, sin embargo, diferencias significativas entre ellos. En otra de estas investigaciones se contrastaron los efectos ejercidos por esfuerzos de diferente intensidad, aunque todos ellos se situaban en torno al umbral anaeróbico (UAn; 60, 90 y 110 %). Tras comparar los resultados obtenidos tras estos esfuerzos en el “*Trail Making Test*”, prueba que sirvió para medir la flexibilidad mental, los investigadores observaron que el ejercicio físico desarrollado al 90% del UAn era el único que conseguía mejoras significativas en esta función ejecutiva (Córdova et al., 2009).

Por otra parte, y considerando el efecto agudo del ejercicio sobre el control inhibitorio, un reciente estudio ha demostrado que tanto un ejercicio intermitente de alta intensidad (90% del consumo de oxígeno pico - VO_{2peak}) como un esfuerzo continuo realizado a intensidad moderada (60% VO_{2peak}) generan un efecto positivo sobre esta función ejecutiva, si bien el ejercicio de mayor intensidad consigue mejores efectos incluso 30 min tras haber finalizado el esfuerzo

(Tsukamoto et al., 2016). Estos resultados constatan la relación dosis-respuesta entre la intensidad del ejercicio y la capacidad cognitiva previamente establecida (Angevaren et al., 2007; Brown et al. 2012). Además, estos autores también apuntan a un efecto más duradero del esfuerzo más intenso, manteniendo una optimización del control inhibitorio hasta 30 min tras finalizar el ejercicio.

Al margen de lo anterior, la participación en programas de actividad física más o menos duraderos (hasta 6 meses; Colcombe et al., 2004) parece generar un efecto positivo sobre la cognición en general y sobre las funciones ejecutivas en particular. Al menos es lo que se desprende de diferentes investigaciones en las que se ha demostrado que la práctica continuada de ejercicio físico mejora el funcionamiento del cerebro llegando, incluso, a disminuir el deterioro cognitivo que se produce como consecuencia de la edad (Colcombe y Kraemer, 2003; Erikson y Kraemer, 2009; Lowe et al., 2014; Sofi et al., 2011). En esta línea, un meta-análisis realizado a partir de 29 investigaciones bajo diseño experimental ha conseguido demostrar una correspondencia entre la cantidad de ejercicio aeróbico desarrollado y los beneficios que éste produce sobre la función ejecutiva. Si bien estas mejoras en las funciones ejecutivas no fueron tan contundentes como las observadas en otras investigaciones similares, el estudio de poblaciones adultas (entre 18 y 58 años) hace interesantes sus conclusiones (Smith et al., 2010). Además, lo que también parece claro es que no sólo el ejercicio aeróbico, sino también el destinado al desarrollo de la fuerza muscular (programas combinados) tiene unos importantes efectos sobre las funciones ejecutivas (Colcombe y Kraemer, 2003).

Particularmente, y en relación con los cambios producidos por programas de ejercicio físico sobre la flexibilidad mental, se han desarrollado estudios en los que, evaluando el denominado “*switching cost*” (diferencia de tiempo en el que se produce la respuesta a una tarea que, bien puede resultar estable o bien presenta constantes cambios de normas), no se ha podido determinar con claridad si los adultos jóvenes pueden aprovecharse de los beneficios de la práctica de actividad física y optimizar esta función, pues no se ha podido constatar una relación entre la

cantidad de actividad física o el nivel de condición física y la flexibilidad mental (Hillman et al., 2006; Kamijo y Takeda, 2010; Scisco et al., 2008).

Por otro lado, son varias las investigaciones que apuntan a un efecto positivo de la práctica regular de ejercicio aeróbico sobre el control inhibitorio. De hecho, y teniendo en cuenta que se trata de personas mayores, se ha establecido que el nivel de condición física está relacionado con un menor efecto de la interferencia, una mayor precisión, y una mayor activación de la corteza prefrontal en las respuestas ofrecidas en la tarea propuesta (*“stroop task”*) (Prakash et al., 2011). Considerando que en este tipo de tareas también se evalúa la orientación atencional, otros autores han optado por aplicar otras pruebas en las que el uso del control inhibitorio queda aun más patente. Se trata de las pruebas tipo *“flanker task”*, en las que, a diferencia de las anteriores, la distorsión o interferencia se sitúa en la periferia de las imágenes, no en el mismo objeto de análisis. Sin embargo, los resultados que se han obtenido son, ciertamente, contradictorios. En este sentido, Kramer et al. (2001) compararon, al mismo tiempo, varios grupos de sujetos que llevaron a cabo diferentes programas de ejercicio físico (aeróbico, de flexibilidad y de fuerza). Al final del periodo de entrenamiento (6 meses), únicamente el grupo que realizó ejercicios predominantemente aeróbicos consiguió reducir significativamente el tiempo de respuesta en las tareas de evaluación realizadas.

Ejercicio físico y memoria de trabajo. Efectos agudo y crónico.

A pesar de lo relevante de esta función ejecutiva, no existe un volumen amplio de investigaciones que, independientemente del tipo de efecto evaluado, determinen la eficacia del ejercicio físico como intervención. En cualquier caso, es importante diferenciar el efecto agudo del efecto crónico, así como el tipo de ejercicio físico empleado (metabolismo predominante, duración, intensidad...) en los estudios de mayor relevancia desarrollados hasta el momento.

Efecto agudo

No son demasiados los estudios que han investigado el efecto agudo del ejercicio físico sobre la memoria de trabajo; además, dichos trabajos han encontrado resultados ciertamente inconsistentes (Li et al., 2014). En este sentido, el ejercicio aeróbico de intensidad moderada (30 min de carrera entre el 60 y el 70% del consumo máximo de oxígeno - VO_{2max}) es el que parece generar mejores efectos sobre la memoria de trabajo (Pontifex et al., 2009), siendo los sujetos con una memoria de trabajo menos desarrollada los que más se pueden beneficiar de este efecto agudo del ejercicio. De hecho, en el estudio de Sibley y Beilock (2007), un total de 48 jóvenes estudiantes realizaron un esfuerzo de 30 min sobre cicloergómetro a una intensidad correspondiente al 60 – 80% de su frecuencia cardiaca máxima (FC_{max}). Los resultados de las pruebas *Operation Span* (OSPAN) y *Reading Span* (RSPAN) (Conway et al., 2005) realizadas justo después de dicho esfuerzo mostraron una mejora significativa, aunque sólo en los estudiantes que mostraron un menor nivel de esta función ejecutiva en una evaluación previa.

Por su parte, la investigación desarrollada por Li et al. (2014) tuvo como principal objetivo determinar el efecto de una sesión de ejercicio aeróbico de 20 min de duración sobre la actividad cerebral y el rendimiento en una prueba de evaluación (*N-back*) en un total de 15 chicas. El ejercicio incrementó de forma significativa la actividad cerebral, especialmente en el giro prefrontal derecho, en el giro lingual derecho y en el giro fusiforme izquierdo. Aunque no se consiguieron mejoras de índole cognitiva, los cambios observados justo después del esfuerzo, con la activación de las cortezas prefrontal y occipital y la “desactivación” de las cortezas cinguladas anteriores y del hemisferio frontal izquierdo, reflejaron la mejora de los procesos ejecutivos, indicando, a su vez, que este tipo de ejercicio (de intensidad moderada: 60-70% de la FC_{max}) puede potenciar la memoria de trabajo.

Efecto crónico.

En los estudios realizados con adultos jóvenes en los que se ha determinado el efecto de programas de ejercicio físico sobre la memoria de trabajo, se han

observado mejoras en pruebas como la denominada “*Two-back accuracy*”, ya no sólo en la precisión de las respuestas si no también en los tiempos de reacción registrados en dichas respuestas (Hansen et al., 2004; Stroth et al., 2010).

Un estudio de carácter transversal realizado con mujeres mayores ha determinado que el nivel de práctica de actividad física es un factor clave en la capacidad de este tipo de memoria, pues se halló una importante asociación con el rendimiento en la prueba “*Backward Digit Span*” (Weuve et al., 2004). Además, una intervención de 12 meses de duración y que implicó a 187 mujeres mayores, reveló que los programas de ejercicio aeróbico son capaces de mejorar la memoria de trabajo, en este caso medida con la prueba “*Forward Digit Span*” (Williams y Lord, 1997).

Sin embargo, y según los datos recogidos en el metaanálisis elaborado por Smith et al. (2010), las intervenciones basadas en ejercicio aeróbico no parecen mejorar la memoria de trabajo como se apunta en los estudios anteriores. Esto es lo que se desprende del análisis de las doce investigaciones en las que esta función ejecutiva fue evaluada. Además, ni la duración de la intervención (entre 12 y 26 semanas, a razón de 1 a 3 sesiones semanales de 20 a 60 min) , ni la intensidad del ejercicio (entre el 50 y el 85% de la FC_{res}) consiguen modular los efectos de dichas intervenciones. Por otra parte, los programas combinados, es decir, los que integran ejercicio aeróbico y entrenamiento de la fuerza muscular resultan más efectivos sobre la memoria de trabajo que aquellos en los que únicamente se interviene con ejercicio. Por último, y como dato de interés, existe una relación significativa entre la edad de los sujetos participantes en los estudios y las mejoras en la memoria de trabajo, siendo las personas de mayor edad las que mayores ventajas pueden adquirir realizando ejercicio físico (Hoffman et al., 2008; Khatri et al., 2001; Kramer et al., 2001; Oken et al., 2006; Scherder et al., 2005). En cualquier caso, conviene indicar que la mayor parte de estos estudios han incluido a personas mayores como muestra, considerando, en algunos trabajos, a personas depresivas o con otro tipo de patología (reumática, etc.).

1.2. Estrés. Alteración del estado de ánimo.

Concepto de estrés.

Cuando se dice que un individuo está estresado o que tiene estrés se hace referencia, generalmente, a un estado de ánimo interno que se produce como consecuencia del enfrentamiento de esa persona con una serie de demandas ambientales que superan su capacidad de hacerles frente. Este estado de ánimo se caracteriza por sentimientos de tensión e incomodidad. Sin embargo, esta definición implícita dista en algunos aspectos del concepto de estrés en la psicología actual (Latorre, 1992). Para conseguir aclarar este término es necesario revisar las diferentes conceptualizaciones que, a lo largo de las últimas décadas le han sido adjudicadas (Scotland, 1987).

Una primera aproximación centra el estudio del estrés en el ambiente, describiendo éste como un conjunto de estímulos. Así, la causa del estrés se atribuye a los condicionantes ambientales. Según esto, los eventos o circunstancias que se perciben como amenazantes o peligrosas, y que producen sentimientos de tensión, son denominados estresores. En este sentido, se pueden diferenciar cuatro tipos de estresores que difieren primariamente en su duración: a) estresores agudos, limitados en el tiempo, tales como realizar un salto en paracaídas o esperar una intervención quirúrgica; b) secuencias estresantes o series de acontecimientos que ocurren durante un periodo prolongado de tiempo que se dan como resultado de un acontecimiento inicial desencadenante, tal como la muerte de un familiar o la pérdida del puesto de trabajo; c) estresores crónicos intermitentes, como por ejemplo ciertos problemas sexuales, que pueden aparecer una vez al día, una vez a la semana o varias veces al mes, y d) estresores crónicos, como algunas incapacidades permanentes, que pueden haberse originado o no por un acontecimiento concreto que persiste durante mucho tiempo.

Una segunda conceptualización define al estrés como una respuesta, centrándose en las reacciones de las personas a los agentes estresores. Desde este punto de vista, el estrés se entiende como el estado de tensión producido por una circunstancia u otra a la que se enfrenta una persona. Esta respuesta conlleva dos

componentes interrelacionados: por una parte, el componente psicológico, que incluye conductas, patrones de pensamiento y emociones caracterizados por un estado que se podría definir como de inquietud, y por otra, el componente fisiológico, que incluye la elevación del "arousal" corporal. La respuesta conjunta de estos dos componentes es denominada *tensión*.

Por otro lado, una tercera conceptualización (y más actual) describe al estrés como un proceso que incluye a los estresores y las tensiones, pero añadiendo una dimensión importante: la interacción entre la persona y el medio (Gyllensten y Palmer, 2005; Oosthuizen y Van Lill, 2008). De acuerdo con esta aproximación, el estrés no es, exactamente, ni un estímulo ni una respuesta, sino un proceso en el cual la persona es un agente activo que puede modificar el impacto del estresor a través de estrategias cognitivas, emocionales o conductuales (Chrousos y Gold, 1992). Este conjunto de estrategias diversificadas que tienen como objetivo devolver al sujeto a la situación previa a la acción del agente estresor, se conoce como *alostasis* (Sapolsky, 2004). Eso implica que las personas puedan diferir en la cantidad de estrés producido por el mismo estresor, pues acciones reguladoras diferentes (unas con mayor eficacia que otras) pueden ser empleadas para retornar a una situación homeostática.

Tipos de estrés.

Atendiendo a la segunda conceptualización del término estrés citada en el apartado anterior, se puede hablar de dos tipos de estrés (Lorenzo, 1992):

- Estrés somático o fisiológico, que se manifiesta por medio de una elevación de la tensión muscular (respuesta motora), a través de la activación generalizada del sistema nervioso autónomo, patentizada típicamente por respuestas de incremento en la frecuencia cardíaca, del volumen y la presión sanguínea, por el descenso de la temperatura periférica (respuestas cardiovasculares), aumento de la sudoración (respuesta electrodermal), aumento en la tasa respiratoria y cambios en los registros electroencefalográficos.

- Estrés psíquico, que suele presentarse en forma de pensamientos negativos, tales como preocupación, temor, ansiedad, ideas irracionales o sensación de incontrolabilidad de la situación y comportamientos poco hábiles durante una determinada actuación.

A pesar de las diferencias en cuanto al tipo de respuesta, no hay que olvidar que cada cambio en el estado psicológico está asociado a cambios en el estado fisiológico y viceversa. En este sentido, y al hilo de lo ya mencionado con anterioridad, el eje hipotálamo – hipofisiario – adrenal (HPA) juega un papel principal en la respuesta del organismo al estrés, tanto físico como psicológico (Sharma et al., 2001)

1.2.1. Neurofisiología del estrés y del estado de ánimo: el eje HPA.

Cuando el cerebro detecta una amenaza, se activa una respuesta fisiológica coordinada en la que se ven implicados componentes del SN autónomo, neuroendocrinos, metabólicos y del propio sistema inmunológico. En este sentido, una estructura clave en esta respuesta al estrés es el eje HPA, el cual ha sido objeto de cuantiosas investigaciones relacionadas con este concepto. Neuronas de la región parvocelular del núcleo paraventricular del hipotálamo secretan el factor liberador de corticotropina (CRF) así como arginina vasopresina (AVP), más conocida como hormona antidiurética (ADH). Esto desencadena la posterior liberación de adrenocorticotropina (ACTH) desde la hipófisis anterior, lo que desemboca en una producción de glucocorticoides por la corteza adrenal, en las glándulas suprarrenales (Figura 5).

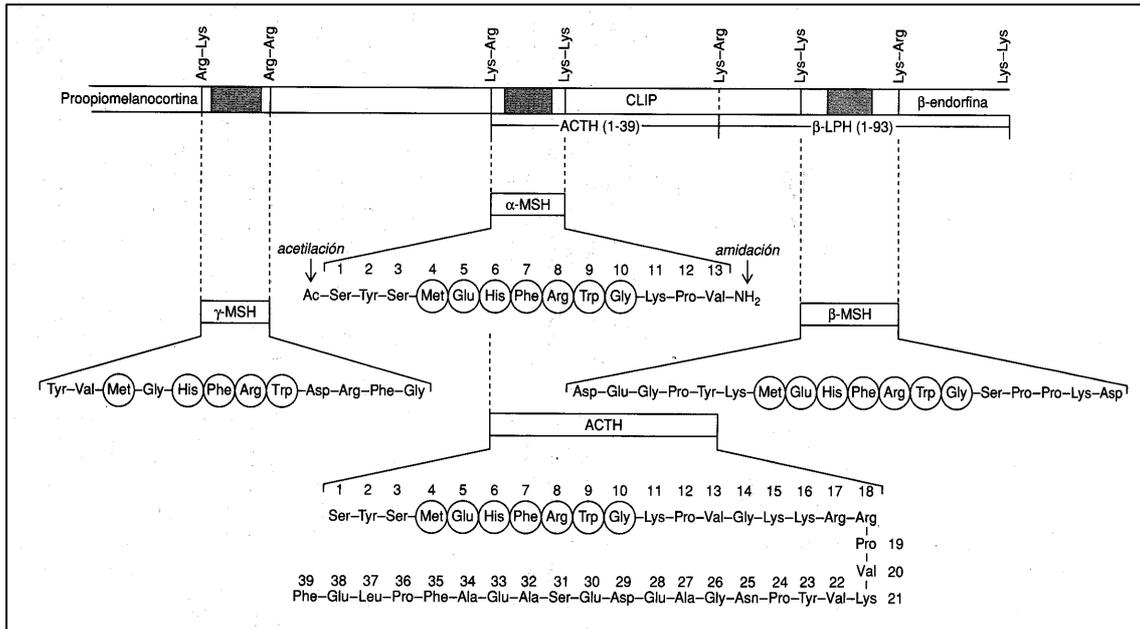


Figura 6. Representación esquemática de los péptidos más importantes derivados de la POMC, entre ellos la ACTH.

Es en la pars distalis de la hipófisis donde los enzimas de las células corticotropas escinden la secuencia de ACTH de su precursor (Hadley, 1997). Una vez se produce esta escisión y se libera al torrente circulatorio, la ACTH alcanza con celeridad las glándulas suprarrenales, donde ejerce sus dos funciones más destacadas: la trófica y la estimuladora. La acción trófica se debe a la elevación prolongada de ACTH durante varios días, lo que provoca un aumento en el tamaño de la corteza suprarrenal (sobre todo de las zonas fasciculada y reticular) y una producción creciente de cortisol. A la inversa, la ausencia o disminución de secreción de ACTH, además de originar una atrofia corticosuprarrenal (Valloton, 1985), da lugar a la enfermedad de Addison, un desorden caracterizado por déficit en la producción de cortisol con consecuencias graves sobre el metabolismo celular (Hadley, 1997).

Por otro lado, la ACTH estimula la secreción de glucocorticoides (cortisol y derivados) y de mineralcorticoides (aldosterona -ALD- y derivados) (Aguilar, 1989), llegando a estimular, además, la producción de andrógenos suprarrenales por la corteza (Frías et al., 2000).

Al margen de lo anterior, la ACTH desempeña otras acciones, como:

- Acción melanotrópica. La ACTH presenta una secuencia similar a la de la α -MSH en su estructura, debido a que, como se ha mencionado antes, ambas comparten el mismo precursor. Es por esto que cada hormona es capaz de estimular los tejidos diana de la otra hormona, por lo que no sorprende que la ACTH posea una cierta actividad melanotrópica.
- Acción lipolítica. La ACTH ejerce, en determinadas especies, un efecto sobre el tejido adiposo pues, a través de la adenilato-ciclasa de este tejido, moviliza los ácidos grasos no esterificados, lo que supone una estimulación de la lipólisis. Además, la ACTH en el cerebro puede actuar, como neuropéptido, en procesos relacionados con la memoria y el aprendizaje (Hadley, 1997).

Como cualquier otra hormona de su naturaleza, la ACTH demuestra una notable variabilidad interindividual. Además, se ha determinado una reducida vida media para esta hormona una vez liberada: entre 3 y 10 min (Krieger, 1982). Bajo estas consideraciones, los niveles basales se sitúan en torno a 15 - 25 pg/mL (Duclos et al., 2001).

Como se ha indicado antes, una vez liberada, la ACTH viaja a través de la circulación periférica hasta alcanzar las glándulas suprarrenales, estimulando la producción de cortisol (Sapolsky, Romero y Munck, 2000). El cortisol (11β , 17α , 21-trihidroxi-pregn-4-eno-3, 20-diona) es el principal glucocorticoide (Figura 7), y juega un papel clave en el metabolismo, pues moviliza las reservas de energía para proporcionársela al organismo, especialmente si éste se encuentra bajo la influencia del estrés. El cortisol ejerce esta función elevando, principalmente, los niveles de glucosa circulantes (estimulando la conversión de aminoácidos y otros sustratos a glucosa en el hígado y potenciando, en este órgano, la descomposición de proteínas y grasas) (Galbo, 2001; Wolfe, 2001). En cualquier caso, el resultado neto es un aumento de las reservas de energía que permite un funcionamiento metabólico adecuado.

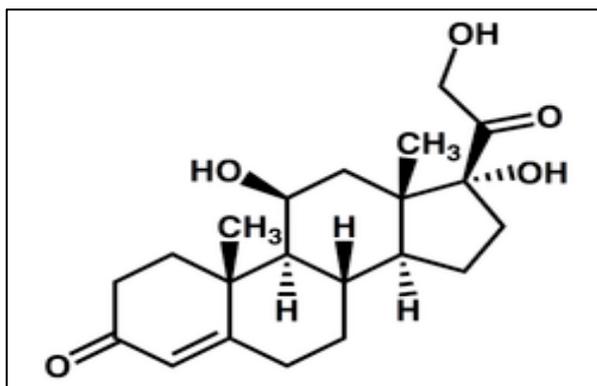


Figura 7. Estructura química del cortisol.

Además, el cortisol es un importante factor regulador de otros sistemas orgánicos. De hecho, puede inhibir diferentes acciones del sistema inmunológico, siendo considerado un anti-inflamatorio natural endógeno, ya que puede inhibir la acción de ciertas proteínas que ejercen un efecto directo en los procesos inflamatorios. Por otra parte, el cortisol facilita el eficaz funcionamiento de otros procesos fisiológicos; por ejemplo, son necesarios ciertos niveles de esta hormona para que las catecolaminas ejerzan su efecto sobre el sistema cardiovascular (vasoconstricción, aumento de la frecuencia cardíaca...) (Dickerson y Kemeni, 2004).

El cortisol presenta una marcada variación diurna, observándose los valores más altos a primera hora de la mañana y los más bajos en la madrugada (entre la 1 y las 4 a.m.), 3 ó 5 h después de haber conciliado el sueño. Este efecto circadiano hace que los niveles basales estándar de esta hormona oscilen de forma importante, situándose entre 3 y 22 $\mu\text{g/dL}$.

Parte del sistema de *feed-back* (negativo) del eje HPA tiene como protagonistas a estas dos hormonas. La secreción de esteroides, en especial de cortisol, tiene un efecto directo de retroalimentación negativa, en primer lugar, sobre el hipotálamo, disminuyendo la formación de CRH y, en segundo lugar, sobre la hipófisis anterior, disminuyendo la formación de ACTH (Aguilar, 1989). Sin embargo, y tal y como se puede apreciar en la Figura 8, esta dimensión inhibitoria del sistema alcanza otras estructuras cerebrales superiores, como es el caso del hipocampo y de la propia

corteza frontal. Por otra parte, no hay que olvidar la influencia que la amígdala ejerce sobre el hipotálamo, estimulando la producción de CRH y activando, en consecuencia, todo el eje HPA (Hyman, 2009).

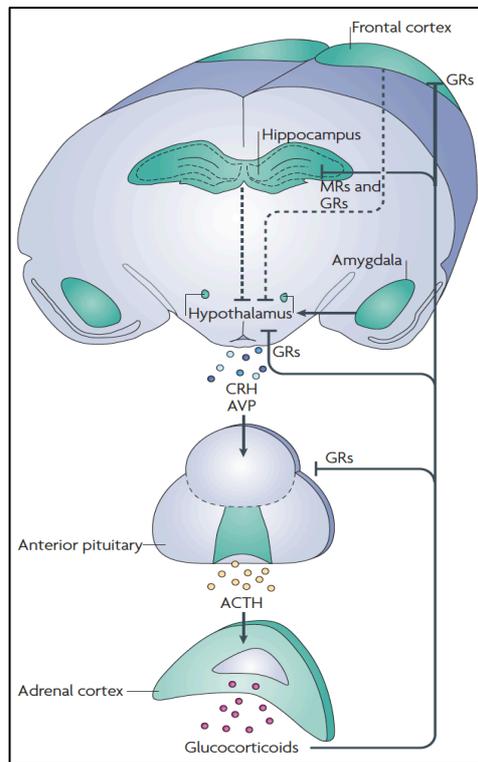


Figura 8. Sistema neuroendocrino del estrés. No se muestran otros sistemas y factores que presentan reactividad frente al estrés, como son el SN autónomo, citoquinas inflamatorias y otras hormonas relacionadas con el metabolismo. Tomada de Lupien et al. (2009).

Estado de ánimo. Bases neurofisiológicas.

El estado de ánimo es un constructo de difícil definición. De hecho, afecto y emoción forman parte de una serie de conceptos relacionados que suelen utilizarse habitualmente para definirlo de forma errónea (Liao et al., 2015). De ellos, es quizás el concepto de emoción el que más aspectos comparte con el de estado de ánimo, siendo importante no confundirlos. La emoción es una respuesta de tendencia multidimensional que es breve o episódica en su naturaleza, se desencadena por un evento interno o externo y que está constituida por diferentes componentes, como el fisiológico, el comportamental, el cognitivo, y el vinculado a

los sentimientos subjetivos (Scherer, 2000). Se pueden diferenciar, además, varios tipos de emociones, llegándose a clasificar en primarias y secundarias, si bien parece existir un consenso global a la hora de definir a la felicidad, la tristeza, el enfado, el disgusto y el miedo como emociones básicas (Niedenthal, 1999).

A diferencia de la emoción, el estado de ánimo se describe, en términos generales, como más duradero, difuso, menos intenso, y con rango más amplio de sentimientos que la emoción (Larsen et al., 2004). La definición más aceptada es, quizás, la aportada por Russel (2003), concibiendo el estado de ánimo como una afectación central que se corresponde con un estado neurofisiológico que es conscientemente accesible, primitivo y simple a nivel psicológico, pero complejo a nivel etiológico. En particular, este autor acuña el adjetivo de “libre flotación” a la definición del ánimo, indicando que, aunque puede ser atribuido a una causa o evento, no es necesariamente dependiente de ellos, si bien puede existir una interacción entre dos o más eventos próximos en el tiempo, la experiencia de emociones y los cambios en el estado de ánimo (Ellenbogen, 2005).

Los mecanismos que subyacen al proceso de regulación del estado de ánimo son ciertamente complejos y difíciles de determinar, pudiendo variar según el nivel de análisis (fisiológico, psicológico o social), y ciertos aspectos contextuales (tipo de estimulación, características situacionales, etc.). A nivel fisiológico, parecen existir importantes conexiones entre diferentes estructuras cerebrales que en sí forman importantes circuitos de regulación del ánimo. Davidson et al. (2002) destacaron una serie de circuitos entre regiones de la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior, el hipocampo y la amígdala. En este sentido, es importante destacar la modulación asimétrica de la corteza prefrontal sobre la amígdala. Así, una baja activación de la parte izquierda de dicha corteza podría suponer un descenso en la motivación y, en consecuencia, una menor estimulación de la amígdala. Es así como se explica, en parte, la sintomatología de la depresión, en la que un bajo estado de ánimo, la perseverancia en temas negativos y anhedonia.

Existen diferentes sistemas biológicos asociados a la regulación del estado de ánimo así como complejas interacciones entre la vulnerabilidad fisiológica y la capacidad de autorregulación. En este sentido, se ha observado la existencia de una

vulnerabilidad serotoninérgica en bajos estados de ánimo en personas con riesgo de padecer alternaciones afectivas graves. De hecho, una reducción de los niveles circulantes de triptófano (precursor de la serotonina o 5-HT) en este tipo de pacientes produce un descenso considerable en el estado de ánimo que se torna reversible cuando se recuperan los niveles normales de este aminoácido (Nishizawa et al., 1997). Sin embargo, no todos estos sujetos responden con un descenso del estado de ánimo frente a un descenso de las concentraciones de triptófano (Ellenbogen et al., 1999), de lo que se deduce que o bien existe la implicación de otras vías biológicas o factores de índole psicológica (atención y emisión de valoraciones; Eisenberg et al., 2004) intervienen de forma notable en la regulación del estado de ánimo. En lo que referente a las vías biológicas, se ha estipulado que otros neurotransmisores y hormonas pueden participar en este proceso de regulación. Entre los primeros se encuentran las monoaminas (noradrenalina y dopamina), mientras que la tiroxina (T4), las hormonas reproductoras (estrógenos, progesterona y testosterona), la insulina, la leptina, las endorfinas y el cortisol también parecen influir en el estado de ánimo (Dubnov y Berry, 2013).

La producción de noradrenalina y dopamina deriva del aminoácido tirosina, siendo la tirosina hidroxilasa la enzima clave en este proceso. El estrés hace aumentar la actividad de esta enzima, promoviendo la respuesta de las dos monoaminas citadas, lo cual puede tener un efecto directo sobre el estado de ánimo. De hecho, los estados de alerta y/o excitación han mostrado unos elevados índices de correlación con los niveles circulantes de noradrenalina (Williams et al., 1988).

Por otro lado, está bien documentado que las enfermedades que afectan a la glándula tiroides conllevan, en la mayoría de ocasiones, alteraciones en el estado de ánimo. Aunque el mecanismo no está del todo definido, todo parece indicar que existe una influencia directa entre las hormonas tiroideas y la síntesis de receptores adrenérgicos; de hecho, se han localizado receptores beta-adrenérgicos post-sinápticos en el cerebro, por lo que una respuesta desmesurada de hormonas tiroideas, especialmente de T4, podría inducir un estado de agitación o de alerta en el sujeto en cuestión (Lazar-Wesley et al., 1991).

Los efectos sobre el estado de ánimo de las hormonas sexuales femeninas pueden ser inferidas de aquellas situaciones o condiciones en las que se produce un declive en las concentraciones de estrógenos, como es el caso de la fase luteal tardía (síndrome pre-menstrual), el post-parto y la menopausia (Chrousos et al., 1998; Stahl, 1998). De hecho, en este último caso se puede mejorar el estado de ánimo a través de terapia hormonal sustitutiva (estrógenos). El mecanismo de acción de los estrógenos se vincula a una potenciación de la acción de las monoaminas en su función de neurotransmisores, aumentando, a la vez, el número de receptores neuronales de noradrenalina y 5-HT (Biegon et al., 1983). Al mismo tiempo, la progesterona es considerada una hormona desestabilizadora (del ánimo), pues reduce los efectos de los estrógenos. Además, la progesterona puede actuar directamente sobre los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) como un esteroide neuroactivo, produciendo estados hipnóticos o de sedación (Holsboer, 1995). En el caso de los hombres, infusiones suprafisiológicas de testosterona no han producido cambios de relevancia en el estado de ánimo (Bhasin et al., 1996).

El efecto que la insulina puede ejercer sobre el estado de ánimo tiene que ver con una disminución de los niveles circulantes de esta hormona, lo que produce una activación de la lipasa sensible a hormonas y, consecuentemente, un aumento de la lipólisis. El aumento de la concentración de ácidos grasos libres en plasma estimula la acción de T4, pudiendo alterar el estado de ánimo tal y como se ha indicado con anterioridad. Al margen de lo anterior, también se ha demostrado que bajos niveles de glucosa se asocian a una disminución del estado de ánimo (Taylor y Rachman, 1988).

Por su parte, la leptina inhibe la acción del neuropéptido Y (NPY), regulando así la ingesta de alimentos. Además, tal y como se ha llegado a observar en el modelo animal, un antagonista del receptor NPY-Y1 provoca ansiedad; en este sentido, y aunque el receptor encargado de la regulación de la ingesta muestra ciertas diferencias estructurales respecto al NPY-Y1, se ha estipulado que la leptina puede modular negativamente el estado de ánimo (Wahlestedt et al., 1993).

Las endorfinas, que comparten el mismo precursor que la ACTH, la POMC, es secretada, principalmente, desde la hipófisis anterior. Las endorfinas se unen a receptores opiáceos localizados en diversos tejidos, incluyendo el cerebro. En el cerebro, la activación de los receptores opiáceos μ en el locus cerúleo inhibe la actividad noradrenérgica, lo cual explica, en parte, el potencial ansiolítico de las endorfinas (Williams et al., 1998). Al mismo tiempo, pero esta vez en el núcleo accumbens, las endorfinas promueven, indirectamente a través del GABA, la liberación de dopamina, un efecto crucial en el sistema de recompensa (Di Chiara y North, 1992).

Por otra parte, cuando se han intentado relacionar los niveles periféricos de monoaminas, cortisol y el estado de ánimo, la concentración en orina de cortisol mostró altos índices de correlación (positiva) con el nivel de “alerta” mostrado por los sujetos (Fibiger et al., 1984). Sin embargo, siguen existiendo dudas sobre si el cortisol es el causante de esta activación psicológica o si es esta excitación la que activa el eje HPA y, en consecuencia, la respuesta de cortisol. Así, Goodwin et al., (1992) aplicaron en pacientes con depresión y sujetos sanos infusiones de cortisol para comprobar esta relación causa-efecto. Los resultados mostraron una sorprendente mejora del estado de ánimo en los pacientes depresivos, si bien estas mejoras no fueron registradas en los sujetos sanos. Tal y como han expresado éstos y otros autores, el efecto del cortisol sobre el estado de ánimo puede tener un carácter más crónico que agudo, pues, como se ha comprobado, los pacientes tratados de forma sistemática con esteroides presentan alteraciones en el estado de ánimo difíciles de simular con infusiones agudas de cortisol (Dubnov y Berry, 2013).

Por último, recientes estudios apuntan a un efecto antidepresivo del BDNF (Hashimoto, 2010). Aunque se trata de investigaciones en modelo animal, se ha demostrado que infusiones bilaterales de BDNF en el giro dentado del hipocampo produce dicho efecto, cuya máxima expresión se apreció tres días después de las infusiones, manteniéndose activo a lo largo de siete días más. Al mismo tiempo, y dado que muchas de las funciones de las neurotrofinas están mediadas por el receptor de tropomiosina quinasa (Trk) (de hecho, el BDNF conecta con el receptor

TrkB), infusiones de amplio espectro de K252a, un inhibidor de Trk, consiguieron un bloqueo de los efectos antidepresivos del BDNF (Shirayama et al., 2002). Conclusiones similares a las anteriores han sido alcanzadas en estudios con pacientes con depresión, pues los niveles de BDNF, tanto en suero como en plasma, aparecen disminuidos en personas que sufren depresión mayor. Además, y a pesar de no existir diferencias en el tamaño del efecto, todo parece indicar que estas disminuciones son más importantes en las mujeres (Bocchio-Chavietto et al., 2010). Por último, se ha llegado a establecer una relación indirecta entre los niveles circulantes de BDNF y la severidad de la sintomatología depresiva determinada por a escala de Hamilton (Diniz et al., 2010; Gonul et al., 2005), lo cual muestra, una vez más, la conexión existente entre esta neurotrofina, la alteración del estado de ánimo y diferentes patologías del ámbito psicológico.

1.2.1.1. Respuestas de hormonas de estrés al ejercicio físico.

La respuesta de ACTH al ejercicio ha sido objeto de diferentes estudios, habiéndose comprobado en ellos su capacidad reactiva ante esfuerzos de diferente naturaleza, especialmente intensos. En este sentido, Gabriel et al. (1992) evaluaron las respuestas de ACTH tras dos esfuerzos llevados hasta el agotamiento y realizados a diferente intensidad (85 y 100% del UAn). Los resultados obtenidos mostraron cómo justo al final de los esfuerzos, únicamente los niveles de ACTH aumentaron en el realizado al 100% del UAn. Estos resultados coinciden, en parte, con los hallados en el estudio de Jae-Ryang y Hae-Seop (1993), ya que, además, estos autores encontraron aumentos cuando el esfuerzo se desarrolló al 115% del UAn. Por su parte, Yamauchi et al. (1998), estudiaron las respuestas de ACTH a dos esfuerzos intermitentes (1 min de ejercicio y 30 s de descanso) de diferente intensidad, 40 y 90% del $VO_{2m\acute{a}x}$. Tras el esfuerzo de menor intensidad los niveles de ACTH en plasma no se vieron aumentados, aunque diez min después del esfuerzo más intenso, las concentraciones de esta hormona aumentaron significativamente.

Después de desarrollar un trabajo mecánico equivalente a pedalear durante 90 min al 65% de su potencia máxima, los ocho ciclistas entrenados participantes en el estudio de Meeusen et al. (2001) vieron aumentadas, de forma significativa y respecto a los niveles de reposo, sus concentraciones plasmáticas de ACTH. En otro de estos estudios, en el que 23 remeros realizaron un esfuerzo de tipo anaeróbico sobre un remoergómetro (8 min a una intensidad algo superior al UAn seguidos de 1 min al máximo), se pudo comprobar cómo los niveles plasmáticos de ACTH una vez finalizado dicho esfuerzo fueron casi diez veces superiores a los registrados en situación de reposo (Schulz et al., 2000).

Como es bien sabido, el cortisol se libera desde la corteza adrenal en respuesta al estrés inducido por el ejercicio físico y siguiendo la secuencia en el eje HPA, es decir, gracias a la acción de la ACTH (Henckes et al., 2012). En general, la liberación de ACTH sirve para estimular, en la glándula suprarrenal, la secreción de corticoides, entre los que destaca el cortisol, sintetizado en la zona fasciculada de dicha glándula. En circulación, el 90 % del cortisol está unido a la globulina fijadora de corticoide (transcortina), aproximadamente el 7 % está unido a albúmina y sólo el 1 – 3 % está libre. Esta última parte es la única que representa la forma activa del cortisol. Aunque los mecanismos no se han definido con claridad, todo parece indicar que esta hormona tiene entre sus funciones el remodelado de tejido tras la realización de ejercicio (Kraemer y Ratamess, 2005).

Por lo general, los glucocorticoides regulan el contenido de proteínas musculares inhibiendo su síntesis (Dardevet et al., 1998) y estimulando su degradación, principalmente, gracias a la ubiquitina (Auclair et al., 1997). De una forma más específica, se ha demostrado que los glucocorticoides llegan a inhibir la síntesis de actina y de cadenas pesadas de miosina en todo tipo de fibras musculares. Además, y a mayor escala, los glucocorticoides parecen ejercer un efecto negativo sobre la masa muscular y la capacidad de los músculos de generar tensión (Peeters et al., 2008). Paradójicamente, los niveles circulantes de cortisol y de ACTH (su precursor), aumentan durante el ejercicio (Kraemer et al., 1999). De hecho, los ejercicios o entrenamientos destinados al desarrollo de la fuerza muscular que provocan una notable liberación de ácido láctico son los que mayores respuestas

de cortisol producen (Ratamess et al., 2005). Adicionalmente, las demandas metabólicas de este tipo de ejercicios puede llegar a influenciar la magnitud de la respuesta de cortisol, siendo, obviamente, los ejercicios de mayor volumen e intensidad con periodos de descanso más cortos los que, además de elevar los niveles circulantes de creatinquinasa (CK), inducen las mayores respuestas de esta hormona (Hakkinen y Pakarinen, 1993; Kraemer et al., 1993). En cualquier caso, parece claro que el estrés muscular, característico de este tipo de ejercicios, provoca la reactividad del eje HPA y, en consecuencia, un aumento de los niveles de cortisol en suero o plasma (Cadore et al., 2012; Hough et al., 2011; Leite, et al., 2011; Pledge et al., 2011; Szivak, et al., 2013).

Sin embargo, y al margen de lo anterior, un buen número de investigaciones han informado de las respuestas de cortisol tras ejercicios de carácter predominantemente aeróbico (Fryer, et al., 2012; Labsy, et al., 2013; Usui, et al., 2011). De hecho, Lasby et al., (2013) concluyeron que la realización de este tipo de ejercicio requiere de una intensidad mínima del 60% del VO_{2max} para conseguir disparar la respuesta de cortisol, si bien la duración del ejercicio debe ser, como mínimo, de 10-15 min. En cualquier caso, los niveles circulantes de cortisol alcanzan su pico entre 20 y 30 min una vez finalizado el ejercicio, manteniéndose elevados hasta 2 h tras el esfuerzo (Budde et al., 2015; Kirchbaum y Hellhammer, 1994). Lógicamente, esfuerzos de mayor intensidad, o predominantemente anaeróbicos, aunque de menor duración, también consiguen estimular la respuesta de cortisol. Dicha respuesta fue claramente registrada por Fernandes et al. (2014), quienes encontraron aumentos significativos en la concentración sérica de cortisol tras una prueba de 1000 m en ciclismo (entre 88 y 95 s de duración). Esta capacidad reactiva del cortisol fue hallada tras la realización de un entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) con un importante contenido de ejercicios para el desarrollo de la fuerza muscular (Di Blasio et al., 2016; Engel et al., 2014).

1.2.1.2. Ejercicio físico y alteraciones del estado de ánimo.

Un buen número de estudios son coincidentes a la hora de concluir que la práctica de ejercicio físico mejora el estado de ánimo (Hansen et al., 2001; Liao et al., 2015).

De hecho, se estima que ejercicios de una duración entre 10 y 30 min y de una intensidad entre el 50 – 75% del VO_{2max} pueden producir estos efectos positivos (Yeung et al., 1996) que, en algunos casos, pueden mantenerse hasta 3 h una vez finalizado el esfuerzo (Guérin et al., 2013). En este sentido, otros autores han definido el UAn como punto de inflexión (óptimo) en una curva en forma de “U” invertida que parece definir la relación ejercicio físico y estado de ánimo (Oliveira et al., 2015). Por el contrario, las investigaciones que han tratado de establecer un vínculo entre la práctica de ejercicio físico y un descenso (empeoramiento) del estado de ánimo han resultado ciertamente inconclusas (Dunton et al., 2014; Liao et al., 2015).

Sin embargo, es importante analizar qué factores influyen en este estado de ánimo positivo durante y al final del esfuerzo. En este sentido, Bryan et al. (2007), en su modelo transdisciplinar sobre la práctica voluntaria de ejercicio físico, apuntan que uno de estos factores clave es el conjunto de respuestas fisiológicas que se producen con el ejercicio, si bien la forma en la que dichas respuestas son interpretadas por el sujeto en cuestión (p.e.: percepción subjetiva del esfuerzo) parece tener mayor relevancia si cabe. Tal es así que, según estos autores, las respuestas fisiológicas al ejercicio pueden llegar a ser importantes predictores del estado de ánimo tras el ejercicio.

Dubnov y Berry (2013) describieron una serie de respuestas neuroendocrinas y metabólicas con capacidad para modular, directa o indirectamente, los estados de ánimo (Figura 9). Las respuestas y, en consecuencia, la actividad biológica de dopamina, serotonina y noradrenalina, se presentan como principales causas de la modulación del estado de ánimo. En cualquier caso, también es importante destacar la participación, como agentes mediadores, de la ACTH, el cortisol, la T4 e, incluso, la leptina, hormonas de las que ya se ha mencionado este efecto.

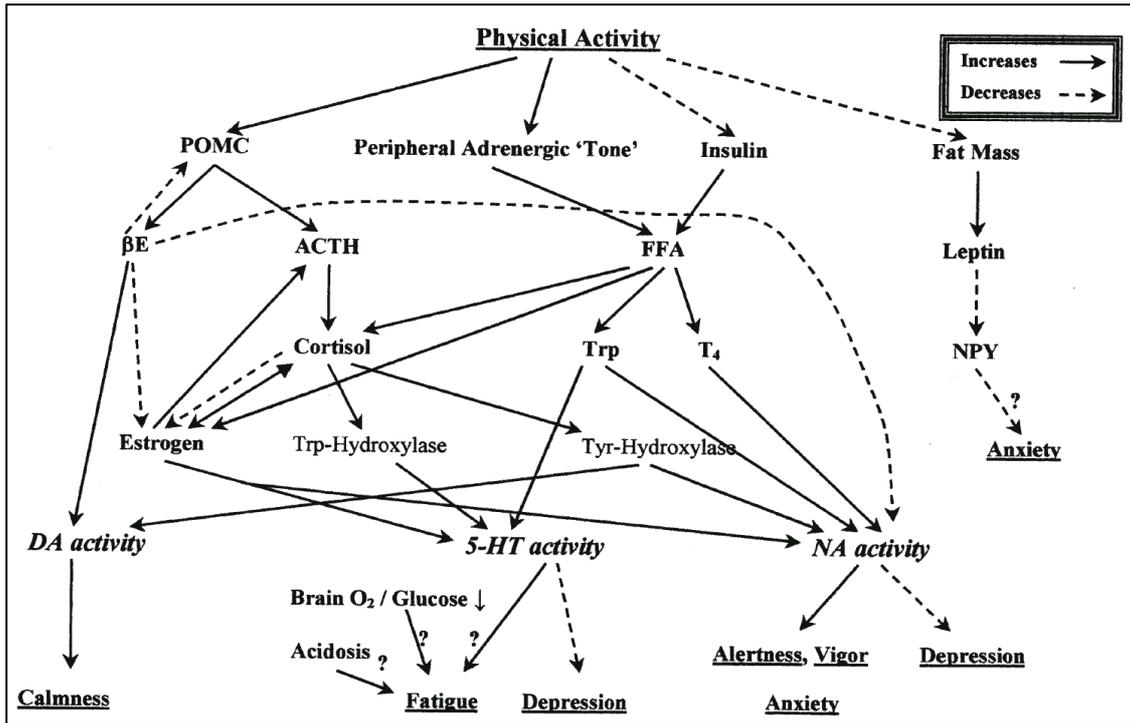


Figura 9. Relaciones entre ejercicio físico, respuesta neuroendocrina y actividad metabólica y sus posibles influencias sobre el estado de ánimo. Tomado de Dubnov y Berry (2013).

Con respecto a la posible implicación del cortisol (y su de precursora ACTH), la información de la que se dispone es ciertamente confusa. Uno de los primeros estudios fue el desarrollado por Kraemer et al. (1989), quienes pretendían establecer la relación entre la respuesta de ACTH al ejercicio y el estado de ánimo. Antes del esfuerzo (30 min al 80% de la FC_{máx} sobre tapiz) un estado de ánimo negativo se asoció con altas concentraciones de ACTH en hombres, mientras que en mujeres esta relación no fue significativa. Pero, sin duda, el aspecto más interesante del estudio se dio después del esfuerzo, ya que se registró un notable aumento en el estado de ánimo no acompañado del aumento de los niveles de ACTH. Además, en hombres, la secreción de ACTH sugirió un estado de ánimo negativo, al igual que sucedió antes del esfuerzo.

Sin embargo, en un reciente estudio desarrollado por Schmikli et al. (2012), se llegó a la conclusión que deportistas con una respuesta atenuada de ACTH a un esfuerzo de elevada intensidad eran los que, a la vez, presentaban unos estados de ánimo más bajos tras el esfuerzo. Ya años antes, Odagiri et al. (1996) observaron

una baja respuesta de ACTH en corredores quienes, tras realizar un triatlón, puntuaron muy bajo en la subescala vigor y muy alto en la de fatiga del cuestionario *Profile of Mood States* (POMS; McNair et al., 1971, 1992). De hecho, Urhausen y Kindermann (2002) afirman que uno de los indicadores del sobreentrenamiento en deportistas es una respuesta atenuada de ACTH al ejercicio físico intenso, lo cual se acompaña, en la mayoría de ocasiones de un conjunto sintomático en el que predominan las alteraciones del estado de ánimo.

En lo que al cortisol se refiere, se ha observado una relación inversa entre los niveles de cortisol y el estado de ánimo positivo (Smyth et al., 1998). Otro estudio revelador de esta relación fue el desarrollado por O'Connor et al. (1989), quienes, evaluando a nadadoras de competición, registraron una relación directa entre las concentraciones salivares de cortisol y un bajo estado de ánimo (estado depresivo) cuando el entrenamiento ganó en volumen e intensidad, si bien no se dio esta relación en situación basal y al reducir la carga de entrenamiento. Sin embargo, y para romper esta tendencia a la evidencia científica, West et al. (2014) no hallaron ninguna relación entre los niveles de cortisol y el estado de ánimo 12, 36 y 60 h tras un partido de rugby en jugadores experimentados. En esta línea, Bubnov y Berry (2013) indican que, con mucha probabilidad, los aumentos agudos en la concentración de cortisol como consecuencia de la práctica de ejercicio físico no afectan al estado de ánimo. Además, y según estos autores, los efectos del cortisol sobre el estado de ánimo tienen un carácter crónico delimitado, además, por el mantenimiento de unos valores elevados en sangre.

Por último, y aunque en la Figura 9 no se hace ninguna indicación al respecto, varios estudios también han vinculado las respuestas de BDNF al ejercicio con el estado de ánimo resultante. En este sentido, Ströhle et al. (2010) mostraron cómo los niveles basales de BDNF eran más bajos en pacientes con trastorno de pánico que en sujetos sanos, si bien, tras la realización de ejercicio, las concentraciones de BDNF aumentaban de forma significativa en estos pacientes. Según estos autores, no hay indicios que permitan asegurar que este efecto agudo del ejercicio sobre la respuesta de BDNF se mantenga al aplicar programas de ejercicio a largo plazo. Otro de los estudios de relevancia mostró una relación positiva entre la realización

de ejercicio y los aumentos en el estado de ánimo, aunque no se encontraron relaciones significativas entre esta mejoras y el BDNF (Bryan et al., 2007). A modo de conclusión, estos autores afirmaron que el BDNF parece tener una ligera influencia sobre la alteración del estado de ánimo si bien su implicación en la percepción subjetiva del esfuerzo y en las adaptaciones de la frecuencia cardiaca al ejercicio aeróbico es más clara.

1.2.2. Influencia del estrés y el estado de ánimo sobre la memoria de trabajo.

En una primera aproximación a los problemas de investigación subyacentes, es importante establecer el grado de interferencia entre estrés, estado de ánimo y memoria de trabajo, especialmente en el ámbito de la práctica de ejercicio físico.

Tal y como se ha relatado en apartados anteriores, el efecto de diferentes tipos de agentes estresores implica la activación del eje HPA, con la consiguiente liberación de glucocorticoides al torrente circulatorio. A priori, esta activación del eje HPA se asocia con importantes procesos cognitivos y afectivos que, se cree, pueden tener implicaciones para la salud. Así, una hiperactividad de este eje se ha asociado con cierta sintomatología depresiva (Heim y Nemeroff, 1999), pudiendo tener efectos negativos sobre la memoria (Buchanan y Lovallo, 2001; Lupien et al., 1997). Tal y como se ha mencionado en el apartado anterior, altos niveles circulantes de cortisol mantenidos en el tiempo (producidos por la exposición frecuente a ciertos agentes estresores o por la incapacidad de suprimir su respuesta una vez ha desaparecido dicho agente) están relacionados con ciertas alteraciones biológicas y consecuencias negativas para la salud, incluyendo una neuroplasticidad limitada así como el daño neuronal en el hipocampo, pues el cortisol inhibe el transporte de glucosa entre neuronas y células de la glía en dicha estructura cerebral (Boomershine et al., 2001; Duman, 2002).

Varios de los estudios que han analizado los efectos de la práctica aguda de ejercicio físico sobre la función cognitiva informan, nuevamente, sobre la presencia de una relación en forma de “U” invertida entre los niveles de glucocorticoides y el

rendimiento cognitivo (Lupien et al., 1997). En esta línea, se ha llegado a observar en soldados un empeoramiento de la memoria de trabajo tras la exposición a dosis elevadas de estrés derivado de la realización de un ejercicio físico intenso bajo una simulación de combate, lo que provocó, además, un desmesurado aumento de los niveles salivares de cortisol (Taverniers et al., 2010). Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre en estudios bajo modelo animal, en los que la experimentación en laboratorio puede conllevar procesos emocionales no deseados (Roosendaal, 2000), la evaluación del aprendizaje y de la memoria en el modelo humano puede diferenciar los efectos de estas hormonas en el procesamiento de información neutral y emocional. En este sentido, varias investigaciones desarrolladas hasta la fecha han demostrado que aumentos puntuales en la concentración de estos glucocorticoides aumentan significativamente la memoria para evocar información emocional (Lupien et al., 2005). Además, este vínculo está sujeto a un posible efecto del factor sexo. Esto es lo que se desprende de un interesante estudio realizado por Abercrombie et al. (2012) en el que se concluyó que, en el caso de los hombres con un rasgo afectivo positivo, el cortisol presenta una acción facilitadora de la memoria (información emocional). En el caso de las mujeres ocurre justo lo contrario, es decir, el cortisol se convierte en un factor potenciador de la memoria cuando éstas se caracterizan por un rasgo afectivo negativo.

En cualquier caso, conviene recordar que este posible efecto positivo del cortisol está relacionado con la consolidación de la memoria episódica, en la que se codifica información de tipo emocional (Smeets et al., 2008), sin que se haya evidenciado dicho efecto en la consolidación de información neutral (Payne et al., 2006), más usual bajo el concepto de memoria de trabajo.

Sin embargo, y aunque pueda resultar paradójico, todo parece indicar que la memoria (incluyendo la de trabajo) puede beneficiarse de ciertas dosis de estrés y, por ende, de la acción de las hormonas correspondientes (especialmente cortisol) sobre la amígdala y el hipocampo (Weinberg et al., 2014). En relación a la memoria de trabajo, se ha demostrado en el modelo animal, un deterioro en la consolidación y en la recuperación de información una vez los glucocorticoides

actúan sobre las neuronas de la corteza prefrontal (Roozendaal et al., 2008; Barsegyan et al., 2010). En humanos, y utilizando el ejercicio físico agudo de intensidad moderada como agente estresor, se han hallado resultados discordantes, pues, si por un lado, la respuesta de glucocorticoides al ejercicio ejerce un efecto beneficioso sobre la rapidez de respuesta en tareas de evaluación de la memoria de trabajo, por otro, interfiere y deteriora la precisión de dicha respuesta (McMorris et al., 2011).

En relación con lo anterior, las mejoras en el estado de ánimo perseguidas con la práctica de ejercicio físico pueden llegar a potenciar, también, los procesos cognitivos (Hogan et al., 2013). De hecho, tras 15 min de pedaleo a intensidad moderada, estos autores registraron un aumento del estado de ánimo en sujetos adultos que se acompañó de un descenso en el tiempo de respuesta en las tareas de evaluación de la memoria de trabajo.

1.3. Síntesis.

Son de sobra conocidos los beneficios que, sobre la salud de las personas, tiene la práctica de ejercicio físico. Dichos beneficios se han mostrado muy evidentes en un gran número de estudios y publicaciones científicas dedicadas a patologías somáticas (cardiovasculares, respiratorias, metabólicas...) y trastornos mentales (ansiedad, depresión, demencia, etc.); sin embargo, existe un interés creciente en determinar la eficacia del ejercicio físico en aras de optimizar las funciones ejecutivas cerebrales y conseguir, además de una mejor salud mental, un mayor rendimiento cognitivo.

El principal fundamento del uso del ejercicio físico como factor potenciador de las funciones ejecutivas son los cambios estructurales y funcionales que, bajo concepto de neuroplasticidad, produce de una forma más o menos crónica en el cerebro. En esta línea y bajo el concepto de “elasticidad neuronal”, resulta también crucial el análisis de los efectos agudos o transitorios del ejercicio físico, pues, en definitiva, cualquier cambio a largo plazo se genera por la acumulación de

estímulos efectivos y frecuentes en el tiempo. En cualquier caso, uno de los principales mediadores de estos efectos es el BDNF, cuya reactividad al ejercicio está bien documentada, aunque no exenta de contradicciones. La mayor parte de las investigaciones han utilizado el ejercicio aeróbico de carácter moderado o ligero encontrando diferentes respuestas en los sujetos ejercitados (incluso una ausencia de la misma), si bien todo parece indicar que la intensidad del ejercicio se presenta como principal modulador a la hora de conseguir aumentar los niveles circulantes de BDNF (Knaepen, 2010). A pesar de ello, son muy pocos, e inconcluyentes, los estudios en los que se ha utilizado el ejercicio físico de alta intensidad con el fin de analizar la respuesta de este factor neurotrófico. Sin embargo, esta circunstancia sí ha sido tomada en cuenta en la evaluación, de una manera más global, del efecto del ejercicio físico sobre las funciones ejecutivas. De hecho, se ha estipulado que intensidades próximas al 75% de la capacidad máxima de esfuerzo consiguen mejorar el resultado de pruebas específicas que evalúan funciones como la flexibilidad mental y el control inhibitorio, llegándose a cifrar efectos positivos residuales hasta 30 min una vez finalizado el ejercicio.

En relación con la memoria de trabajo (si no la principal, una de las funciones ejecutivas de mayor relevancia), existen, en general, pocos trabajos realizados con adultos jóvenes. Una de las principales razones parece residir en el gran desarrollo de esta función en estas edades, lo cual reduce el posible margen de mejora a conseguir a través del ejercicio físico. De cualquier forma, los estudios existentes han alcanzado resultados ciertamente inconsistentes cuando se ha evaluado el efecto agudo del ejercicio físico intenso (entre el 70 y el 80% de la FC_{max} . Li et al., 2014; Sibley y Beilock, 2007).

En cualquier caso, y como se ha indicado con anterioridad, las mejoras que puedan llegar a producirse en estas funciones ejecutivas, tendrán su origen en varios factores neurofisiológicos –BDNF– que responden al estrés generado por el ejercicio físico. Estas respuesta al estrés forma parte de un conjunto complejo de respuestas que tienen su epicentro en la actividad del eje HPA. Dicha actividad implica la liberación de diferentes hormonas, como es el caso de la ACTH y del cortisol, uno de los principales glucocorticoides secretados por las glándulas

suprarrenales. En este sentido, se ha demostrado que, en respuesta al estrés, el cortisol ejerce ciertas acciones en áreas del cerebro claves (hipocampo) para el desarrollo de las funciones ejecutivas. Así, se ha llegado a la conclusión que ciertas dosis de estrés agudo podrían generar estados de alerta beneficiosos para la función cerebral en general y para la memoria de trabajo en particular. La pregunta es clara: ¿podría inducirse dicho estrés a través del ejercicio físico intenso?

Por otra parte, y aunque no se ha demostrado suficiente evidencia en el caso del cortisol, la exposición al estrés y la consiguiente respuesta biológica también tienen una repercusión tangible sobre el estado de ánimo de las personas, provocando, normalmente, un empeoramiento de éste. En todo caso, ciertas dosis de ejercicio físico pueden actuar como un agente estresor óptimo con capacidad para, por un lado, mejorar las funciones ejecutivas (memoria de trabajo) y, por otro, generar efectos positivos sobre el estado de ánimo, lo que, a su vez, también parece afectar positivamente a dichas funciones. En este sentido, la respuesta de BDNF y sus efectos más o menos contrastados sobre las funciones ejecutivas y el estado de ánimo, puede jugar un papel crucial.

Tomando en consideración todo lo anterior, son varios los interrogantes que se plantean sobre el efecto del estrés inducido por la práctica de ejercicio físico intenso sobre las respuestas de BDNF y las hormonas más representativas del eje HPA, así como su repercusión, en términos de modulación, sobre las funciones ejecutivas y el estado de ánimo. Dichos interrogantes, que quedan representados en la Figura 10, justifican de forma clara el presente estudio. En el siguiente apartado, además de formularse los problemas de investigación correspondientes, se plasman los objetivos perseguidos así como las hipótesis a comprobar.

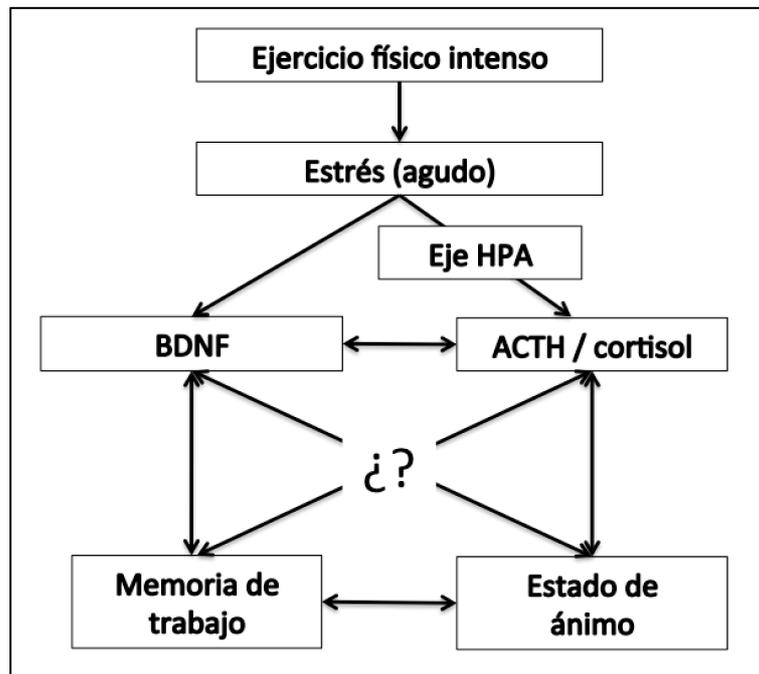


Figura 10. Resumen y justificación de la investigación: representación esquemática.

***PROBLEMAS DE
INVESTIGACIÓN***

2. PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN.

Considerando todo lo expuesto en los apartados anteriores, son varias las cuestiones que, todavía, quedan por dilucidar. Una de ellas está relacionada con la influencia que la intensidad del ejercicio puede ejercer sobre la respuesta de BDNF, la memoria de trabajo y el estado de ánimo. En este sentido, existen importantes divergencias sobre el efecto que podría generar el ejercicio físico intenso, especialmente en una población joven y sana. Así, el primer problema de investigación queda formulado como sigue:

P.1. ¿Es el ejercicio físico intenso un estímulo adecuado para inducir la respuesta de BDNF, potenciar la memoria de trabajo y alterar el estado de ánimo de sujetos jóvenes y activos?

Por otro lado, y aunque ya se han descrito posibles acciones de los glucocorticoides sobre la función cognitiva, queda por resolver si la respuesta de varias de las hormonas más representativas del eje HPA al estrés inducido por el ejercicio físico intenso guarda similitud con la correspondiente respuesta de BDNF. Al mismo tiempo, también es importante aclarar si dichas respuestas pueden influenciar el rendimiento en pruebas de evaluación de la memoria de trabajo así como alterar el estado de ánimo de sujetos jóvenes y activos. Teniendo esto en cuenta, se formula el siguiente problema:

P.2. ¿Cuál es la relación entre las respuestas de BDNF y de hormonas de estrés al ejercicio físico intenso? ¿Existe, a su vez, un vínculo de estas respuestas con dicha capacidad memorística y el estado de ánimo de sujetos sanos y activos?

Por último, y considerando la información no concluyente al respecto, es de relevancia constatar si la capacidad de respuesta de BDNF al ejercicio puede condicionar el rendimiento en pruebas de evaluación de la memoria de trabajo y modular, además, las alteraciones en el estado de ánimo. De esta forma:

P.3. ¿Es la respuesta de BDNF al ejercicio intenso un factor modulador de las hormonas de estrés, la memoria de trabajo y del estado de ánimo?

La respuesta a estos interrogantes pasa por establecer una serie de objetivos claros, tangibles y acordes a la problemática planteada.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS.

3.1. Objetivos generales.

G.1. Determinar la magnitud de las respuestas de BDNF y de ciertas hormonas de estrés como consecuencia de la realización de un ejercicio interválico de alta intensidad, y comprobar si dichas respuestas guardan relación entre sí.

G.2. Analizar el efecto que la práctica de ejercicio físico intenso tiene sobre la memoria de trabajo valorando, al mismo tiempo, la relación existente entre las respuestas de BDNF y de hormonas de estrés sobre esta función ejecutiva.

G.3. Evaluar las posibles alteraciones en el estado de ánimo derivadas de la práctica de ejercicio físico intenso y comprobar si, en caso de darse, éstas se relacionan con las respuestas de BDNF y hormonas de estrés.

G.4. Comprobar el papel modulador del BDNF en su respuesta al ejercicio intenso sobre la liberación de hormonas de estrés, la memoria de trabajo y el estado de ánimo.

3.2. Objetivos específicos.

E.1. Cuantificar los niveles plasmáticos de BDNF, ACTH y cortisol tras la realización de un esfuerzo interválico de alta intensidad así como 30 min una vez finalizado éste.

E.2. Valorar el efecto que, sobre la memoria de trabajo, tiene la práctica de ejercicio interválico de alta intensidad tanto de forma inmediata como 30 min después de dicha práctica.

E.3. Describir las alteraciones en el estado de ánimo que puedan producirse tras este tipo de esfuerzo y 30 min después de su finalización.

E.4. Establecer el nivel de relación existente entre las respuestas de BDNF, ACTH y cortisol justo al finalizar un esfuerzo interválico de alta intensidad así como 30 min tras el mismo.

E.5. Determinar el grado de relación existente entre los niveles de BDNF, ACTH y cortisol y los de memoria de trabajo justo al final y 30 min después de un esfuerzo interválico de alta intensidad.

E.6. Comprobar el nivel de relación entre la alteración en el estado de ánimo, la respuesta de BDNF, ACTH, cortisol y la memoria de trabajo tras la realización de un esfuerzo interválico de alta intensidad y 30 min después de su finalización.

E.7. Comprobar la posible acción moduladora de la respuesta de BDNF al ejercicio intenso sobre la liberación de ACTH y cortisol, la memoria de trabajo y el estado de ánimo justo al final y 30 min después de la realización de dicho esfuerzo.

HIPÓTESIS

4. HIPÓTESIS.

Las hipótesis, establecidas en relación con los problemas y objetivos del estudio, quedan formuladas como sigue:

H.1. En comparación con los valores previos al esfuerzo, se produce una respuesta significativa de BDNF, ACTH y cortisol tras el ejercicio interválico de alta intensidad.

H.2. Los niveles plasmáticos de BDNF, ACTH y cortisol alcanzados a la finalización del ejercicio interválico de alta intensidad guardan una relación directa y significativa entre sí.

H.3. Considerando su respuesta inmediata al esfuerzo, y con la excepción del cortisol, los niveles plasmáticos de BDNF y ACTH descienden de forma significativa 30 min después de haber finalizado dicho ejercicio intenso.

H.4. No existe relación entre los niveles plasmáticos de BDNF y ACTH o cortisol 30 min después de haber finalizado el ejercicio intenso.

H.5. La práctica de ejercicio físico intenso actúa como factor potenciador de la memoria de trabajo, mejorando el rendimiento de esta función ejecutiva justo al finalizar el ejercicio interválico y 30 min después de dicho esfuerzo.

H.6. Existe una relación directa y significativa entre la respuesta de BDNF, ACTH, cortisol y la memoria de trabajo justo al finalizar el ejercicio físico intenso.

H.7. El estado de ánimo de los sujetos estudiados mejora justo al finalizar el ejercicio interválico, manteniéndose elevado hasta 30 min después de dicho esfuerzo.

H.8. A excepción de ACTH y cortisol, existe una relación directa y significativa entre la respuesta de BDNF y el estado de ánimo tras el ejercicio físico intenso.

H.9. No existe relación entre los niveles plasmáticos de BDNF, ACTH, cortisol y el estado de ánimo 30 min después de haber finalizado el ejercicio intenso.

H.10. No existe relación entre los niveles plasmáticos de BDNF, ACTH, cortisol y la memoria de trabajo 30 min después de haber finalizado el ejercicio intenso.

H.11. Existe una relación directa entre el estado de ánimo y la memoria de trabajo tras el ejercicio físico intenso y a los 30 min después del mismo.

H.12. El nivel de respuesta de BDNF al ejercicio intenso actúa como un factor modulador de la respuesta de ACTH o cortisol.

H.13. El nivel de respuesta de BDNF al ejercicio intenso condiciona la capacidad de memoria de trabajo o el estado de ánimo consiguiendo sus respectivas mejoras.

Al hilo de lo indicado al inicio de este apartado, y con el objetivo de exponer las pertinentes correspondencias, en la Tabla 2 se resumen los problemas, objetivos e hipótesis formulados en el estudio.

Tabla 2. Correspondencia entre problemas, objetivos e hipótesis de la investigación.

Problemas	Objetivos	Hipótesis
P.1.	G.1., G.2., G.3.	E.1., E.2., E.3. H.1., H.3., H.5., H.7.
P.2.		E.4., E.5., E.6. H.2., H.4., H.6., H.8., H.9., H.10., H.11.
P.3.	G.4.	E.7. H.12., H.13.

METODOLOGÍA

5. METODOLOGÍA.

5.1. Diseño del estudio.

Atendiendo a la clasificación propuesta por Campbell y Stanley (1995), el estudio es de tipo quasi-experimental con un diseño pre-post en el que se intervino sobre un único grupo. En cualquier caso, y aunque el rigor experimental sea inferior al de los estudios controlados y randomizados (presenta ciertas limitaciones para establecer una relación causal entre variables independientes y dependientes), este tipo de diseño permite afrontar y dar respuesta a los problemas de investigación como los aquí formulados.

Así, y tras obtener previamente ciertos valores de referencia, los participantes en el estudio fueron evaluados antes (pre), justo después (post) y transcurridos 30 min de la realización de un esfuerzo interválico de alta intensidad (30post) a fin de registrar y analizar la respuesta de BDNF y hormonas de estrés, evaluando, además, los efectos de este tipo de ejercicio sobre la memoria de trabajo y el estado de ánimo.

5.2. Muestra. Criterios de inclusión – exclusión y tamaño muestral.

La muestra, de tipo incidental, quedó conformada por estudiantes universitarios sanos, todos ellos hombres y activos con voluntariedad para participar en el estudio. Además, con el fin de conseguir una agrupación homogénea y reducir al máximo los posibles sesgos y, a la vez, riesgos derivados del estudio, se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
 - o Entre 20 y 25 años de edad.
 - o Práctica regular de actividad física. Se seleccionaron aquellos sujetos que presentaban una inversión diaria de, al menos, 30 min a actividades de ocio que provocan una demanda metabólica de 4 o más MET (ACSM, 2005).

- Índice de masa corporal (IMC) entre 18.5 y 24.9 kg/m². Se seleccionaron sujetos con una relación saludable entre su masa corporal y su estatura.
 - No padecer ningún trastorno ansioso-depresivo actual ni haberlo padecido en los 12 meses previos al estudio. Este tipo de trastornos se caracterizan por provocar en los afectados concentraciones elevadas de cortisol (también se considera la hiperreactividad de ACTH), lo que podría condicionar de forma clara los resultados de la investigación.
 - No consumir tabaco, alcohol o drogas de cualquier tipo. El uso habitual de estas sustancias podría, además de inferir efectos sobre la respuesta de BDNF y de las hormonas del estrés, modular los estados de ánimo de los sujetos consumidores.
- Criterios de exclusión:
- Sedentarismo. A fin de seleccionar sujetos activos, se utilizaron criterios contrarios a los de inclusión, es decir, una inversión diaria de menos de 30 min a actividades de ocio que provocan una demanda metabólica de 4 o más MET (Cabrera de León et al., 2007).
 - IMC inferior a 18.5 kg/m² o igual o superior a 25 kg/m². Se excluyeron sujetos con una relación entre masa corporal y talla que representara bien peso bajo bien sobrepeso u obesidad. Ambas situaciones somáticas podrían interferir con buena parte de las variables analizadas en el presente estudio.
 - Bilingüismo, entendido éste como el empleo indistinto y habitual de dos o más idiomas. Se ha demostrado que esta característica intelectual tiene repercusiones morfológicas y funcionales a nivel cerebral que podrían condicionar el comportamiento de algunas de las variables aquí estudiadas.
 - Compromisos académicos o deportivos inminentes. La realización de controles, exámenes o competiciones deportivas en las fechas próximas a la realización del estudio podría generar la activación del

eje HPA, inducir un aumento en los niveles circulantes de hormonas de estrés e, incluso, alterar el estado de ánimo de los sujetos implicados. Todo ello podría condicionar los resultados de la investigación.

- Tocar un instrumento musical y/o estudiar música de forma habitual. Las razones son, básicamente, las mismas que en el caso del bilingüismo.
- Enfermedades, lesiones o alteraciones de tipo físico o psicológico (también sus tratamientos) que pudieran comprometer la intervención e interferir con los propios resultados.
- Padecer las enfermedades de Addison o Cushing. Uno de los signos presentes en la enfermedad de Addison es la concentración elevada de ACTH acompañada de una baja reactividad de cortisol; por otro lado, la enfermedad de Cushing se caracteriza por una hiperreactividad de cortisol. De esta forma, y por la interferencia manifiesta con variables estudiadas en esta investigación, se excluyó a sujetos afectados de estas enfermedades.
- Recibir tratamiento hormonal o antiinflamatorio esteroideo (glucocorticoides). Por su similitud con el cortisol, se excluyeron a sujetos bajo tratamiento de corticoides.

Por otro lado, y con el objetivo de conseguir una muestra que permitiera ofrecer resultados válidos y extrapolables (reducir errores α y, principalmente, β), se calculó el tamaño muestral mínimo a emplear para el correspondiente contraste de hipótesis de dos colas (Charan y Biswas, 2013) (Figura 11). Para dicho cálculo se tuvo en cuenta, como variable principal, los niveles de BDNF en respuesta al ejercicio intenso. Así, y tomando como referencia el estudio de Gustafsson et al. (2009), realizado con una población similar a la de este estudio, se debía, a priori, contar con 20 sujetos para alcanzar una potencia estadística del 80%.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Figura 11. Fórmula empleada para el cálculo del tamaño muestral (n: sujetos necesarios; Z_{α} : 1.960; Z_{β} : 0.842; S: varianza de la variable de referencia; d: valor mínimo de la diferencia a detectar).

Una vez finalizado el proceso de selección, se pidió a los sujetos escogidos su consentimiento para participar en la investigación, siendo informados por escrito de todas las características de la misma. La firma de este documento constituyó uno de los requisitos fundamentales para obtener la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Sevilla.

5.3. Variables.

Según su naturaleza, las variables de este estudio quedan clasificadas en independiente, dependientes y contaminadoras.

5.3.1. Variable independiente.

Con el objetivo de inducir un importante nivel de estrés, se aplicó un ejercicio intenso derivado de un tipo de entrenamiento denominado *high-intensity interval training (HIIT)* (Gibala, 2007; Laursen y Jenkins, 2002). Bajo esta concepción, y tratándose de un ejercicio interválico, se alternaron fases de esfuerzo con fases de recuperación sobre un cicloergómetro (Kettler Axiom P2, GmbH & Co.KG, Ense-Parsit, Germany). De hecho, una de las principales ventajas de este tipo de esfuerzos intermitentes respecto a otros reside en el elevado volumen de trabajo realizado a una intensidad muy elevada, difícil de conseguir en ejercicios de carácter continuo.

De forma concreta, en el presente estudio se aplicó un esfuerzo consistente en 10 repeticiones de 60 s de pedaleo una intensidad equivalente al 100% del VO_{2peak} .

con descansos pasivos intermedios de 60 s (relación esfuerzo-descanso de 1:1), lo que arroja una duración total de la intervención de 20 min. La frecuencia de pedaleo se mantuvo en cada una de las repeticiones entre 60 y 70 rpm, utilizando el registro continuo de la frecuencia cardiaca (FC) y de la tensión arterial en la repetición nº 5 a fin de corroborar la intensidad del esfuerzo y el grado de tolerancia por parte de los sujetos participantes.

5.3.2. Variables dependientes.

Todas las variables que se indican a continuación fueron registradas en situación pre, post y 30post.

Determinaciones bioquímicas.

Los principales marcadores bioquímicos considerados en este estudio fueron determinados en plasma. Para ello, y según el procedimiento planteado, se extrajo, en cada ocasión, una muestra de sangre venosa de la vena antecubital de los sujetos (15 mL) utilizando el sistema de extracción (y material) Vacutainer®. Cada muestra fue dividida en tres alícuotas de 5 mL dispensadas en tubos preparados con EDTA 3K⁺. Dos de las tres alícuotas fueron centrifugadas por duplicado (2500 g, 4 °C, 15 min; Beckman Coulter Spinchron DLX) con el objetivo de conseguir plasma. Éste se extrajo de cada tubo de muestra con pipetas Pasteur graduadas y desechables, depositándolo en un tubo de polipropileno que fue inmediatamente congelado a -80 °C hasta su posterior análisis.

a) BDNF.

Los niveles circulantes de BDNF (pg/mL) fueron determinados en plasma a través de la un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, ELISA) de tipo sándwich y realizado por duplicado. Ésta es una técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno (molécula de interés) se

detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable, principalmente a través de un cambio de color que puede cuantificarse mediante espectrofotometría (Figura 12). En este caso, se emplearon kits producidos por Abnova™ (Tapei City, Taiwan), cuyas características se resumen en la Tabla 3.

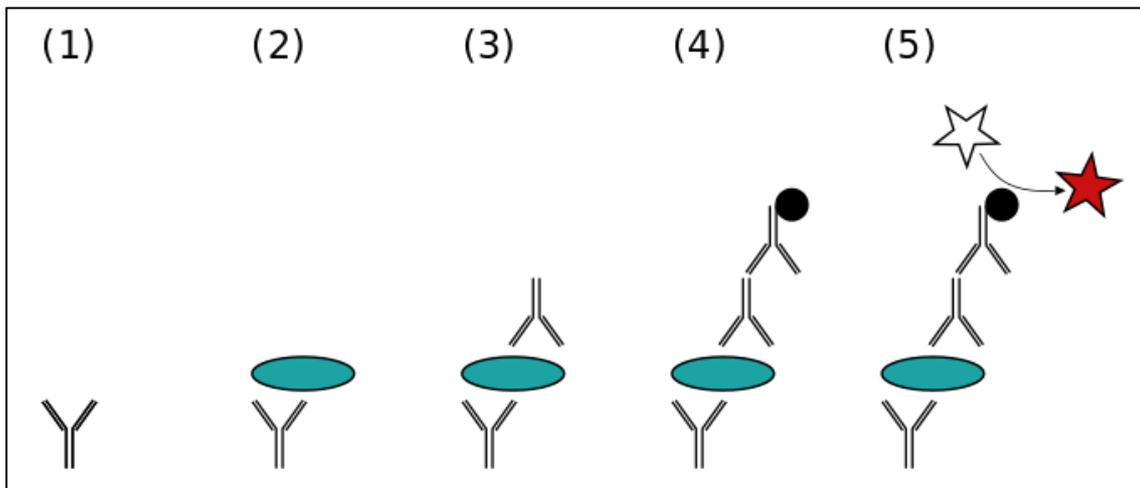


Figura 12. Esquema del desarrollo básico de la técnica ELISA (sándwich). Fases: 1) cada uno de los pocillos de la placa está recubierto con un anticuerpo; 2) se añade la muestra y el antígeno presente (molécula de interés) se une al anticuerpo; 3) Se añade otro anticuerpo específico, que se une al antígeno; 4) se añade un segundo anticuerpo ligado a una enzima con afinidad por el anticuerpo específico; 5) se añade un sustrato cromogénico que es transformado por la enzima en cuestión (color detectable).

Tabla 3. Características técnicas de los kits ELISA de BDNF producidos por Abnova™ (pg: picogramos; mL: mililitro; CV: coeficiente de variación).

Rango (pg/mL)	31.2 – 2000
Sensibilidad (pg/mL)	< 2
Especificidad	BDNF humano natural y recombinante
Reactividad cruzada	No detectable
Precisión Intra-análisis (CV-%)	3.5 – 4.9
Precisión Inter-análisis (CV-%)	7.2 – 7.9

Antes de iniciar el ensayo fue necesario reconstituir los estándares que, posteriormente, se utilizaron en el diseño de la curva estándar necesaria para el cálculo de los resultados. Estos estándares (un total de 8) se cifraron en 10000, 2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5 y 31.2 pg/mL, considerándose también un valor 0 (neutro o muestra control; disolvente buffer).

En su desarrollo, se utilizaron alícuotas de 0.1 mL por pocillo, tanto en el caso de los estándares y muestra control, como el del plasma (una vez descongelado a temperatura ambiente). Tras una primera incubación de 90 min a 37 °C, se añadió, en cada pocillo, el anticuerpo biotinilado específico (0.1 mL) para, nuevamente, dejar incubar 60 min a 37 °C. Después del correspondiente lavado de la placa (por triplicado con un tampón fosfato salino neutro), se añadió una solución con el complejo enzimático avidina-biotina-peroxidasa (0.1 mL), dejándolo actuar durante 30 min (incubación a 37 °C). A continuación se añadieron 90 µL de 3,3',5,5' tetrametilbenzidina (TMB) como sustrato cromogénico en cada pocillo para provocar una tinción de la solución (azul). Tras una última incubación de 20 min, se añadió la solución *TMB stop* con la que se detuvo el proceso y se dispuso la placa para su lectura, en la que se utilizó el espectrofotómetro Biotek Synergy HT (Biotek, Winooski, VT, USA), ajustado en absorbancia a una longitud de onda de 450 nm, bajo la gestión del software Gen 5™ (Biotek, Winooski, VT, USA).

b) Hormonas de estrés: ACTH y cortisol.

Las concentraciones de ambas hormonas fueron también determinadas en plasma utilizando la técnica ELISA (por duplicado). Además, los kits utilizados en ambos casos fueron también desarrollados por Abnova™ (Tapei City, Taiwan), presentando las siguientes características (Tablas 4 y 5):

Tabla 4. Características técnicas de los kits ELISA de ACTH desarrollados por Abnova™.

Rango (pg/mL)	7.9 – 66.1
Sensibilidad (pg/mL)	< 1
Especificidad	ACTH humana
Reactividad cruzada	No detectable
Precisión Intra-análisis (CV-%)	3.1 – 4.2
Precisión Inter-análisis (CV-%)	5.8 – 6.2

Tabla 5. Características técnicas de los kits ELISA de cortisol desarrollados por Abnova™.

Rango (ng/mL)	30 – 230
Sensibilidad (ng/mL)	1.5
Especificidad	Cortisol humano
Reactividad cruzada	Prednisolona (5.1%) y corticosterona (0.3%); progesterona y estradiol (<0.1%).
Precisión Intra-análisis (CV-%)	6.2 – 9.4
Precisión Inter-análisis (CV-%)	8.6 – 10.2

En general, los pasos a seguir en el desarrollo de estos inmunoensayos fueron muy aproximados a los descritos anteriormente para el BDNF, si bien no coincidieron del todo. En el caso de la ACTH, el ensayo fue indirecto, utilizándose dos anticuerpos. Además, se reconstituyeron 6 estándares (564, 177, 63, 20.8, 7.2 y 0 pg/mL) y dos controles (de concentraciones entre 33.3 y 52.6 pg/mL y 197-311 pg/mL, respectivamente). En su desarrollo se dispensaron 200 µL tanto de estos estándares como de las muestras de plasma en cada pocillo. Tras dispensar 25 µL del anticuerpo biotinilado y otros 25 µL de un anticuerpo enzimático (peroxidasa específica de ACTH) la placa se dejó incubar durante 4.5 h en un agitador orbital. Tras los correspondientes lavados (5), se dispensaron 150 µL de TMB, dejándose incubar en el agitador durante 35 min. Finalmente se añadieron 100 µL de la solución stop. La placa fue analizada también con el Biotek Synergy HT (Biotek, Winooski, VT, USA), ajustado en absorbancia a longitudes de onda de 405 nm

(especialmente para concentraciones de ACTH inferiores a 150 pg/mL) y 450 nm (para concentraciones de ACTH por encima de 150 pg/mL).

En el caso del ELISA de cortisol (competitivo), se utilizaron un total de 7 estándares (800, 400, 200, 100, 50, 20 y 0 ng/mL), de los que se dispensaron 25 µL en cada pocillo, al igual que de las muestras de plasma. Posteriormente, se añadieron 200 µL del complejo enzimático específico de cortisol dejando incubar durante 60 min a temperatura ambiente. Tras los lavados pertinentes de la placa (3), se dispensaron 100 µL de TMB, dejándolo actuar durante 15 min. Finalmente, se añadieron 50 µL de la solución stop para finalizar el proceso y pasar a leer la placa, para lo cual se utilizó, al igual que en los casos anteriores, el espectrofotómetro Biotek Synergy HT (Biotek, Winooski, VT, USA), ajustado en absorbancia a una longitud de onda de 450 nm.

c) Estado de ánimo.

Para la evaluación del estado de ánimo se utilizó la versión reducida (58 ítems) del cuestionario *Profile of Mood States (POMS)* (McNair et al., 1971, 1992), validada en español por Balaguer et al. (1993) y que goza de una elevada consistencia interna y una estructura factorial estable (Andrade et al., 2002, 2008). Cada uno de los 58 ítems debía puntuarse entre 0 (nada) y 4 (muchísimo) en función de “cómo se sienten en el momento actual”. Se consideró la puntuación obtenida en cada uno de los factores o subescalas: tensión-ansiedad (T-A), depresión (DEP), cólera-hostilidad (C-H), vigor (VIG), fatiga (FAG) y confusión (CFS) así como una puntuación total, que se obtiene, normalmente a partir de la suma de los 5 factores negativos menos el valor del único factor positivo: vigor (Morgan et al., 1980). Sin embargo, en este estudio se decidió el uso del índice POMS (iPOMS) planteado por Fontani et al. (2009). Dicho índice se calcula dividiendo el valor del factor vigor entre el valor medio del resto de factores:

$$iPOMS = \text{Vigor} / ((\text{Tensión} + \text{Depresión} + \text{Cólera} + \text{Fatiga} + \text{Confusión}) / 5)$$

Además, todas estas puntuaciones pueden transformarse en valores tipificados (cálculo del *T-score*) o bien presentarse en valores absolutos (*raw score*), como es el caso de la presente investigación.

En el ANEXO puede consultarse de forma íntegra el cuestionario aquí utilizado.

d) Memoria de trabajo.

Para la evaluación de la memoria de trabajo se utilizará una de las pruebas más comunes en la exploración neuropsicológica como es el *Digit Span Test* (DST), aplicándose la versión española del WAIS-III (Wechsler, 1999). Está formada por dos tareas: a) retención de dígitos directos, que consiste en repetir, en el mismo orden, series incrementales de dígitos que se presentan oralmente, y b) retención de dígitos inversos, en la que se deben repetir series incrementales de dígitos en orden inverso al presentado. El resultado de cada una de las tareas se corresponde con la cantidad de números que, en serie, es recordada por el evaluado (no se permiten más de dos errores en cada serie). En cualquier caso, las tareas fueron aplicadas según las indicaciones del autor. Así, en el caso de la retención de dígitos directos, el sujeto atiende, inicialmente, a una serie de 3 números que el investigador le indica de forma oral a razón de uno por segundo (grupo 1, serie 3; Figura 13). Si el sujeto repite correctamente la serie se continúa con el grupo 2 de la misma serie. Si su respuesta es correcta, se continúa con el grupo 1 de la serie 4, y así sucesivamente hasta que el sujeto emite una respuesta incorrecta en los dos grupos de una misma serie. La puntuación final de la prueba, como se ya se ha adelantado antes, equivale al número de dígitos de la serie más larga repetida sin error, ya sea en el grupo 1 ó 2 (puntuación máxima:9; Figura 13).

<u>Serie</u>	<u>Grupo I</u>	<u>Grupo II</u>
3	5-8-2	6-9-4
4	6-4-3-9	7-2-8-6
5	4-2-7-3-1	7-5-8-3-6
6	6-1-9-4-7-3	3-9-2-4-8-7
7	5-9-1-7-4-2-8	4-1-7-9-3-8-6
8	5-8-1-9-2-6-4-7	3-8-2-9-5-1-7-4
9	2-7-5-8-6-2-5-8-4	7-1-3-9-4-2-5-6-8

Figura 13. Estructura de la prueba de dígitos directos (DST, WAIS-III; Wechler, 1999).

El desarrollo de la prueba de retención de dígitos en orden inverso es, prácticamente, similar a la anterior, si bien presenta ciertas diferencias. Al inicio, y a modo de prueba, el investigador le indica una serie de tres dígitos al sujeto evaluado. Si responde de forma correcta, se da comienzo con la serie 3 del grupo 1; si la respuesta es errónea se le vuelve a presentar una serie de tres dígitos aleatorios. Si, en este caso, la respuesta es correcta, se da comienzo con la serie 3 del grupo 1; si la respuesta vuelve a ser incorrecta, la prueba se inicia con la serie 2 del grupo 1 (Figura 14).

<u>Serie</u>	<u>Grupo I</u>	<u>Grupo II</u>
2	2-4	5-8
3	6-2-9	4-1-5
4	3-2-7-9	4-9-6-8
5	1-5-2-8-6	6-1-8-4-3
6	5-3-9-4-1-8	7-2-4-8-5-6
7	8-1-2-9-3-6-5	4-7-3-9-1-2-8
8	9-4-3-7-6-2-5-8	7-2-8-1-9-6-5-3

Figura 14. Estructura de la prueba de retención de dígitos en orden inverso (DST, WAIS-III; Wechler, 1999).

Las series de los grupos 1 y 2 se van sucediendo hasta que el sujeto emite una respuesta incorrecta en los dos grupos de una misma serie. La puntuación de esta

prueba equivale al número de dígitos de la serie más larga repetida en orden inverso sin error, ya sea en el grupo 1 ó 2 (puntuación máxima:8; Figura 14).

Considerando todo lo anterior, la prueba DST ofrece tres resultados: a) orden directo (máximo 9 puntos), b) orden inverso (máximo 8 puntos), y c) total, es decir la suma de los resultados anteriores (máximo 17 puntos).

Por último, en la Tabla 6 se recogen las variables dependientes del estudio con su correspondiente nomenclatura.

Tabla 6. Resumen de las variables dependientes del estudio.

Variable (unidades)		Desarrollo de la intervención (ejercicio interválico intenso)		
		Pre	Post	30 min post
Concentración plasmática de BDNF		BDNFpre	BDNFpost	BDNF30post
Concentración plasmática de ACTH		ACTHpre	ACTHpost	ACTH30post
Concentración plasmática de cortisol		CORTpre	CORTpost	CORT30post
Estado de ánimo (POMS)	Tensión – ansiedad (T-A)	T-Apre	T-Apost	T-A30post
	Depresión (DEP)	DEPpre	DEPpost	DEP30post
	Cólera – hostilidad (C-H)	C-Hpre	C-Hpost	C-H30post
	Vigor (VIG)	VIGpre	VIGpost	VIG30post
	Fatiga (FAG)	FAGpre	FAGpost	FAG30post
	Confusión (CFS)	CFSpre	CFSpost	CFS30post
	Total (iPOMS)	iPOMSpre	iPOMSpost	iPOMS30post
Memoria de trabajo (DST)	Directo (DST-D)	DST-Dpre	DST-Dpost	DST-D30post
	Inverso (DST-I)	DST-Ipre	DST-Ipost	DST-I30post
	Total (DST-T)	DST-Tpre	DST-Tpost	DST-T30post

5.3.3. Variable de agrupación.

La variable de agrupación contemplada en el presente estudio fue el nivel de respuesta (porcentual) de BDNF al ejercicio intenso, la cual se fundamentó en los resultados obtenidos justo al finalizar el esfuerzo interválico aplicado (BDNFpost).

Así, se calculó un punto de corte equivalente al percentil 50 según su frecuencia, de ahí que, en cada contraste, se consideraran dos grupos independientes (mayor / menor magnitud de la respuesta de BDNF).

5.3.4. Variables contaminadoras. Control experimental.

A continuación se indican los factores que, de forma significativa, podrían haber interferido y comprometido, a la vez, los resultados de la investigación. En todo caso, se indica forma en la que se procedió para minimizar o eliminar tales interferencias.

- Ritmos circadianos de BDNF, ACTH y cortisol. Para evitar la influencia de este factor, todas las evaluaciones (incluidas las aplicadas para la obtención de valores de referencia) se desarrollaron entre las 8 y las 12 h.
- Cambios en el volumen plasmático. De cada muestra sanguínea se obtuvo la concentración de hemoglobina (Hb) así como el valor hematocrito (Hto) gracias al análisis en sangre capilar utilizando la fotometría del analizador Dr. Lange LP450 (Dr. Lange, Konisburg, Germany). Con estos dos parámetros, obtenidos antes y después del esfuerzo realizado, se desarrollaron los siguientes cálculos propuestos por Dill y Costill (1974):

Volumen sanguíneo (BV):

$$BV_a = 100\%$$

$$BV_d = BV_a \cdot (Hb_a / Hb_d)$$

Volumen de células rojas (CVo):

$$CVo_a = BV_a \cdot (Hct_a / 100)$$

$$CVo_d = BV_d \cdot (Hct_d / 100)$$

Volumen plasmático (VP):

$$VP_a = BV_a - CV_{O_a}$$

$$VP_d = BV_d - CV_{O_d}$$

Cambios porcentuales:

$$\% BV = 100 \cdot (BV_d - BV_a) / BV_a$$

$$\% CV_{O} = 100 \cdot (CV_{O_d} - CV_{O_a}) / CV_a$$

$$\% VP = 100 \cdot (VP_d - VP_a) / VP_a$$

En estas fórmulas, los subíndices *a* y *d* hacen referencia a las situaciones antes y después del ejercicio, respectivamente. Por otro lado, es necesario indicar que se asignó el valor 100 (100%) al volumen sanguíneo. Siguiendo este procedimiento se determinaron, en cada caso, las alteraciones (%) en el volumen plasmático utilizadas posteriormente para corregir las concentraciones de BDNF, ACTH y cortisol tras el ejercicio.

Además, y al margen de todo lo anterior, no se permitió la hidratación durante las pruebas.

- Condiciones ambientales. La temperatura así como la humedad relativa del laboratorio se mantuvieron siempre en valores constantes en el desarrollo de todas las pruebas (22-23 °C y 45-47%, respectivamente).
- Variables de sujeto. Los sujetos realizaron todas las pruebas presentando un ayuno de 8 h y no habiendo realizado ejercicio físico de moderada o alta intensidad durante las 24 h previas.
- Variables relativas al investigador. Fue la misma investigadora, y utilizando los mismos medios, la encargada de aplicar todas las pruebas. Además,

personal clínico con competencia fue el encargado de efectuar las extracciones sanguíneas, manipular las muestras y prepararlas para su correcto almacenamiento y posterior análisis.

- Error progresivo. Con el fin de evitar el aprendizaje en la resolución de tareas propuestas en el DST, éstas se aplicaron de forma aleatoria en cada caso. Para esta aleatorización, se empleó la correspondiente función *random* incluida en el software Microsoft® Excel®.
- Ansiedad de los sujetos participantes. Desde el inicio del estudio (selección de la muestra), y con el fin de conseguir su familiarización con el entorno y los instrumentos de medida, los sujetos fueron citados de forma previa en el mismo laboratorio en el que tuvo lugar la investigación. Además, el personal investigador que les atendió fue siempre el mismo. Por otro lado, los sujetos fueron citados con antelación, de forma que, una vez en el laboratorio, pudieron descansar en sus dependencias entre 15 y 20 min antes de ser evaluados.

5.4. Desarrollo del experimento.

5.4.1. Selección de la muestra.

Para conformar la muestra del estudio según lo indicado en el punto 5.2., se solicitó la participación voluntaria de estudiantes universitarios a través de anuncios en sus respectivos centros (en especial, la Facultad de Ciencias de la Educación de la Universidad de Sevilla). A este llamamiento respondieron un total de 80 sujetos a los que se citó con posterioridad para, en una primera fase del proceso de selección, dar respuesta a una serie de preguntas relacionadas con los criterios de inclusión y/o exclusión más determinantes:

- Presencia de trastornos ansiosos – depresivos. Se evaluó a través del *Beck Depression Inventory* (BDI; Beck et al., 1961). El cuestionario consta de 21 ítems que se puntúan de 0 a 3 en cada caso. De esta forma, el intervalo de puntuación oscila entre 0 (ausencia de sintomatología depresiva) y 63

(depresión grave). Bajo esta consideración y atendiendo a los puntos de corte establecidos por el autor, se excluyó a sujetos cuya puntuación en el cuestionario fuera de 14 puntos o mayor.

- Nivel de práctica de actividad física. Se evaluó a través de la versión reducida del *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) (Craig et al., 2003), cuantificando, además, la cantidad de ejercicio semanal realizado a distintas intensidades (ejercicio vigoroso, moderado y ligero) y el nº de horas en posición de sedestación.
- Presencia o padecimiento de enfermedades (Adisson, Cushing), lesiones o alteraciones de tipo físico o psicológico o tratamientos (especialmente glucocorticoides) que pudieran comprometer la participación o interferir en los resultados del estudio. Se evaluó a través de un historial específico elaborado a partir de una entrevista con la investigadora principal.
- Consumo frecuente de alcohol, tabaco y drogas. Se evaluó a través de un registro abreviado de hábitos de consumo y el cuestionario sobre frecuencia de consumo de alimentos (CFCA; Trinidad et al., 2008).
- Bilingüismo, práctica musical (instrumental), y compromisos académicos inminentes (controles o exámenes). Se evaluó a través de la entrevista desarrollada por la investigadora principal.

Tras este primer cribado, 55 sujetos fueron excluidos (38 por no acudir a la cita establecida; 4 por enfermedad o lesión puntual; 1 por compromiso deportivo; 2 por consumo frecuente de alcohol, tabaco o drogas, 2 por bilingüismo; 1 por práctica musical instrumental frecuente; 3 por sedentarismo y 4 por sintomatología depresiva manifiesta). Posteriormente, los 25 sujetos restantes fueron sometidos a pruebas antropométricas en las que se constató su condición de normopeso, de ahí que todos ellos quedaran incluidos para participar en el estudio una vez dieron su conformidad firmando el correspondiente consentimiento informado.

5.4.2. Obtención de valores de referencia.

Una semana antes de llevar a cabo la intervención, los sujetos participantes en el estudio fueron citados en el Laboratorio del Departamento de Educación Física y Deporte de la Universidad de Sevilla con un doble propósito: obtener valores ergoespirométricos de referencia con los que programar individualmente el esfuerzo interválico de alta intensidad a utilizar en la intervención y familiarizar a los sujetos con el entorno, personal, instrumental y procedimientos de la investigación. En este sentido, los sujetos completaron el POMS y realizaron el DST resolviendo con la investigadora principal todas las dudas o problemas encontrados en el desarrollo de ambas pruebas. A continuación, se practicó una espirometría forzada a fin de determinar el valor de la capacidad vital forzada (CVF) de cada sujeto (espirómetro Spirobank-USB; Medical International Research, Roma, Italia). Seguidamente, cada sujeto se sometió a una prueba progresiva y máxima sobre cicloergómetro (Kettler Axiom P2, GmbH & Co.KG, Ense-Parsit, Germany). Para ello, y a modo de activación, los sujetos pedalearon frente a una resistencia de 50 W durante 5 min. Transcurrido este tiempo, dio comienzo prueba, iniciándose con una resistencia de 50 W que aumentó 25 W cada minuto hasta final de la prueba. Durante la misma, se registró la dinámica cardiorrespiratoria y se analizaron los gases espirados (VO₂₀₀₀; Medgraphics, St.Paul, MN, USA); además, los sujetos informaron sobre su percepción del esfuerzo en cada etapa de la prueba a través de la escala de Borg 6-20 (Borg, 1970). Los criterios utilizados para dar por finalizado este test fueron, entre otros, los indicados por el ACSM (2005): abandono voluntario por parte del sujeto; incapacidad para mantener una frecuencia de pedaleo entre 60 y 70 rpm; alcanzar el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) y/o la frecuencia cardiaca máxima teórica; expresar valores correspondientes al cociente respiratorio (RQ) igual o superiores a 1.15, y valorar el esfuerzo con una puntuación igual o superior a 17 en la escala de Borg. Aunque se registraron diferentes parámetros fisiológicos a partir de esta prueba, los dos de referencia (principales) fueron la resistencia o potencia (W) correspondiente al VO_{2peak} (potVO_{2peak}) y la FC_{max}.

5.4.3. Intervención. Ejercicio interválico de alta intensidad.

Los sujetos fueron citados nuevamente para llevar a cabo la parte principal del experimento. En esta ocasión, se solicitó su presencia en el laboratorio entre las 8:00 y 8:15 h de forma que todas las intervenciones transcurrieran entre esa hora y las 12 h. Para realizar esta prueba se requirió de los sujetos a) un ayuno de 8 h, b) no haber realizado ejercicio físico moderado o intenso el día anterior, y c) no haber ingerido café, alcohol u otro tipo de estimulantes en esas 24 h previas.

Una vez en el laboratorio, se pidió a los sujetos que reposaran sentados durante 15 min. A continuación, se registró su tensión arterial así como la frecuencia cardiaca de reposo. Tras descartar cualquier alteración somática que pudiera comprometer la realización de esta prueba, se les entregó el POMS para su cumplimentación. Una vez completado, se procedió a evaluar su memoria de trabajo a través de la prueba DST. En primer lugar se aplicó la retención de dígitos directos para, a continuación, aplicarse la retención de dígitos inversos. Tras el DST, los sujetos fueron objeto de una extracción sanguínea (15 mL) en vena antecubital con el objetivo de establecer unos valores de referencia (pre) de las variables bioquímicas. Además, también se extrajo una muestra de sangre capilar a partir de la cual determinar las concentraciones de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto).

Justo después de estas extracciones sanguíneas, los sujetos se dispusieron para realizar el esfuerzo interválico previsto en la intervención. Sobre el mismo cicloergómetro utilizado en la prueba incremental y máxima, el ejercicio interválico consistió en 10 repeticiones de 1 min de pedaleo desarrollando $\text{potVO}_{2\text{peak}}$, descansando 1 min entre repeticiones. En todas las fases de esfuerzo, la frecuencia de pedaleo tuvo que mantenerse constante entre 60 y 70 rpm, mientras que las fases de descanso tuvieron un carácter pasivo, quedando el sujeto sobre el cicloergómetro sin pedalear. Durante todo el esfuerzo se registró la frecuencia cardiaca, requiriendo de los sujetos su percepción subjetiva del esfuerzo al finalizar cada repetición según la escala de Borg 6 – 20 (Borg, 1970). Además, se

midió se la presión arterial justo al finalizar la 5ª repetición. El volumen total del ejercicio fue de 20 min.

Justo al finalizar la última repetición (post) así como 30 min después del esfuerzo (30post), se volvieron a aplicar las mismas evaluaciones que en la situación previa al esfuerzo: extracciones de sangre venosa y capilar, POMS y DTS. Durante los 30 min establecidos entre el final del esfuerzo y la última de las evaluaciones, los sujetos permanecieron en reposo en el laboratorio sin ingerir agua y sin hacer ningún tipo de ejercicio o actividad intelectual que pudiera alterar los resultados.

A continuación, y a modo de síntesis, en la Figura 15 se resume todo el procedimiento seguido en el estudio, desde la selección de la muestra hasta la propia intervención.

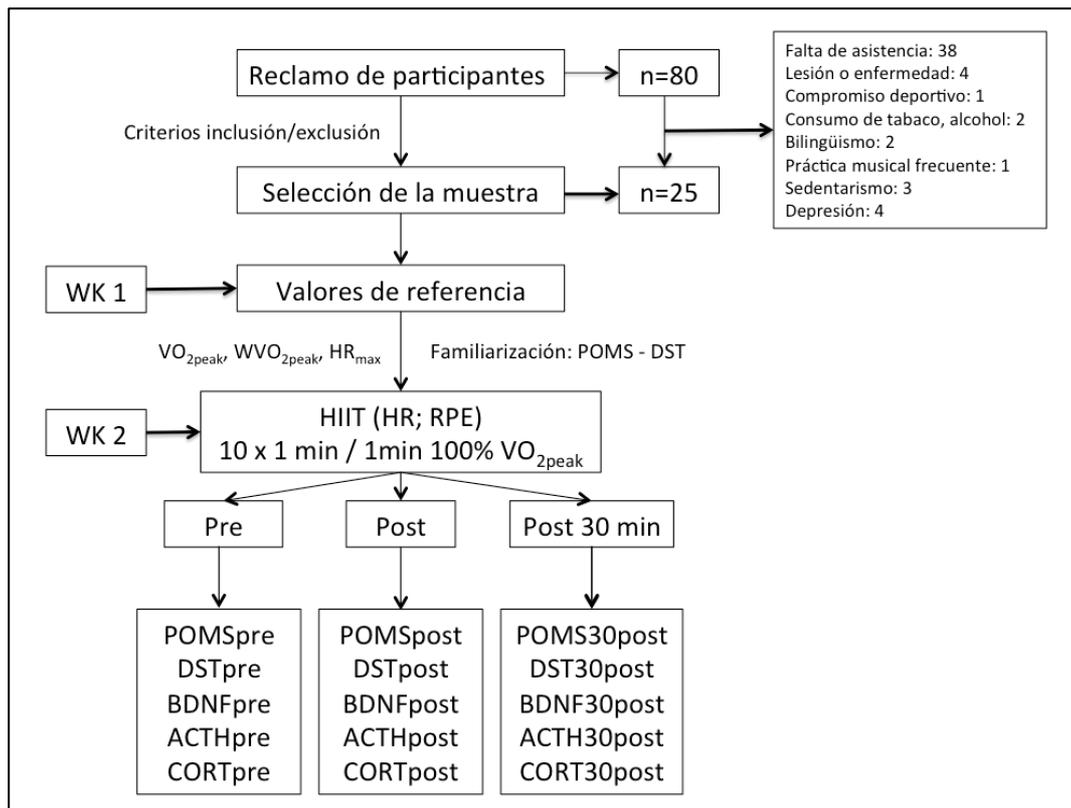


Figura 15. Esquema resumen del desarrollo del estudio.

5.5. Análisis estadístico de los datos.

Una vez obtenidos, los datos fueron organizados y tratados estadísticamente utilizando el software SPSS v.20. En todo caso, se expresan aquí como media \pm desviación estándar (sd). Además de aplicar los correspondientes análisis descriptivos básicos, incluyendo puntos de corte (percentil 50) en el caso de la variable de agrupación de interés (nivel de respuesta de BDNF al esfuerzo intenso), se desarrollaron las pruebas de Kolmogorov-Sminorv y Shapiro-Wilk para contrastar la normalidad en la distribución de los diferentes conjuntos de datos (variables de estudio). Dado el resultado de estas pruebas se aplicó metodología no paramétrica, como las pruebas de Friedman y de los rangos con signo de Wilcoxon para el análisis intragrupo. En esta misma línea, y para el contraste de los dos grupos conformados según la variable de agrupación, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Además, y siempre que fue posible, se calculó el tamaño del efecto a través del estadístico r , aplicando, de forma correspondiente, los criterios propuestos por Cohen (1988). Así mismo, se llevaron a cabo análisis de correlación entre las distintas variables determinando, en cada caso, la Rho de Spearman. Para todas estas pruebas se estableció un intervalo de confianza del 95%, estimándose significativos los resultados que supusieron un valor de p igual o menor de 0.05.

RESULTADOS

6. RESULTADOS.

6.1. Características generales de la muestra.

Tras el proceso de selección de la muestra, ésta quedó conformada por un total de 25 sujetos. Tomando en consideración el diseño de la investigación, la respuesta de BDNF como variable dependiente principal así como los cálculos propuestos para el tamaño muestral, ya indicados en el apartado 5.2. de este documento, y que fueron realizados a partir de los resultados obtenidos por Gustaffson et al. (2009), era necesario un tamaño muestral superior a 20 sujetos para conseguir una potencia estadística mínima del 80%. Con la selección definitiva (n=25), y aplicando los resultados obtenidos en el presente estudio en relación con la variable principal (tamaños del efecto - r - entre 0.57 y 0.77; ver apartado 6.3.2.2.), la potencia estadística aquí alcanzada superó el 90% (Friedman, 1982).

Por otra parte, y en lo que se refiere a las características descriptivas de dicha muestra, éstas quedan resumidas en las Tablas 7 Y 8.

Tabla 7. Características físicas, hemodinámicas y cardiorrespiratorias de los sujetos participantes en el estudio (n=25). sd: desviación estándar; m: metros; kg: kilogramos; IMC: índice de masa corporal; m²: metro cuadrado (superficie); cm: centímetros; %: porcentaje; TA: tensión arterial; mm Hg: milímetros de mercurio; pul/min: pulsaciones por minuto; CVF: capacidad vital forzada; L: litros.

	Media	sd
Edad (años)	21.7	2.1
Talla (m)	1.77	0.06
Masa corporal (kg)	72.6	8.4
IMC (Kg/m²)	23.1	1.4
Perímetro cintura (cm)	77.9	5.6
Perímetro cadera (cm)	95.2	4.7
Índice cintura/cadera	0.82	0.04
Grasa corporal (%)	13.4	3.6
TA sistólica (mm Hg)	134.6	10.6
TA diastólica (mm Hg)	73.4	10.9
FC reposo (pul/min)	63.6	9.1
Capacidad vital forzada (CVF; L)	5.11	0.86

Tabla 8. Hábitos de práctica, ingesta calórica y características psicológicas de los sujetos (n=25). IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*; CFCA: Cuestionario sobre Frecuencia de Consumo de Alimentos; BDI: *Beck Depression Inventory*; h: horas; Kcal: kilocalorías; MET: equivalente metabólico; min: minutos; sem: semana.

	Media	sd	
Nivel de práctica de actividad física (IPAQ; total MET/min/sem)	Vigorosa	3635.2	1805.1
	Moderada	1470.5	618.3
	Ligera	1144.5	663.3
	Total	5877.6	1668.2
Actitud sedentaria (sedestación; h/día)	5.8	2.7	
Ingesta calórica diaria (CFCA; Kcal)	1862.5	470.3	
Sintomatología depresiva (BDI)	2.9	1.7	

6.2. Valores de referencia.

Los resultados derivados de la sesión en la que se obtuvieron los valores de referencia aparecen en la Tabla 9.

Tabla 9. Valores de referencia obtenidos en la prueba progresiva y máxima. mL: mililitros; kg: kilogramos; min: minuto; VT2: umbral ventilatorio 2; FC_{máx}: frecuencia cardiaca máxima; pul/min: pulsaciones por minuto; VO_{2peak}: pico de consumo de oxígeno; potVO_{2peak}: potencia desarrollada en el VO_{2peak}; W: vatios.

	Media	sd
Duración de la prueba (min)	13.6	1,8
VO_{2max} (mL/kg/min)	47.1	9.3
VT2 (mL/kg/min)	30.3	9.9
VT2 (% VO_{2max})	64.6	14.6
FC_{máx} (pul/min)	181.5	8.4
VO_{2peak} (mL/kg/min)	45.3	10.1
Potencia VO_{2peak} (potVO_{2peak}; W)	275.0	48.9

6.3. Intervención.

6.3.1. Ejercicio interválico de alta intensidad.

Tal y como se ha descrito en el apartado anterior, se aplicó un ejercicio de tipo interválico similar a los que componen el denominado HIIT. En este caso, y después de un periodo de 5 min de activación sobre el cicloergómetro en el que se pedaleó frente a una resistencia de 50 W, los sujetos realizaron 10 repeticiones de 1 min de duración pedaleando contra una resistencia que se ajustó a la correspondiente a sus respectivos VO_{2peak} (Tabla 9), manteniendo, en todo caso, una frecuencia de pedaleo entre 60 y 70 rpm. La recuperación entre repeticiones se estimó en un minuto, por lo que el ratio esfuerzo/recuperación de este ejercicio fue de 1:1. En la Tabla 10 así como en las Figuras 16 Y 17 se muestran datos sobre las respuestas fisiológicas y la percepciones subjetivas del esfuerzo provocadas por dicho ejercicio.

Tabla 10. Medias \pm sd de la FC_{max} , FC_{med} y percepción subjetiva del esfuerzo (RPE; escala de Borg 6-20) obtenidas en el ejercicio interválico de alta intensidad.

Repeticiones	FC_{max} (pul/min)	FC_{med} (pul/min)	RPE (Borg 6-20)
1	146.6 \pm 11.6	126.3 \pm 11.5	11.9 \pm 2.3
2	155.3 \pm 10.8	132.7 \pm 12.9	13.5 \pm 2.5
3	162.4 \pm 11.1	141.2 \pm 13.2	14.5 \pm 2.0
4	166.9 \pm 11.3	147.1 \pm 13.4	15.4 \pm 1.9
5	170.6 \pm 10.9	150.6 \pm 12.7	16.4 \pm 2.0
6	171.5 \pm 9.9	149.4 \pm 12.9	17.1 \pm 1.9
7	173.4 \pm 10.4	153.5 \pm 13.4	17.4 \pm 1.8
8	175.4 \pm 10.5	156.3 \pm 13.3	17.8 \pm 1.9
9	176.4 \pm 11.2	159.4 \pm 12.8	18.1 \pm 1.9
10	177.8 \pm 10.9	159.5 \pm 14.2	18.5 \pm 1.8

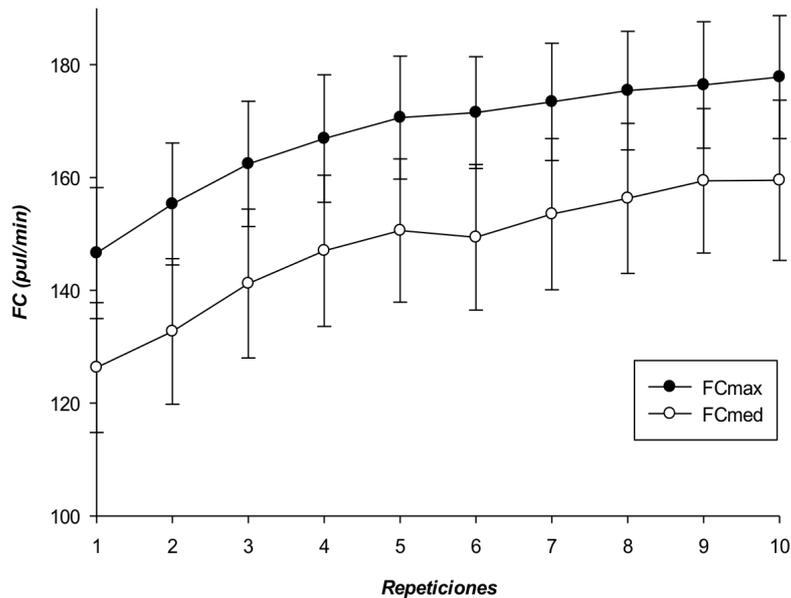


Figura 16. Evolución de la FC_{max} y la FC_{med} durante el ejercicio interválico de alta intensidad.

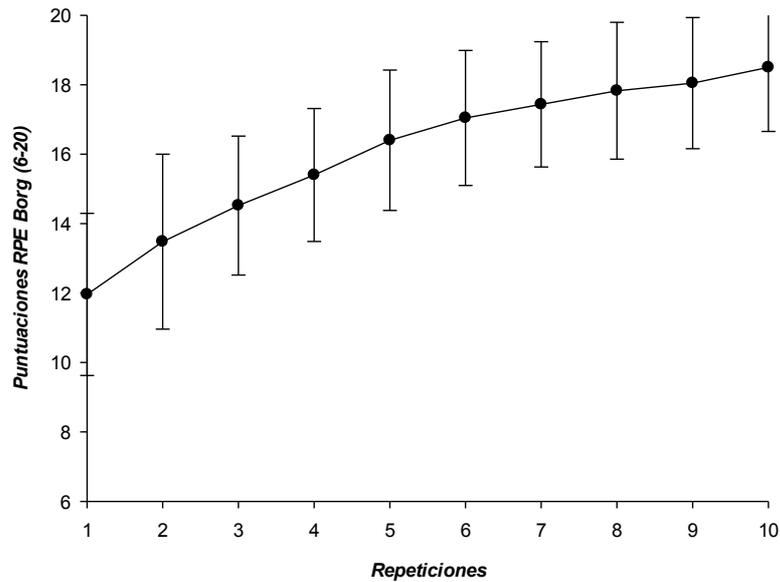


Figura 17. Evolución de la percepción subjetiva de esfuerzo según la escala de Borg (6-20) en el esfuerzo interválico de alta intensidad.

Al margen de lo anterior, y a fin de constatar la correcta adaptación cardiovascular a este ejercicio por parte de los sujetos, se registró la tensión arterial al inicio (justo antes de la primera repetición), después de la repetición nº 5 y al concluir el esfuerzo (justo al finalizar la repetición nº 10). Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Tensión arterial (sistólica y diastólica) registrada en los sujetos al inicio, durante el esfuerzo (al finalizar la repetición nº 5) y justo al acabar el mismo. Los datos se expresan como media \pm sd. mm Hg: milímetros de mercurio.

	Inicio	Repetición nº 5	Repetición nº 10
TA sistólica (mm Hg)	135.5 \pm 14.4	153.5 \pm 18.1	148.7 \pm 21.4
TA diastólica (mm Hg)	72.5 \pm 10.9	74.6 \pm 11.6	77.2 \pm 12.1

6.3.2. Valoración bioquímica.

6.3.2.1. Cambios en el volumen plasmático.

Una de las medidas planteadas bajo el concepto de control experimental fue el control de los cambios en el volumen plasmático (VP). Para su cálculo, fue necesario determinar, en cada uno de los puntos de análisis definidos en la intervención (pre, post y 30 min post) , los niveles de hematocrito (Hto, %), hemoglobina (Hb, g/dL) y el propio VP (Tabla 12).

Tabla 12. Cambios en el valor hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb) y volumen plasmático (VP) entre los tres puntos de análisis considerados en la intervención: antes de realizar el ejercicio (pre), justo al finalizarlo (post) y 30 min después (30 min post). Los datos se expresan como media \pm sd. ^avalor de *p* para la prueba T en el contraste pre vs. post; ^bvalor de *p* para la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon en el contraste pre vs. 30 min post.

	pre	post	30 min post
Hto (%)	42.5 \pm 3.7	42.9 \pm 4.3	41.6 \pm 4.5
Hb (g/dL)	13.1 \pm 2.1	13.3 \pm 1.9	13.1 \pm 1.5
VP (%)	57.5 \pm 3.7	54.4 \pm 15.9	53.2 \pm 17.9
Cambios % VP (sig.; <i>p</i>)		-3.1 \pm 16.7 (0.361) ^a	-4.3 \pm 17.8 (0.443) ^b

6.3.2.2. BDNF.

Las concentraciones plasmáticas de BDNF registradas en los sujetos antes, justo al final y 30 min después de haber finalizado el esfuerzo interválico de alta intensidad quedan reflejadas en la Tabla 13 así como en la Figura 18.

Tabla 13. Niveles plasmáticos de BDNF (pg/mL) registrados en los tres puntos de análisis considerados en la intervención: antes de realizar el ejercicio (BDNFpre), justo al finalizarlo (BDNFpost) y 30 min después (BDNF30post). Los contrastes (*p*) corresponden a la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon realizada tras la aplicación del test de Friedman ($p \leq 0.001$). Entre paréntesis se indica el tamaño del efecto (*r*).

	BDNFpre	BDNFpost	BDNF30post	pre vs. post	post vs. 30 min post	pre vs. 30 min post
Media	424.66	1271.07	437.04	<0.001	=0.001	=0.976
sd	91.05	342.93	101.32	(0.775)	(0.714)	(0.006)

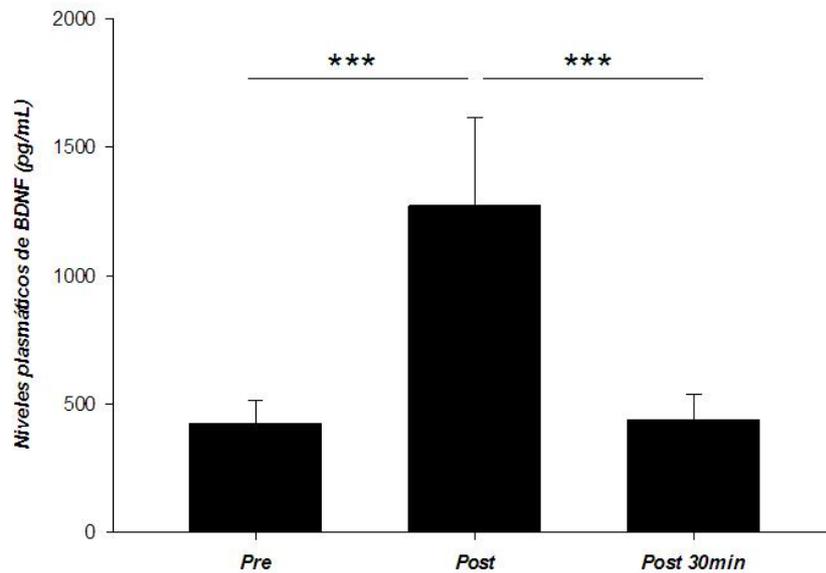


Figura 18. Niveles plasmáticos de BDNF registrados en los tres puntos de análisis considerados en la intervención. *** $p \leq 0.001$ según la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon realizada tras el contraste previo a través del test de Friedman.

6.3.2.3. Hormonas de estrés.

ACTH.

Las concentraciones plasmáticas de ACTH registradas en relación con la realización del ejercicio interválico de alta intensidad quedan reflejadas en la Tabla 14 y Figura 19.

Tabla 14. Niveles plasmáticos de ACTH (pg/mL) registrados en los tres puntos de análisis considerados en la intervención: antes de realizar el ejercicio (ACTHpre), justo al finalizarlo (ACTHpost) y 30 min después (ACTH30post). Los contrastes (*p*) corresponden a la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon realizada tras la aplicación del test de Friedman ($p \leq 0.001$). Entre paréntesis se indica el tamaño del efecto (*r*).

	ACTHPre	ACTHpost	ACTH30post	pre vs. post	post vs. 30 min post	pre vs. 30 min post
Media	46.82	140.71	78.79	<0.001	=0.001	=0.045
sd	47.48	107.26	64.47	(0.764)	(0.666)	(0.418)

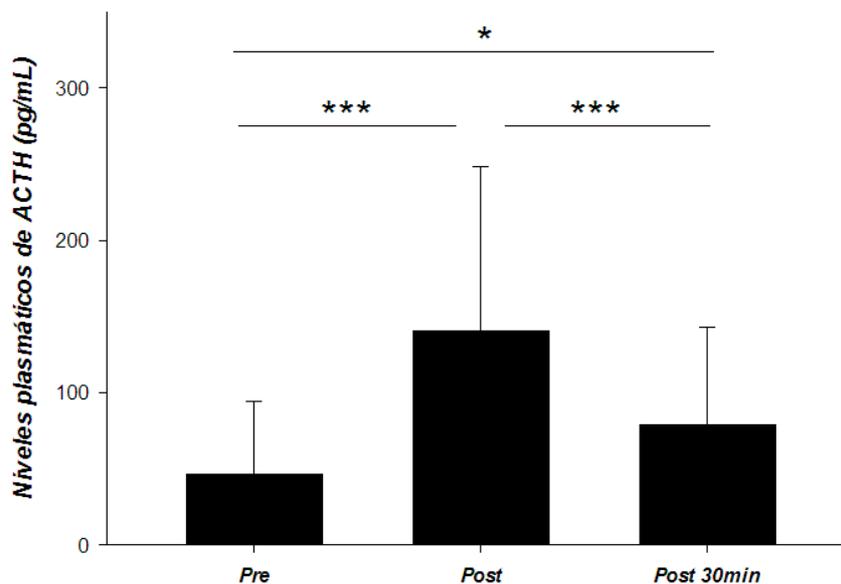


Figura 19. Niveles plasmáticos de ACTH obtenidos en los tres puntos de análisis considerados en la intervención. * $p < 0.05$ (0.045) y *** $p \leq 0.001$ según la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon realizada tras el contraste previo a través del test de Friedman.

Cortisol.

Vinculadas por fundamento fisiológico a las respuestas de ACTH definidas con anterioridad, se evaluaron los niveles de cortisol resultantes de la intervención (Tabla 15 y Figura 20).

Tabla 15. Niveles plasmáticos de cortisol (ng/mL) registrados en los tres puntos de análisis considerados en la intervención: antes de realizar el ejercicio (CORTpre), justo al finalizarlo (CORTpost) y 30 min después (CORT30post). Los contrastes (p) corresponden a la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon realizada tras la aplicación del test de Friedman ($p \leq 0.001$). Entre paréntesis se indica el tamaño del efecto (r).

	CORTpre	CORTpost	CORT30post	p pre vs. post	p post vs. 30 min post	p pre vs. 30 min post
Media	132.33	181.41	234.45	<0.001	=0.042	<0.001
sd	35.88	107.26	109.63	(0.716)	(0.425)	(0.828)

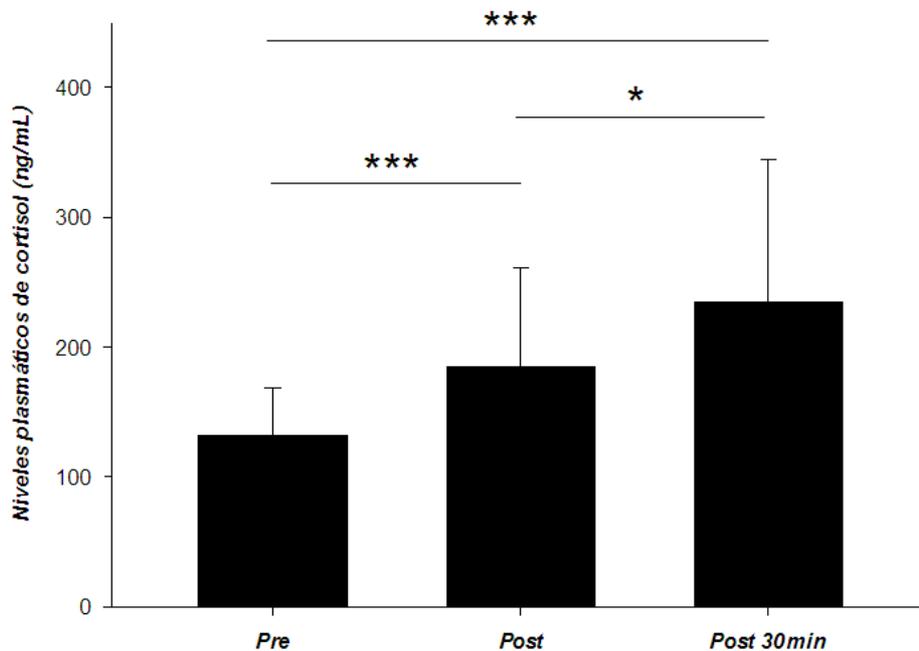


Figura 20. Niveles plasmáticos de cortisol registrados en los tres puntos de análisis considerados en la intervención. * $p < 0.05$ (0.045) y *** $p \leq 0.001$ según la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon realizada tras el contraste previo a través del test de Friedman.

6.3.4. Estado de ánimo.

Los resultados relativos al cuestionario POMS se muestran en la Tabla 16, tanto de forma parcial, es decir, atendiendo a cada una de las 6 dimensiones, como al resultado total (iPOMS).

Tabla 16. Puntuaciones parciales y totales registradas en el cuestionario POMS en los tres puntos de análisis de la intervención. Los contrastes (p en tabla) corresponden a la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon realizada tras la aplicación del test de Friedman ($p=0.019$ para T-A; $p=0.002$ para DEP; $p=0.629$ para C-H; $p=0.084$ para VIG; $p<0.001$ para FAG; $p=0.166$ para CFS y $p=0.006$ para iPOMS). Entre paréntesis se indica el tamaño del efecto (r).

	pre	post	30 min post	p pre vs. post	p post vs. 30 min post	p pre vs. 30 min post
T-A	8.24±5.33	7.83±4.89	6.04±5.30	0.824 (0.044)	0.031 (0.433)	0.036 (0.420)
DEP	4.42±9.96	5.87±10.96	3.36±8.94	0.269 (0.221)	0.006 (0.549)	0.015 (0.485)
C-H	5.04±4.67	4.78±4.29	4.12±4.01	0.420 (0.161)	0.598 (0.105)	0.242 (0.234)
VIG	14.16±6.37	11.91±5.23	12.84±6.37	0.139 (0.296)	0.093 (0.336)	0.785 (0.054)
FAG	4.76±5.25	11.83±6.19	6.16±5.94	<0.001 (0.752)	<0.001 (0.744)	0.120 (0.311)
CFS	5.52±4.78	7.39±5.50	5.08±5.13	0.030 (0.528)	0.021 (0.463)	0.419 (0.162)
iPOMS	3.77±2.99	2.42±2.21	3.59±1.91	0.002 (0.611)	0.009 (0.525)	0.693 (0.079)

6.3.5. Memoria de trabajo.

La memoria de trabajo se evaluó a través del rendimiento en la prueba DST. En este sentido, fueron tres los resultados o variables a considerar: orden directo (DST-D; con un máximo de 9 puntos), orden inverso (DST-I, con un máximo de 8 puntos), la puntuación total, es decir la suma de los resultados anteriores (máximo 17 puntos). Dichos resultados quedan plasmados en la Tabla 17 y la Figura 21.

Tabla 17. Resultados parciales y totales de la prueba DST en los tres puntos de análisis de la intervención (media±sd). DST-D=orden directo; DST-I=orden inverso; DST-T: puntuación total. Los contrastes (*p* en tabla) corresponden a la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon realizada tras la aplicación del test de Friedman (*p*=0.079 para DST-D; *p*=0.108 para DST-I; *p*=0.022 para DST-T). Entre paréntesis se indica el tamaño del efecto (*r*).

	pre	post	30 min post	<i>p</i> pre vs. post	<i>p</i> post vs. 30 min post	<i>p</i> pre vs. 30 min post
DST-D	6.04±1.06	6.48±1.31	6.24±2.24	0.234 (0.238)	0.430 (0.158)	0.114 (0.316)
DST-I	4.56±0.92	5.22±1.26	4.80±1.73	0.050 (0.392)	0.695 (0.078)	0.264 (0.223)
DST-T	10.60±1.35	11.70±1.89	11.04±3.76	0.011 (0.511)	0.628 (0.097)	0.042 (0.407)

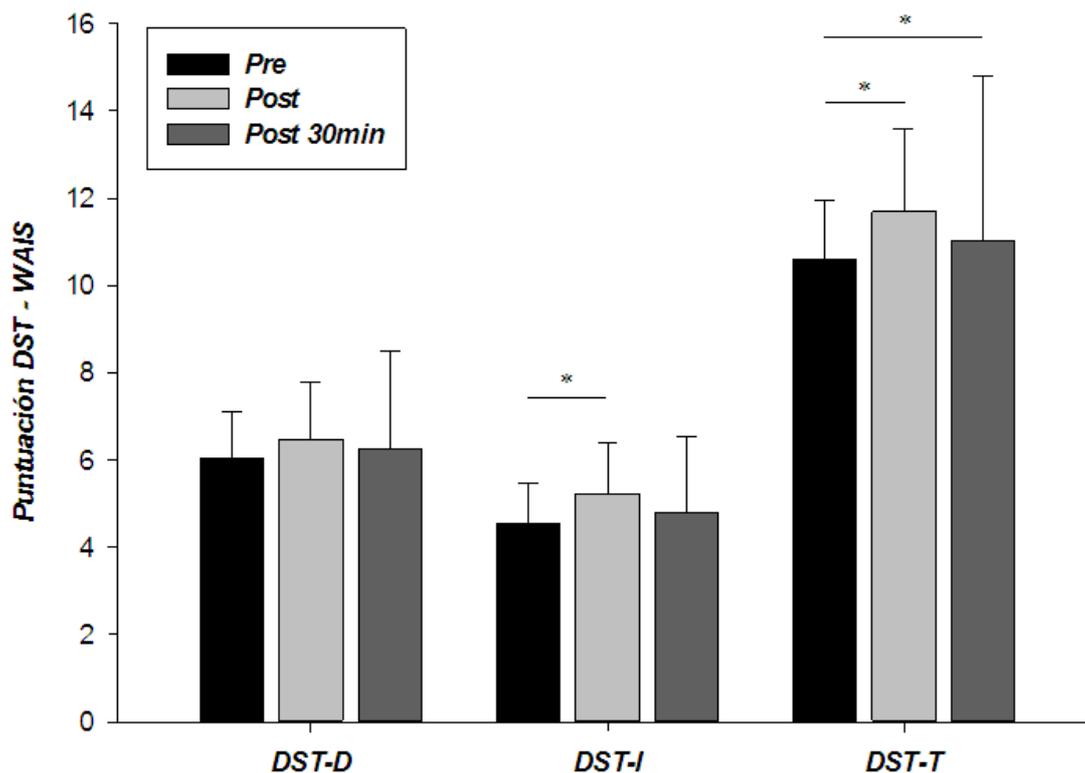


Figura 21. Puntuaciones obtenidas en la prueba DST aplicada en el tres puntos de análisis considerados en la intervención. DST-D: orden directo; DST-I: orden inverso; DST-T: total. **p*≤0.05 según la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon realizada tras la aplicación del test de Friedman.

6.3.6. Relaciones entre variables.

El análisis de correlación se desarrolló sobre las principales variables del estudio, realizándolo, en primera instancia, dentro del mismo punto de análisis de la intervención para, a continuación, determinar el grado de relación entre variables considerando los tres puntos de análisis definidos en dicha intervención. En cualquier caso, se muestran los resultados de mayor relevancia para dar respuesta a la problemática planteada correspondiendo, a la vez, con lo estipulado en los objetivos del estudio. Dada la distribución de todas las variables objeto de análisis, se determinó el estadístico *Rho* de Spearman.

6.3.6.1. Relaciones entre variables antes del ejercicio.

En la Figura 22 se puede observar la relación entre los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol.

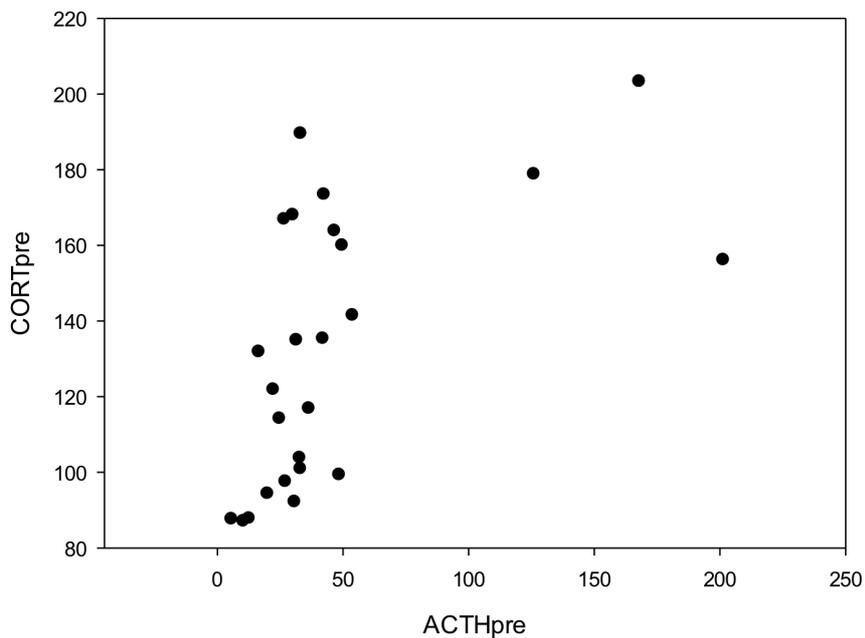


Figura 22. Correlación entre los niveles plasmáticos de ACTH (pg/mL) y cortisol (ng/mL) justo antes de realizar el esfuerzo intenso (ACTHpre y CORTpre, respectivamente). *Rho*: 0.649, $p < 0.001$.

En la Tabla 18 se recogen las correlaciones de mayor relevancia estadística entre diferentes dimensiones del POMS.

Tabla 18. Principales correlaciones entre las dimensiones del POMS antes de realizar el esfuerzo. DEP: depresión; FAG: fatiga; C-H: cólera – hostilidad; VIG: vigor; iPOMS: puntuación total del POMS.

	DEP			FAG		C-H	VIG
	FAG	CFS	iPOMS	CFS	iPOMS	iPOMS	iPOMS
Rho Spearman	0.514	0.692	-0.602	0.502	-0.706	-0.797	0.654
Sig. (95% IC)	0.009	<0.001	<0.001	0.007	<0.001	<0.001	<0.001

En la Figura 23 se representan las correlaciones halladas entre la dimensión VIG del POMS y los niveles plasmáticos de las dos hormonas de estrés aquí analizadas.

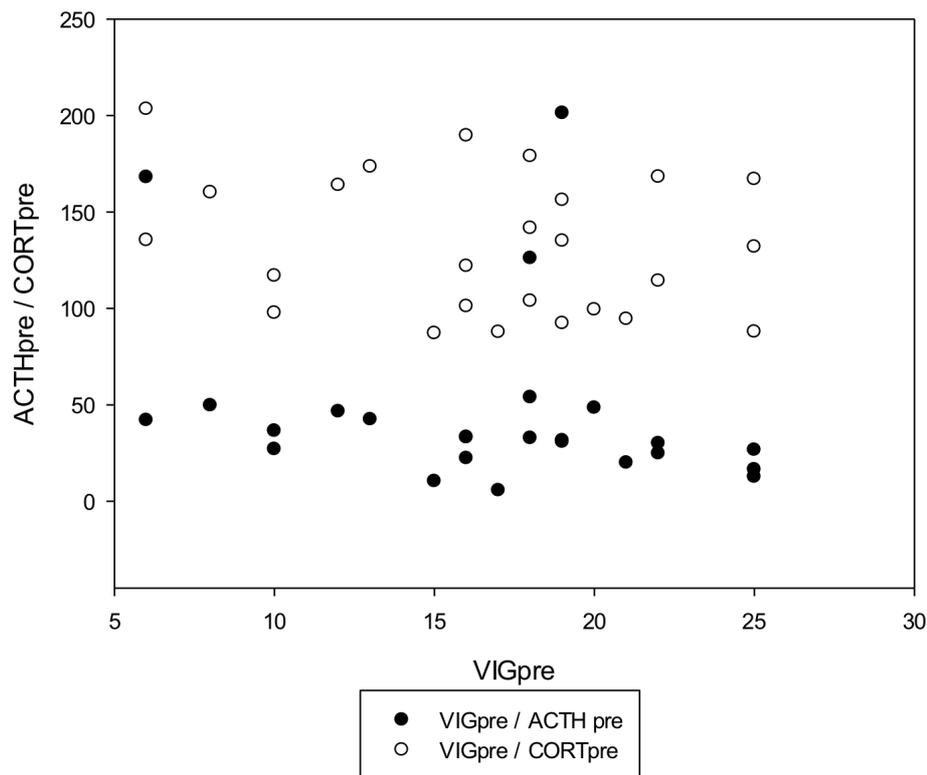


Figura 23. Correlaciones entre los resultados de la dimensión vigor del POMS y los niveles plasmáticos de ACTH (pg/mL) y cortisol (ng/mL) antes de realizar el esfuerzo intenso (VIGpre, ACTHpre y CORTpre, respectivamente). *Rho* VIGpre y ACTHpre: -0.436, $p=0.030$; *rho* VIGpre y CORTpre: -0.481, $p=0.015$.

Por último, la Figura 24 muestra el resultado del análisis de correlación entre los distintos resultados de la prueba DST (DST-D, DST-I y DST-T) antes de realizar el esfuerzo interválico de alta intensidad.

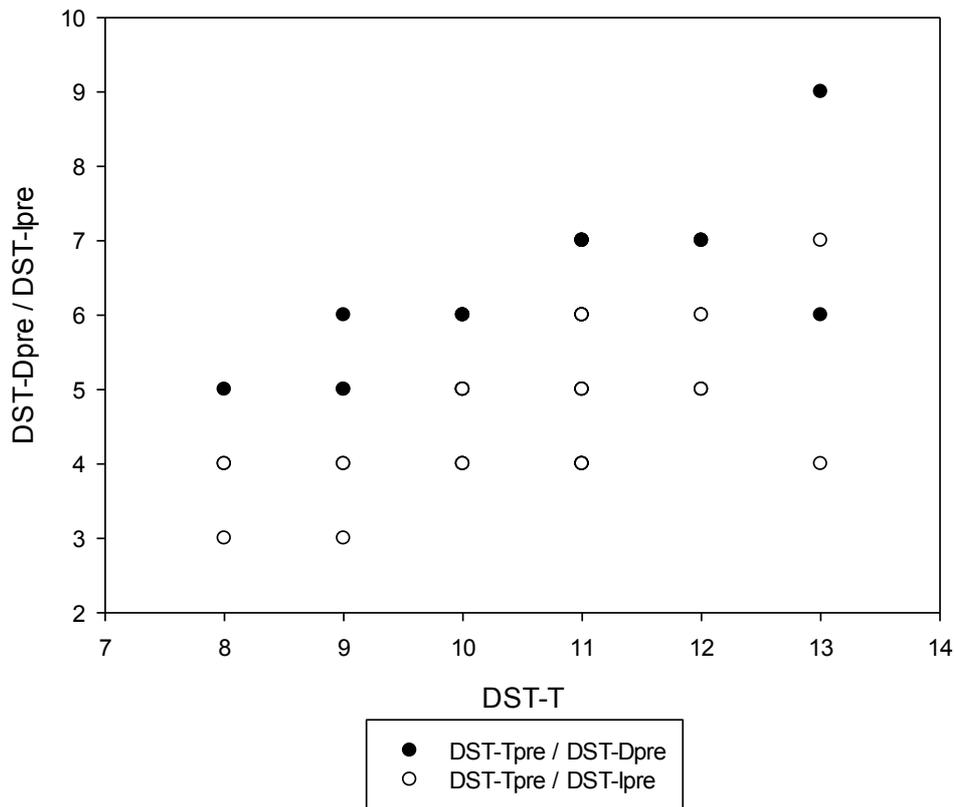


Figura 24. Correlaciones entre los resultados parciales y totales de la prueba DST registrados antes de realizar el esfuerzo interválico de alta intensidad. ρ DST-Dpre y DST-Tpre: 0.732, $p \leq 0.001$; ρ DST-Ipre y DST-Tpre: 0.589, $p = 0.002$.

6.3.6.2. Relaciones entre variables al finalizar el ejercicio.

En la Figura 25 se puede observar la relación entre los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol en este punto de la intervención.

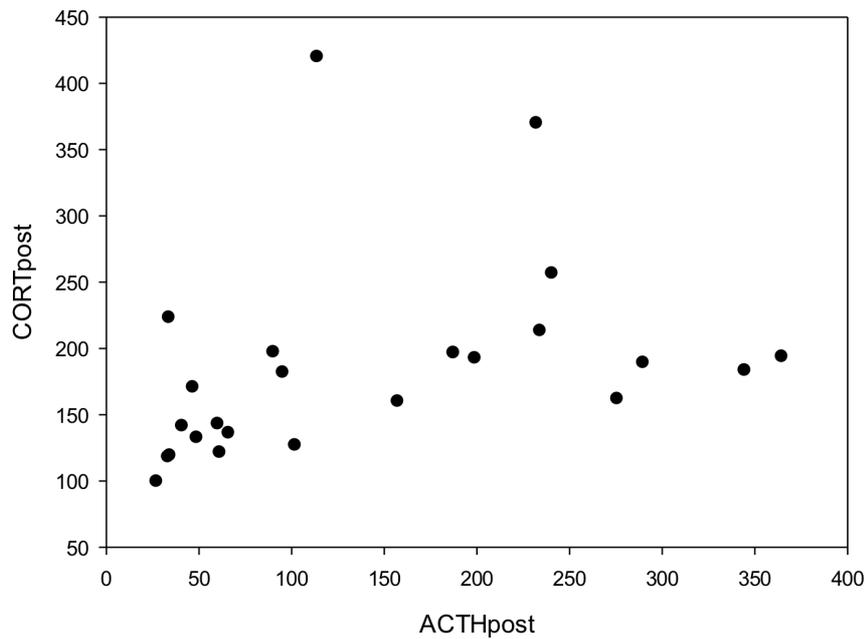


Figura 25. Correlación entre los niveles plasmáticos de ACTH (pg/mL) y cortisol (ng/mL) registrados justo al finalizar el ejercicio interválico de alta intensidad. $Rho: 0.577, p=0.003$.

La Tabla 19 recoge las correlaciones de mayor relevancia estadística entre diferentes dimensiones del POMS.

Tabla 19. Principales correlaciones entre las dimensiones del POMS justo al finalizar el esfuerzo. IC: intervalo de confianza.

		<i>Rho Spearman</i>	<i>Sig. (95% IC)</i>
DEP	FAG	0.609	0.002
	CFS	0.675	<0.001
	T-A	0.506	0.014
	iPOMS	-0.613	0.002
FAG	CFS	0.643	0.001
	iPOMS	-0.778	<0.001
C-H	T-A	0.488	0.018
CFS	VIG	-0.445	0.033
	iPOMS	-0.793	<0.001
VIG	iPOMS	0.753	<0.001

En las Figuras 26, 27 y 28 se representan las correlaciones halladas entre la dimensión FAG del POMS y los niveles plasmáticos de las dos hormonas de estrés aquí analizadas.

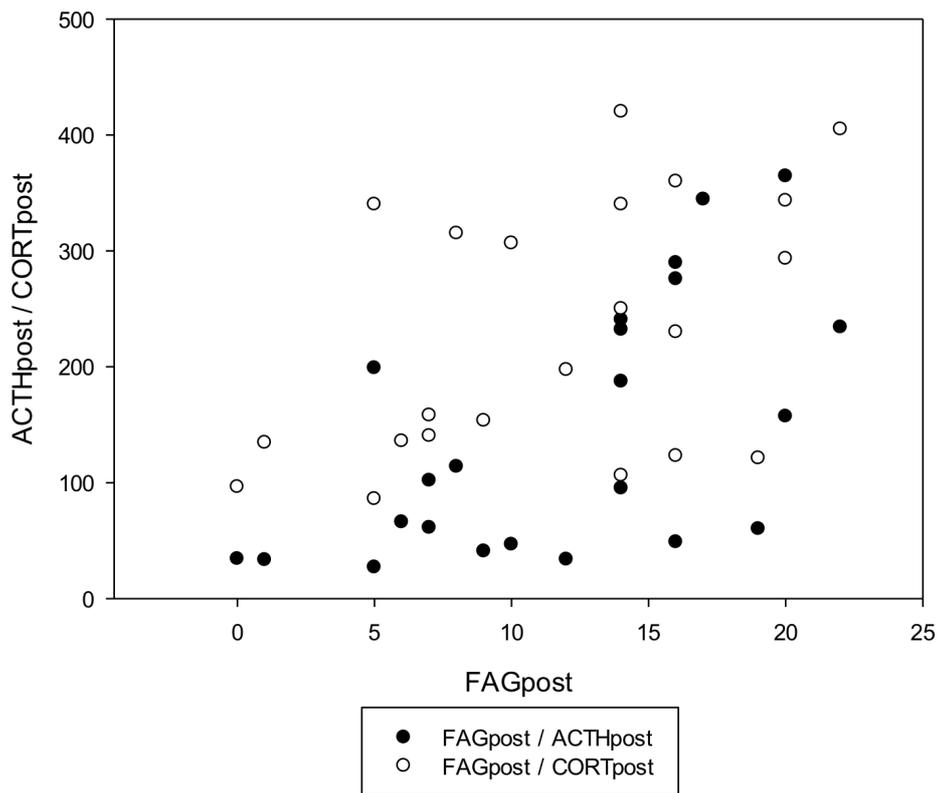


Figura 26. Correlaciones entre la dimensión FAG del POMS y los niveles de ACTH (pg/mL) y cortisol (ng/mL) registrados justo al final del esfuerzo de alta intensidad. Rho FAGpost y ACTHpodst: 0.620, $p=0.002$; rho FAGpost y CORTpost: 0.447, $p=0.032$.

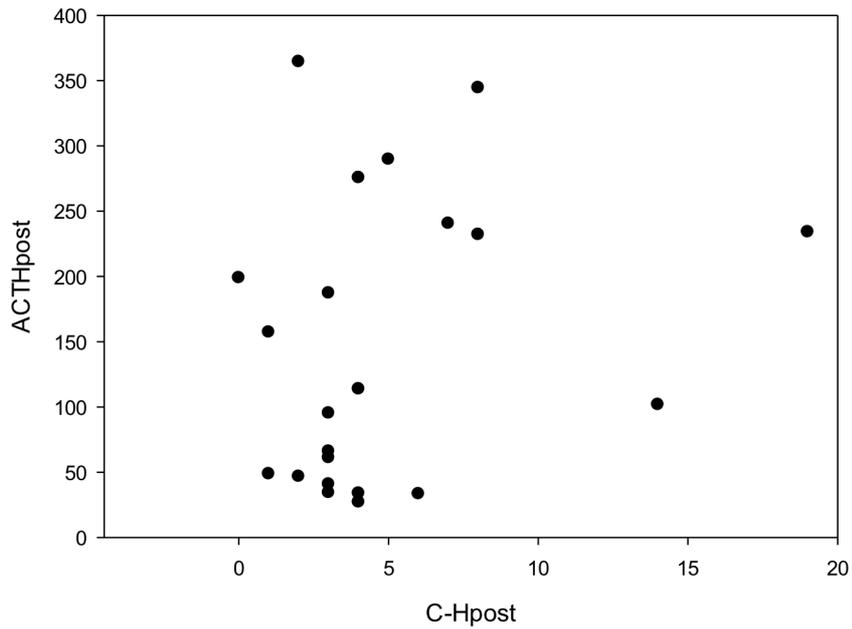


Figura 27. Correlación entre la dimensión C-H del POMS y los niveles de ACTH (pg/mL) registrados justo al final del esfuerzo de alta intensidad. $Rho: 0.438, p=0.037$.

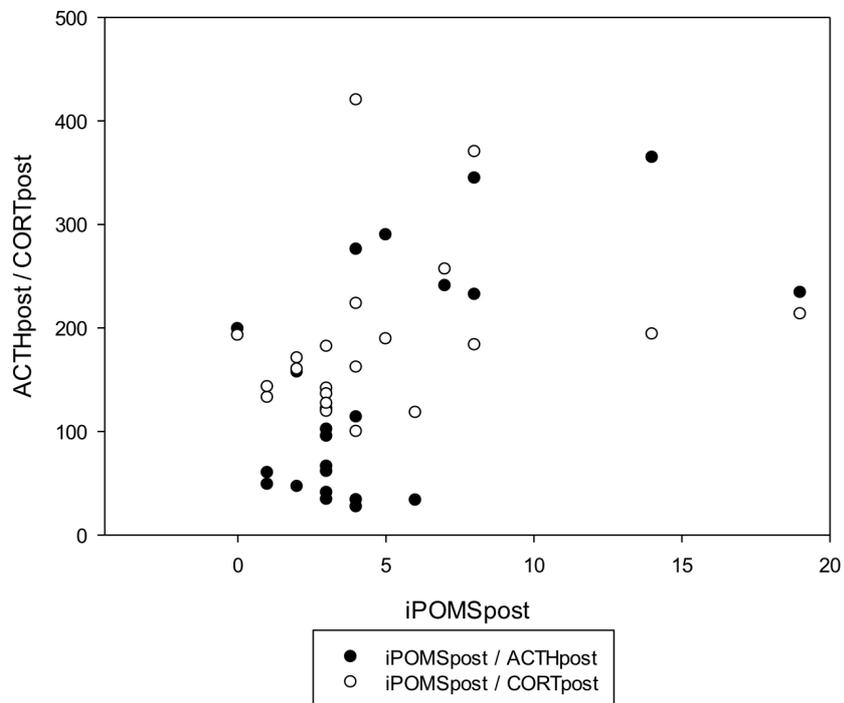


Figura 28. Correlaciones entre la puntuación total del POMS y los niveles de ACTH (pg/mL) y cortisol (ng/mL) registrados justo al final del esfuerzo de alta intensidad. Rho iPOMSpst y ACTHpost: $-0.482, p=0.020$; rho iPOMSpst y CORTpost: $-0.467, p=0.025$.

Por último, la Figura 29 muestra el resultado del análisis de correlación entre los distintos resultados de la prueba DST (DST-D, DST-I y DST-T) justo al finalizar el esfuerzo interválico de alta intensidad.

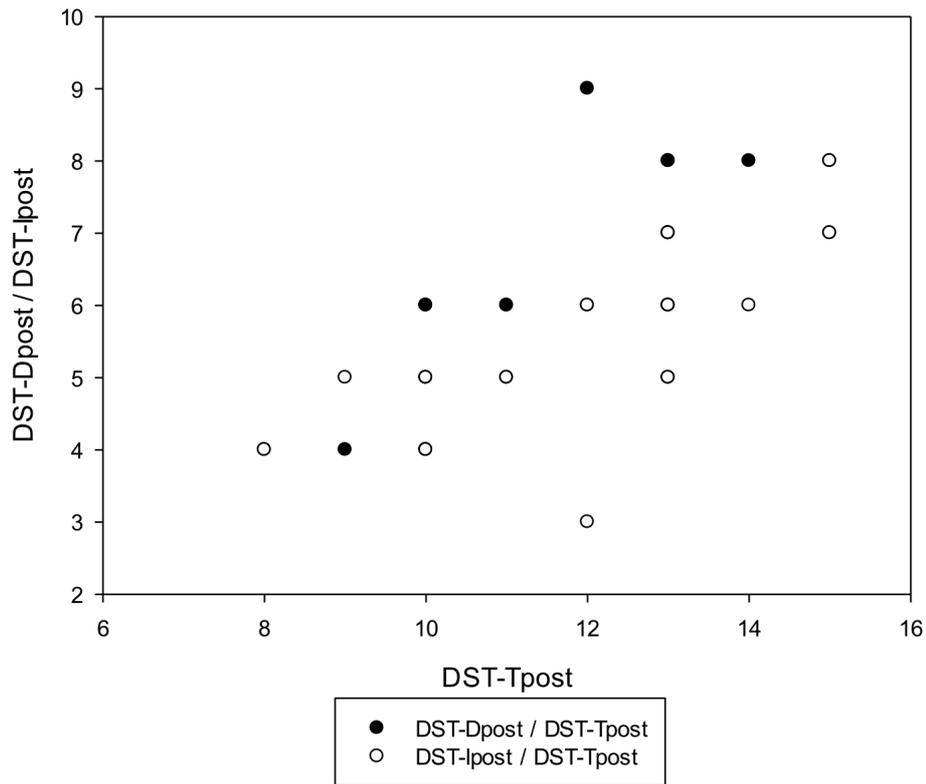


Figura 29. Correlaciones entre los resultados parciales y totales de la prueba DST registrados justo al finalizar el esfuerzo interválico de alta intensidad. ρ DST-Dpost y DST-Tpost: 0.823, $p \leq 0.001$; ρ DST-Ipost y DST-Tpost: 0.754, $p \leq 0.001$.

6.3.6.3. Relaciones entre variables 30 min después del ejercicio.

En la Figura 30 se muestra el análisis de correlación así como el nivel de vinculación entre los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol.

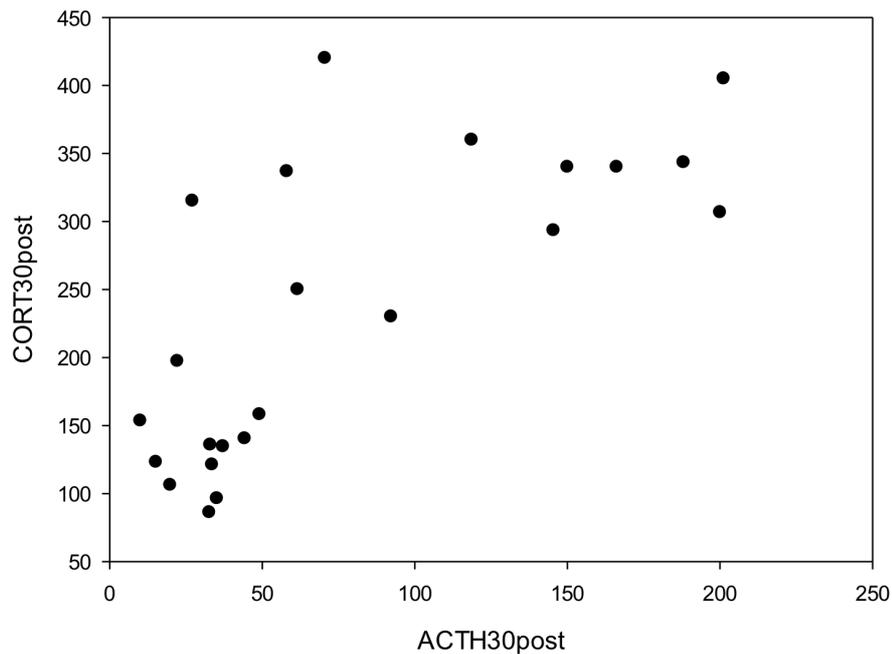


Figura 30. Correlación entre los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol 30 min después de la finalización del ejercicio (ACTH30post y CORT30post). $Rho: 0.731, p \leq 0.001$.

Por otro lado, en la Tabla 20 se muestran las correlaciones que, mostrando significación estadística (Rho de Spearman) se han hallado entre las diferentes dimensiones del POMS 30 min después de la finalización del ejercicio.

Tabla 20. Principales correlaciones entre las dimensiones del POMS 30 min después de finalizar el esfuerzo. IC: intervalo de confianza.

		<i>Rho Spearman</i>	<i>Sig. (95% IC)</i>
DEP	FAG	0.438	0.028
	CFS	0.529	0.007
	T-A	0.522	0.007
FAG	C-H	0.544	0.005
	CFS	0.515	0.008
	iPOMS	-0.547	0.007
C-H	T-A	0.611	0.001
VIG	T-A	0.457	0.002
	iPOMS	0.517	0.012

La Figura 31 muestra las correlaciones registradas entre la dimensión C-H del POMS y los niveles plasmáticos de cortisol (A) y BDNF (B) 30 min después de finalizar el esfuerzo de alta intensidad.

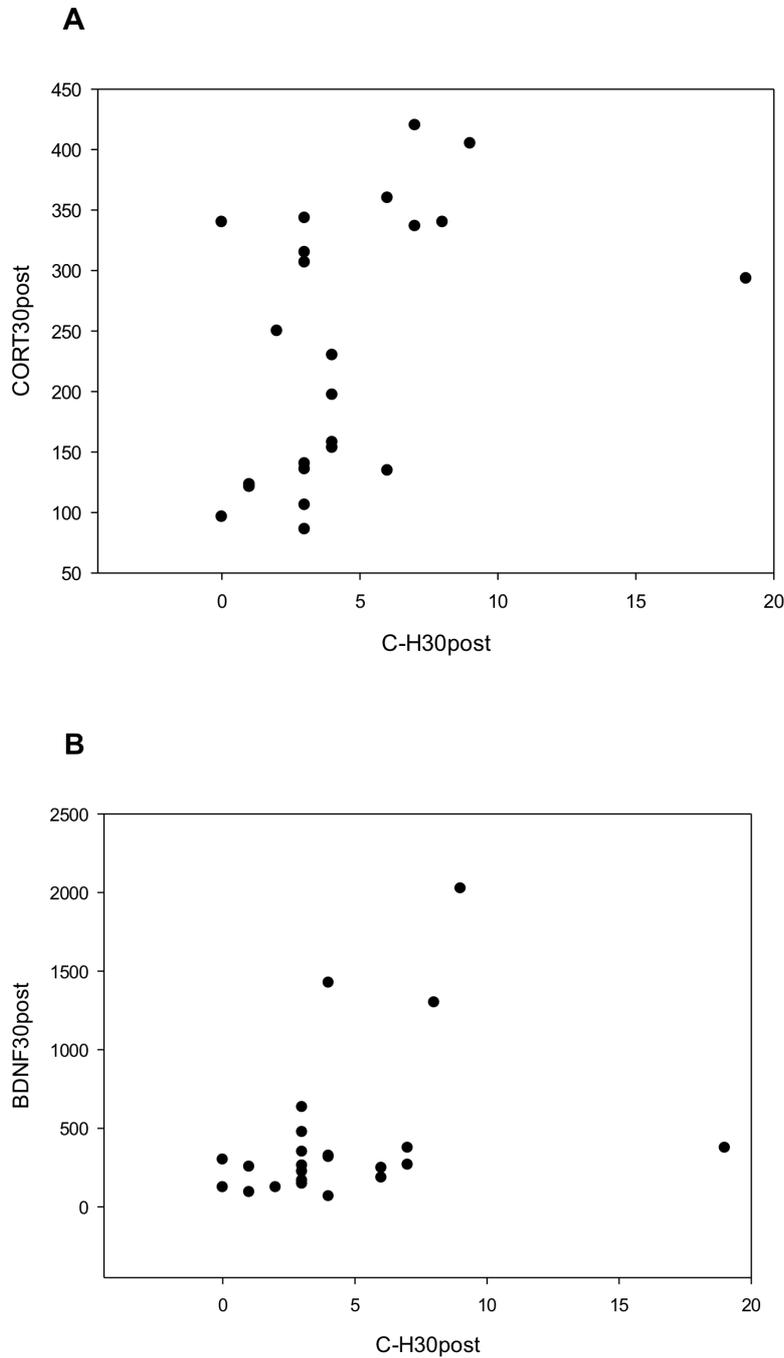


Figura 31. Correlaciones entre la dimensión C-H del POMS y los niveles de cortisol (ng/mL, gráfico A) y BDNF (pg/mL, gráfico B). ρ C-H30post y CORT30post: 0.504, $p=0.001$; ρ C-H30post y BDNF30post: 0.499, $p=0.015$.

En la Figura 32 queda representada la relación entre las distintas variables del DST a los 30 min de haber finalizado el esfuerzo.

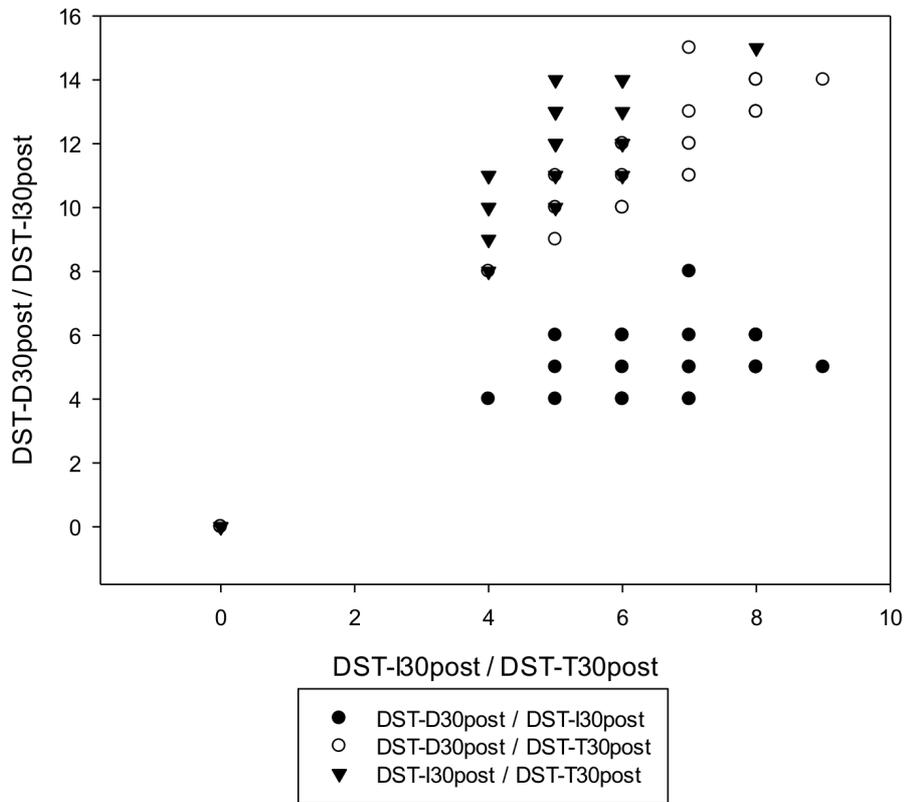


Figura 32. Correlaciones entre DST-D30post, DST-I30post y DST-T30post 30 min después de haber finalizado el esfuerzo. ρ DST-D30post y DST-I30post: 0.470, $p=0.018$; ρ DST-D30post y DST-T30post: 0.880, $p\leq 0.001$; ρ DST-I30post y DST-T30post: 0.799, $p\leq 0.001$.

En la Figura 33 se representan los resultados más relevantes en lo que a la relación entre el rendimiento en la prueba DST, es decir, capacidad de memoria de trabajo, y el estado de ánimo en este punto de análisis.

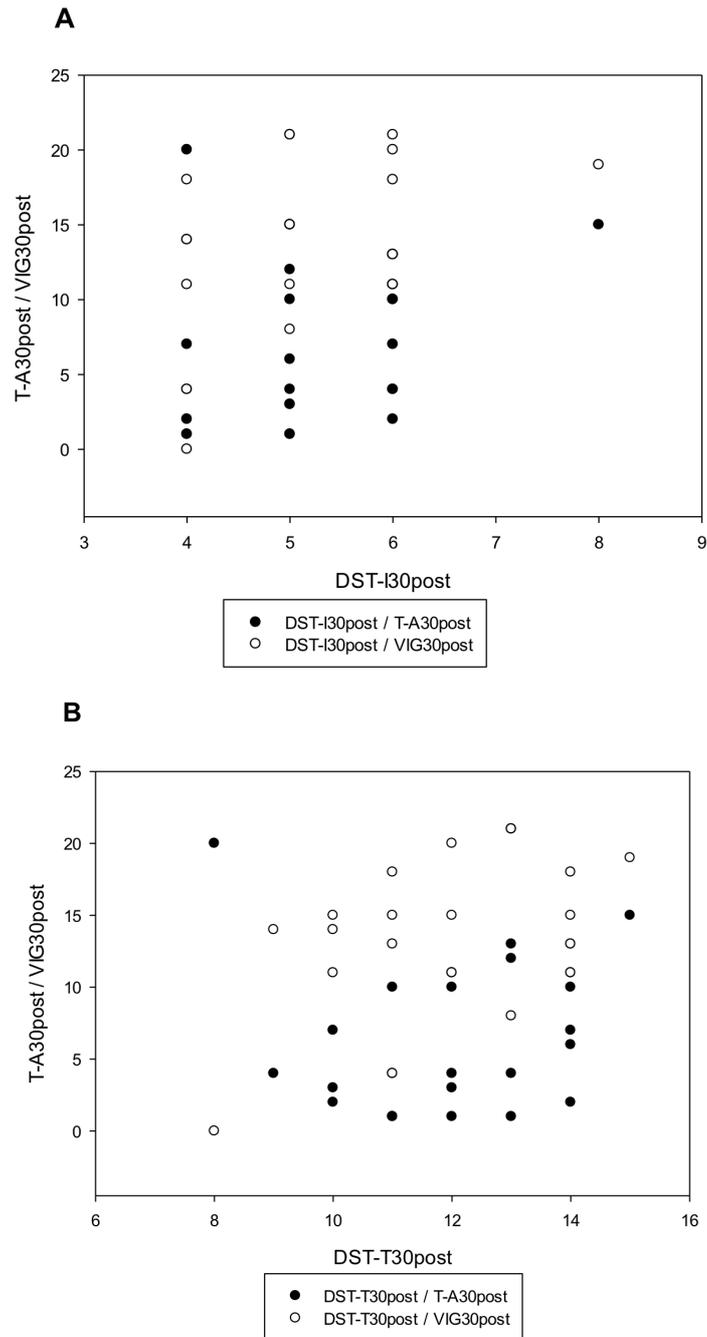


Figura 33. Correlaciones entre DST-I30post, T-A30post y VIG30post (A) y entre DST-T30post, T-A30post y VIG30post (B). ρ DST-I30post y T-A30post: 0.531, $p=0.006$; ρ DST-I30post y VIG30post: 0.439, $p=0.028$; ρ DST-T30post y T-A30post: 0.412, $p=0.041$; ρ DST-T30post y VIG30post: 0.459, $p=0.021$.

6.3.6.4. Relaciones entre variables a lo largo de la intervención.

La Figura 34 muestra las relaciones establecidas entre los niveles plasmáticos de BDNF registrados en los tres puntos de análisis considerados en la investigación.

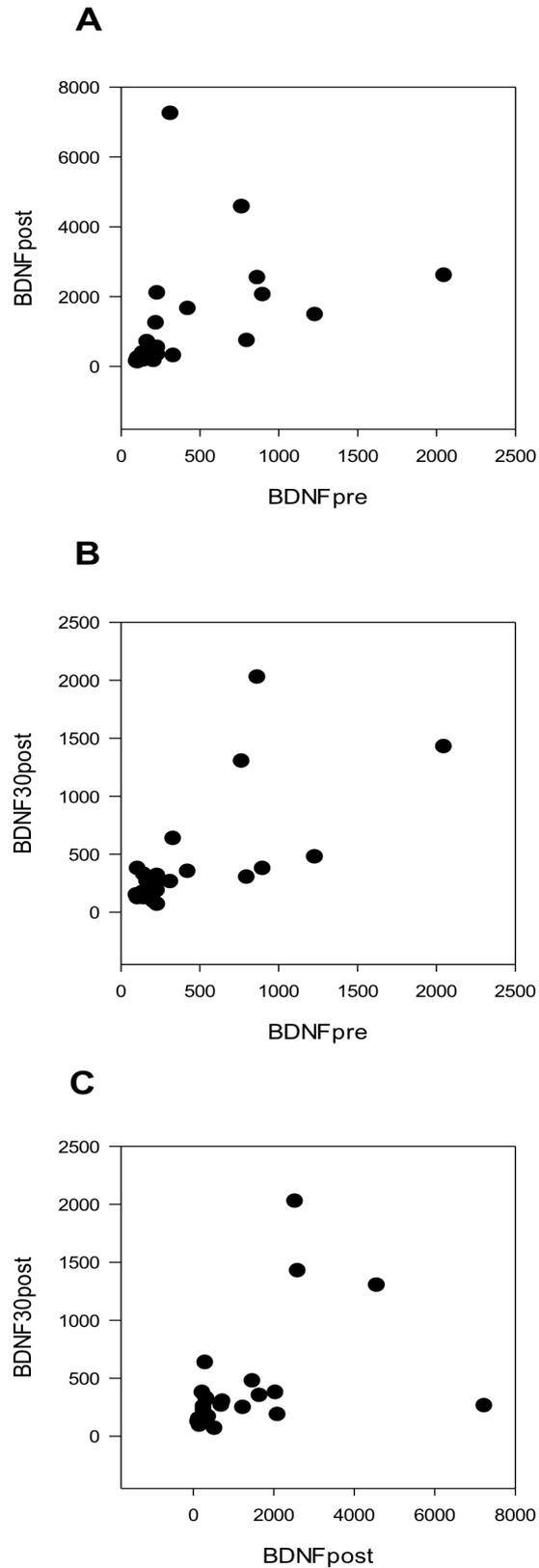


Figura 34. Correlaciones entre los niveles plasmáticos de BDNF (pg/mL) obtenidos antes (BDNFpre), justo al finalizar (BDNFpost) y 30 min después del esfuerzo interválico de alta intensidad (BDNF30post). ρ BDNFpre y BDNFpost: 0.768, $p \leq 0.001$; ρ BDNFpre y BDNF30post: 0.652, $p = 0.001$; ρ BDNFpost y BDNF30post: 0.567, $p = 0.005$.

Por otro lado, la Figura 35 muestra la correlación existente entre los niveles de BDNF justo al finalizar el esfuerzo y los de ACTH 30 min después.

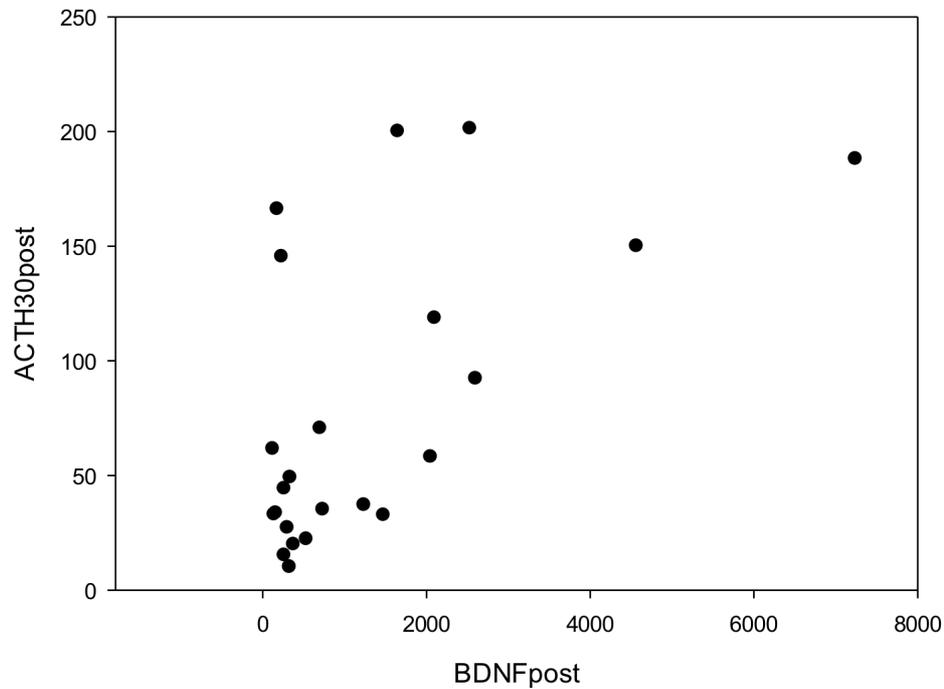


Figura 35. Correlaciones halladas entre los niveles plasmáticos de BDNF justo al finalizar el esfuerzo (BDNFpost) y los de ACTH 30 min después (ACTH30post). $Rho: 0.434, p=0.038$.

Asimismo, en la Figura 36 se resumen las diferentes correlaciones observadas entre los niveles de cortisol en los distintos puntos de análisis establecidos en la investigación.

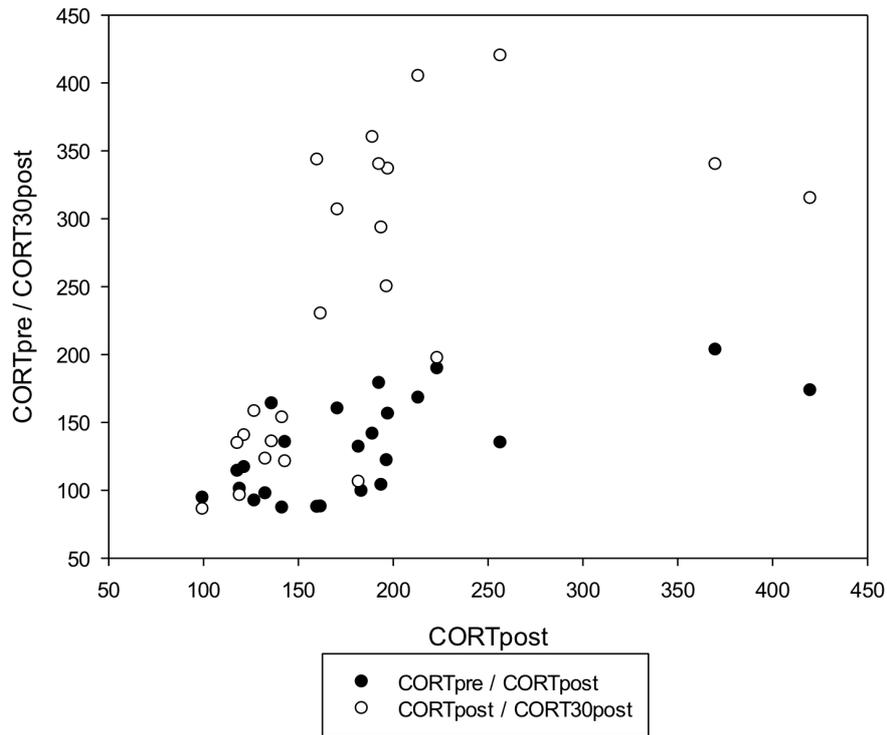


Figura 36. Correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de cortisol obtenidas antes (CORTpre), justo al finalizar (CORTpost) y 30 min después del ejercicio intenso (CORT30post). Rho CORTpre y CORTpost: 0.645, $p=0.001$; rho CORTpost y CORT30post: 0.737, $p<0.001$.

En la Figura 37 se resumen las correlaciones halladas entre ACTH y cortisol justo al final del ejercicio interválico de alta intensidad y 30 min tras su finalización.

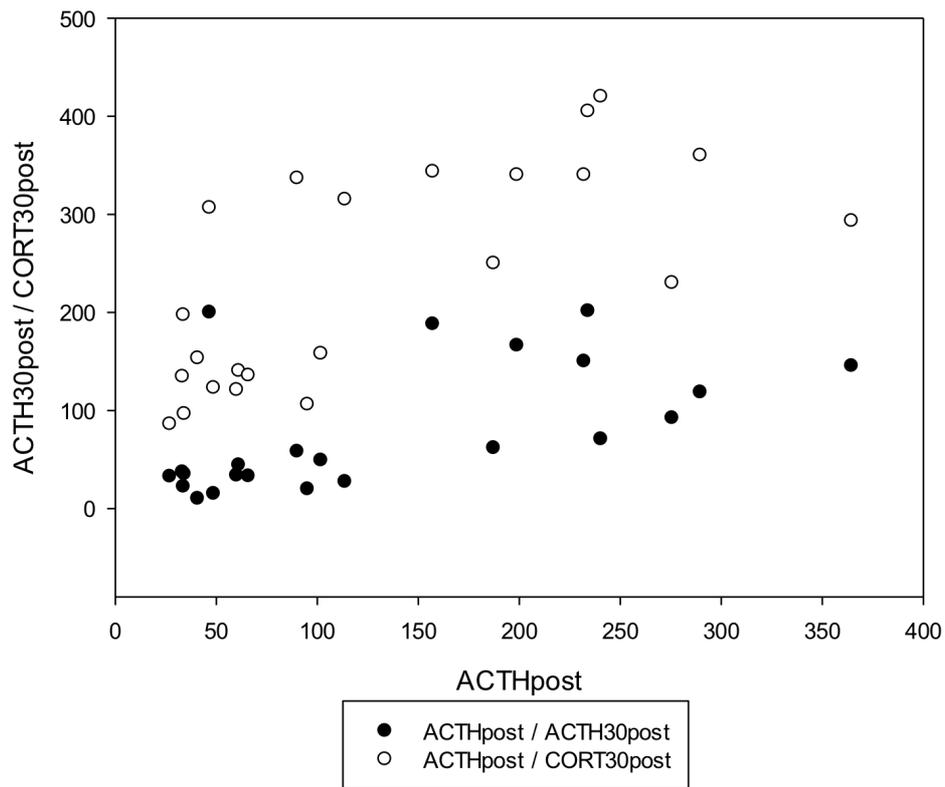


Figura 37. Correlaciones entre los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol obtenidos justo al finalizar (ACTHpost) y 30 min después (ACTH30post y CORT30post) del ejercicio intenso. Rho ACTHpost y ACTH30post: 0.625, $p=0.001$; rho ACTHpost y CORT30post: 0.724, $p\leq 0.001$.

Por otro lado, la Tabla 21 recoge todas las correlaciones significativas halladas tras el contraste de todas las dimensiones del POMS en los distintos puntos de análisis de la intervención.

Tabla 21. Correlaciones significativas (a partir de la *Rho* de Spearman) resultantes del contraste entre las dimensiones del POMS en todos los puntos de análisis de la intervención. DEP: depresión; FAG: fatiga; C-H: cólera – hostilidad; CFS: confusión; T-A: tensión – ansiedad; VIG: vigor; iPOMS: total POMS. * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$. Los asteriscos entre paréntesis son indicativos de una relación negativa o indirecta.

	DEP	FAG	C-H	CFS	T-A	VIG	iPOMS
pre	DEPpost***	DEPpost*	C-Hpost***	DEPpost*	FAGpost**	VIGpost**	VIGpost*
	T-Apost**	FAGpost*	T-Apost**	CFSpost**	CFSpost*	CFS30post(**)	iPOMSpost*
	DEP30post***	CFSpost*	C-H30post*	iPOMSpost(**)	T-Apost**		DEP30post(**)
		VIGpost(*)		DEP30post**	C-H30post*		CFS30post(***)
		iPOMSpost(*)		CFS30post***	T-A30post***		
		DEP30post***					
		FAG30post***					
		C-H30post**					
	CFS30post***						
post	DEP30post***	FAG30post***	C-H30post***	DEP30post*	DEP30post*	CFS30post(**)	CFS30post(*)
		iPOMS30post(**)		CFS30post**	C-H30post*	VIG30post**	VIG30post**
					T-A30post***		

La Figura 38 muestra la correlación establecida entre la puntuación registrada en la dimensión C-H del POMS justo al finalizar el esfuerzo intenso y los niveles de BDNF medidos 30 min después de dicho esfuerzo.

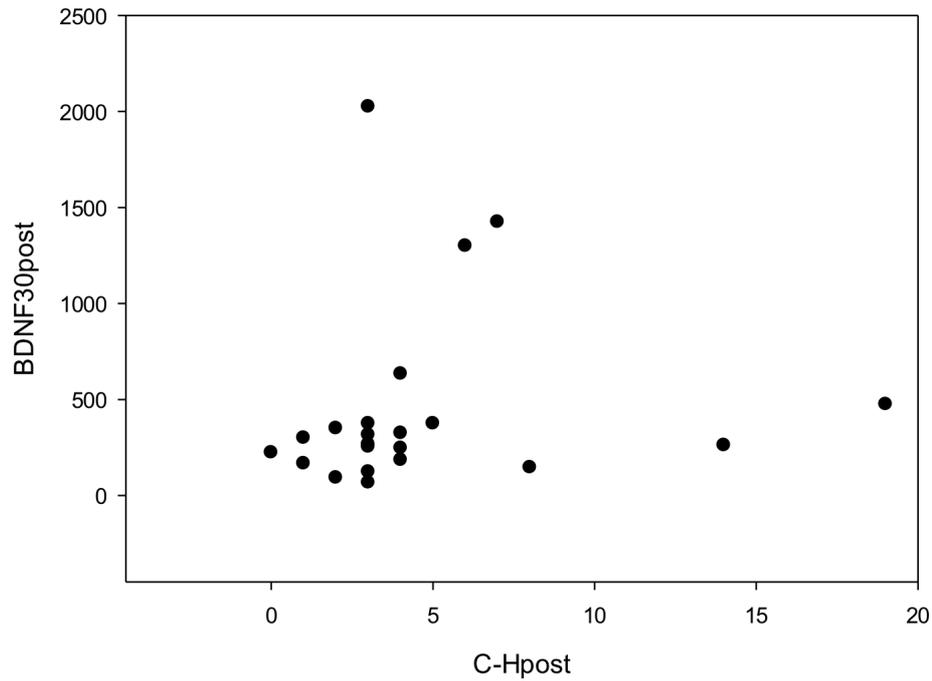


Figura 38. Correlación entre el resultado de la dimensión C-H del POMS obtenido justo después del esfuerzo y los niveles de BDNF encontrados 30 min después. $Rho: 0.497, p=0.019$.

La Figura 39 representa el grado de relación entre la dimensión C-H del POMS antes del esfuerzo y los niveles plasmáticos de ACTH (pg/mL, gráfico A) y cortisol (ng/mL, gráfico B) registrados justo al finalizar el esfuerzo así como 30 min después.

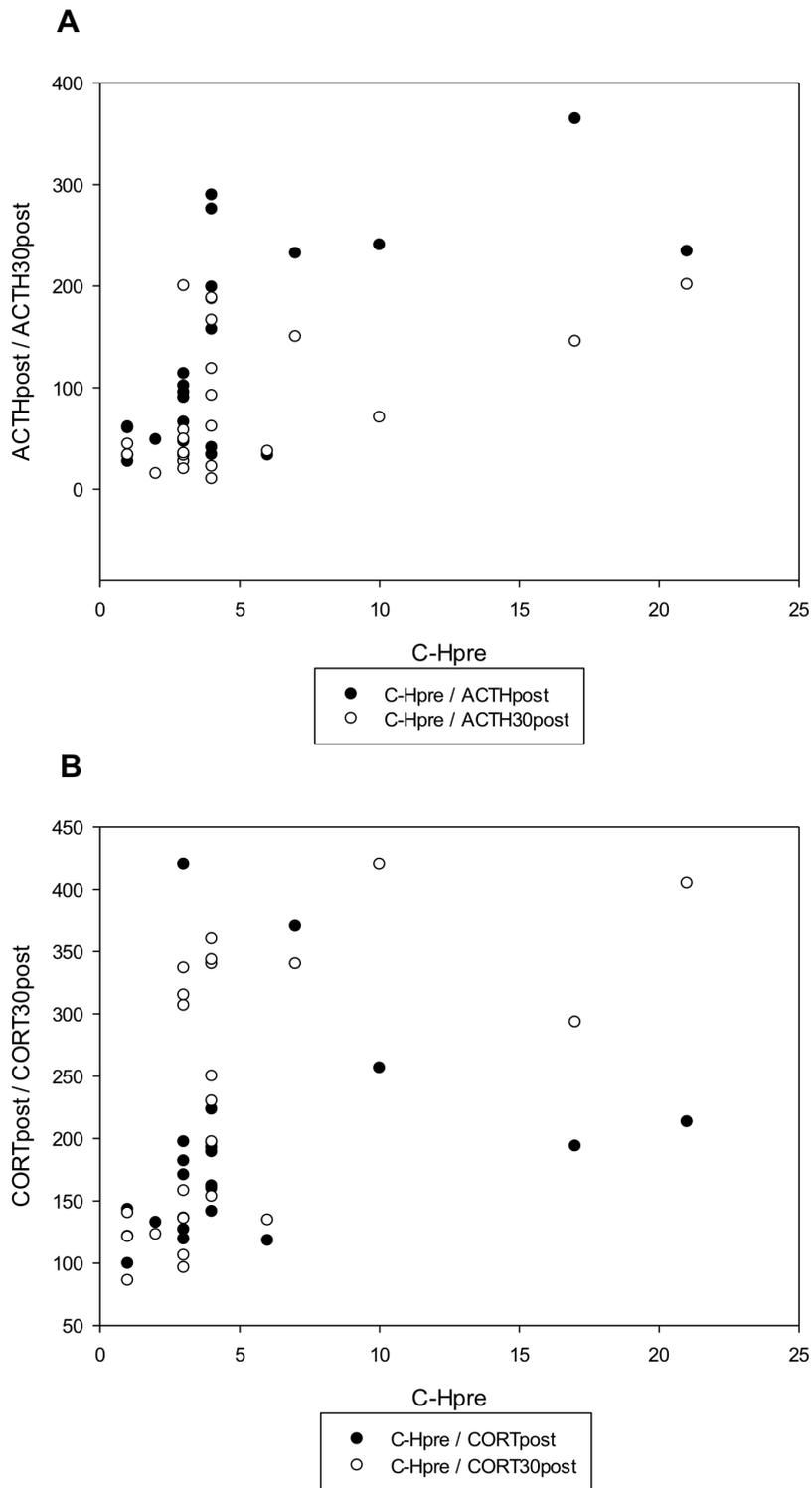


Figura 39. Correlaciones entre los resultados obtenidos en la dimensión C-H del POMS antes del esfuerzo y las concentraciones de ACTH (A) y cortisol (B) justo al finalizar y 30 min después del esfuerzo intenso. ρ C-Hpre y ACTHpost: 0.591, $p=0.002$; ρ C-Hpre y ACTH30post: 0.528, $p=0.010$; ρ C-Hpre y CORTpost: 0.531, $p=0.008$; ρ C-Hpre y CORT30post: 0.654, $p\leq 0.001$.

En esta línea, en la Figura 40 se puede observar la relación existente entre la dimensión FAG del POMS registradas justo al finalizar el esfuerzo y los niveles de cortisol 30 min después de dicha finalización.

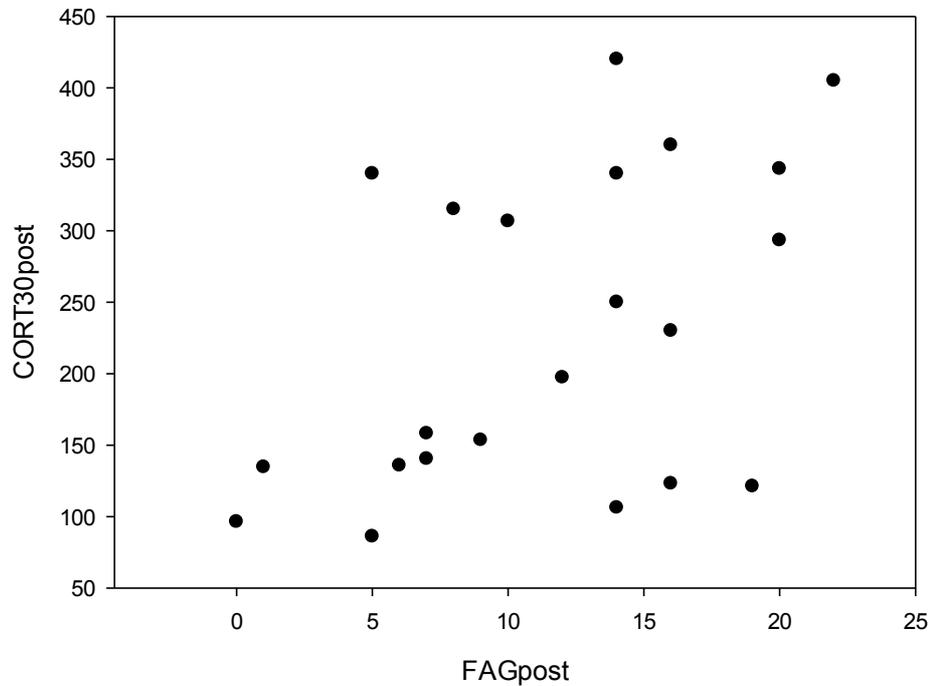


Figura 40. Correlación entre el resultado de la dimensión FAG del POMS obtenido justo después del esfuerzo y los niveles de cortisol encontrados 30 min después. $Rho: 0.447, p=0.037$.

Finalmente, se muestran las relaciones existentes entre la puntuación global del POMS observada justo al finalizar el esfuerzo y los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol determinados 30 min después (Figuras 41 y 42, respectivamente)

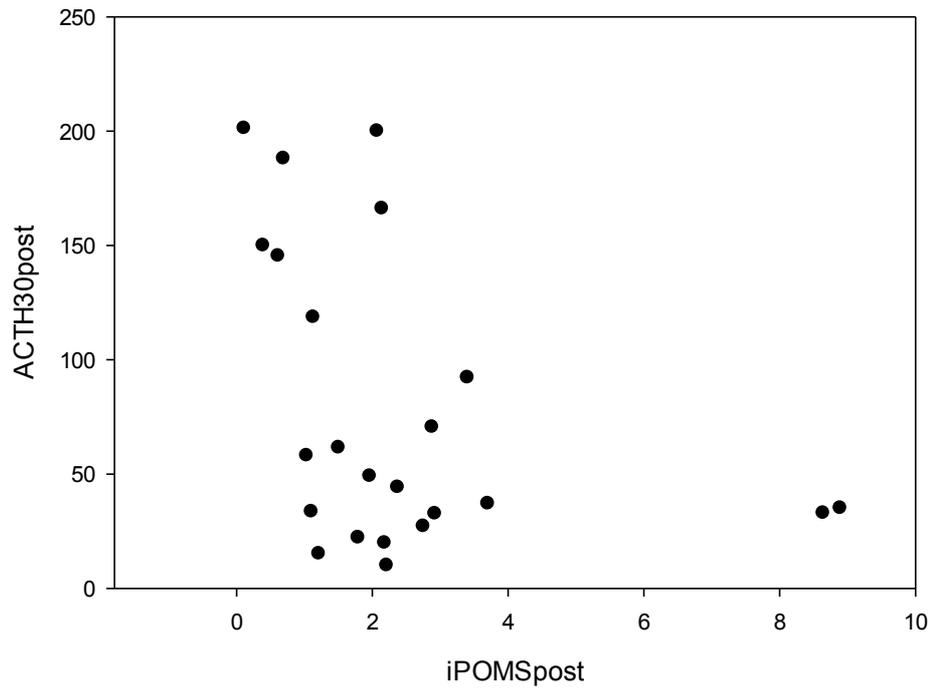


Figura 41. Correlación entre la puntuación total del POMS (iPOMS) justo al finalizar el esfuerzo y los niveles plasmáticos de ACTH 30 min después del mismo. $Rho: -0.426, p=0.048$.

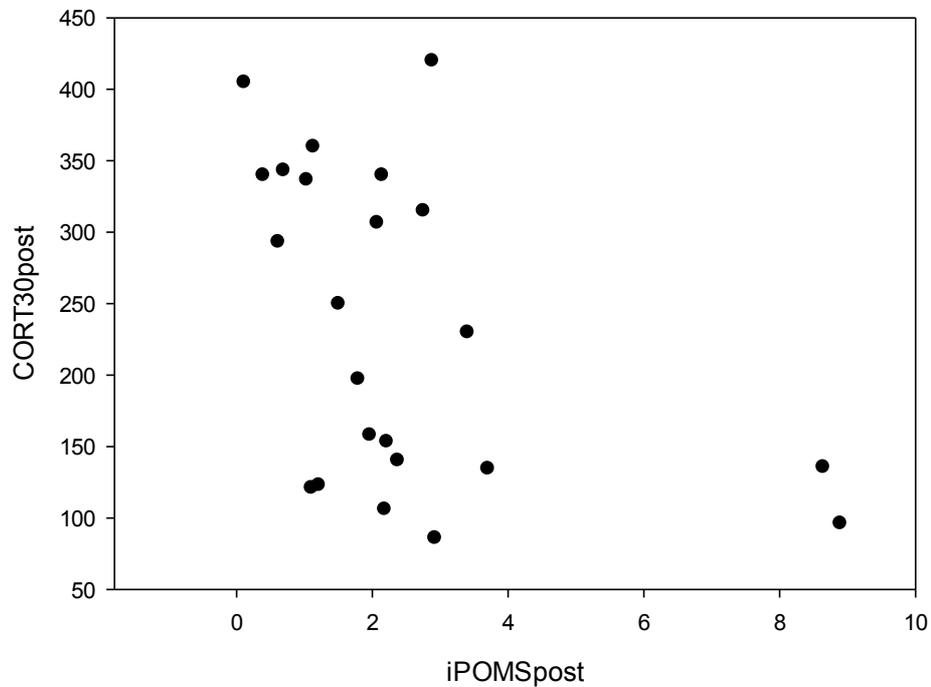


Figura 42. Correlación entre la puntuación total del POMS (iPOMS) justo al finalizar el esfuerzo y los niveles plasmáticos de cortisol 30 min después del mismo. $Rho: -0.464, p=0.030$.

Por último, y con escasas excepciones, todos los resultados de la prueba DST guardan una clara relación entre sí independientemente del punto de análisis del que se trate. Un ejemplo claro es la puntuación total de la prueba (DST-T), variable que expresa una *rho* de Spearman de 0.574 en el contraste de las situaciones pre y post ($p=0.004$); de 0.558 ($p=0.004$) entre las situaciones pre y 30 min post, y de 0.782 ($p\leq 0.001$), entre las situaciones post y 30 min post.

6.3.7. Respuesta de BDNF al ejercicio como variable de agrupación.

Tal y como se ha indicado en el capítulo dedicado a la metodología, y con el objetivo de analizar el posible efecto de la capacidad de respuesta de BDNF al ejercicio intenso sobre el resto de variables aquí estudiadas, se decidió clasificar a los sujetos atendiendo a los aumentos porcentuales de los niveles de BDNF obtenidos justo al finalizar el esfuerzo interválico de alta intensidad. Dicha clasificación comprendió dos grupos (mayor y menor respuesta de BDNF) divididos por un punto de corte que, en este caso, fue equivalente a la mediana (percentil 50) de dicha variable.

En todo caso, es necesario indicar que los aumentos porcentuales en la respuesta de BDNF al esfuerzo interválico de alta intensidad alcanzaron un promedio de 238.8 ± 461.4 %. Tras el correspondiente análisis de frecuencia, la mediana se situó en 118.35 pg/mL, lo cual facilitó la distribución de los sujetos participantes en el estudio en dos grupos prácticamente similares: alta respuesta (H-res; $n=13$) y baja respuesta (L-res; $n=12$).

La Tablas 22, 23 y 24 muestran los resultados obtenidos tras comparar, entre los dos grupos, el resto de variables de interés evaluadas a lo largo de la intervención (pre, post y 30 min post, respectivamente).

Tabla 22. Comparativa entre los grupos H-res y L-res en relación con las variables medidas antes de realizar el ejercicio interválico de alta intensidad (media±sd). El tamaño del efecto se calculó a través de la fórmula $r=Z/\sqrt{n}$.

Variable	H-res	L-res	p (U-Mann Withney)	Tamaño efecto (r)
BDNFpre	381.55±84.16	478.16±173.36	0.563	0.116
ACTHpre	56.05±17.99	39.28±8.04	0.773	0.058
CORTpre	139.50±37.96	122.27±33.05	0.386	0.173
DEPpre	6.8±13.2	3.4±5.9	0.376	0.176
FAGpre	5.8±6.4	4.1±3.9	0.400	0.168
C-Hpre	6.2±5.1	3.8±4.3	0.018	0.474
CFSpre	6.0±5.8	5.2±3.9	0.861	0.035
T-Apre	9.7±5.6	6.9±5.1	0.140	0.295
VIGpre	15.0±5.9	12.4±6.2	0.271	0.044
iPOMSpres	3.0±1.4	4.2±3.9	0.167	0.115
DST-Dpre	6.1±1.3	6.0±0.8	1.0	0
DST-Ipre	4.7±0.9	4.6±0.9	0.950	0.012
DST-Tpre	10.7±1.5	10.6±1.2	0.858	0.035

Tabla 23. Comparativa entre los grupos H-res y L-res en relación con las variables medidas justo al finalizar el ejercicio interválico de alta intensidad (media±sd). El tamaño del efecto se calculó a través de la fórmula $r=Z/\sqrt{n}$.

Variable	H-res	L-res	p (U-Mann Withney)	Tamaño efecto (r)
BDNFpost	1975.88±595.99	566.26±215.11	0.004	0.577
ACTHpost	153.17±32.04	128.25±30.82	0.729	0.069
CORTpost	200.47±64.76	170.36±84.93	0.094	0.335
DST-Dpost	6.8±1.5	6.2±1.1	0.190	0.262
DST-Ipost	5.4±1.4	5.1±1.0	0.586	0.109
DST-Tpost	12.2±2.1	11.2±1.6	0.207	0.252
DEPpost	8.6±14.3	3.3±6.3	0.167	0.276
FAGpost	13.5±5.7	10.2±6.4	0.194	0.260
C-Hpost	6.1±4.8	3.6±3.5	0.085	0.344
CFSpost	9.3±6.4	5.7±4.0	0.114	0.316
T-Apost	10.2±4.8	5.7±4.0	0.020	0.464
VIGpost	12.1±6.5	11.7±4.0	0.877	0.296
iPOMSpst	1.6±1.1	3.1±2.7	0.157	0.031

Tabla 24. Comparativa entre los grupos H-res y L-res en relación con las variables medidas 30 min después de finalizar el ejercicio interválico de alta intensidad (media±sd). El tamaño del efecto se calculó a través de la fórmula $r=Z/\sqrt{n}$.

Variable	H-res	L-res	<i>p</i> (U-Mann Withney)	Tamaño efecto (r)
BDNF30post	506.09±181.11	373.77±106.08	0.689	0.080
ACTH30post	97.84±22.95	61.32±13.99	0.325	0.197
CORT30post	282.11±112.84	190.77±90.05	0.039	0.412
DEP30post	4.5±11.9	2.5±5.3	0.617	0.100
FAG30post	6.0±6.0	6.8±6.0	0.839	0.020
C-H30post	5.0±2.6	3.6±5.0	0.035	0.458
CFS30post	5.3±6.7	5.2±3.2	0.323	0.198
T-A30post	9.0±5.8	3.6±2.9	0.022	0.459
VIG30post	13.9±8.1	12.8±2.6	0.138	0.296
iPOMS30post	3.6±1.4	3.8±2.1	0.974	0.006
DST-D30post	6.5±2.4	6.5±1.2	0.424	0.160
DST-I30post	5.0±1.9	5.0±0.8	0.629	0.097
DST-T30post	11.5±4.1	11.5±1.6	0.267	0.222

En lo que respecta al análisis intragrupo, es necesario indicar que se detectaron diferencias en las concentraciones de BDNF, ACTH y cortisol en ambos grupos, lo cual queda reflejado en las Figuras 43 (grupo H-res) y 44 (grupo L-res), una vez se definieron los correspondientes contrastes entre los distintos puntos de análisis de la intervención.

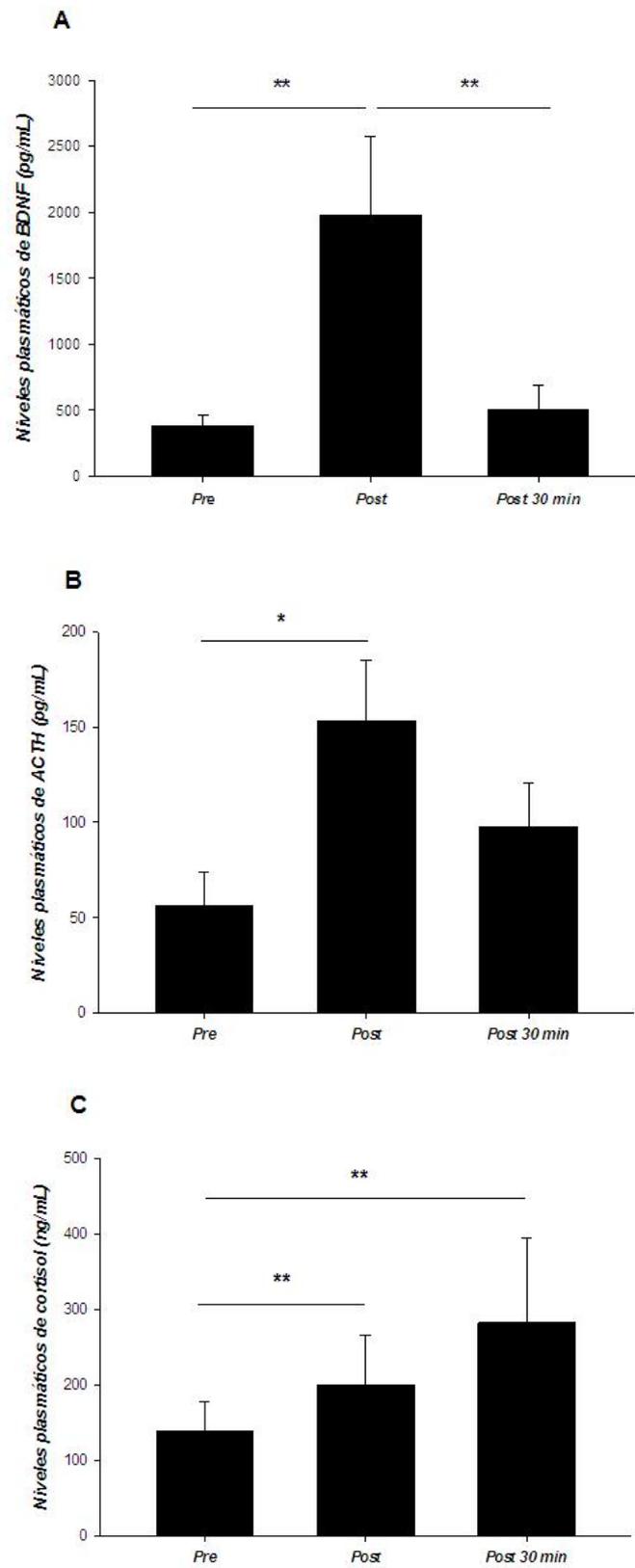


Figura 43. Niveles plasmáticos de BDNF (A), ACTH (B) y cortisol (C) correspondientes al grupo H-res en los tres puntos de análisis de la intervención.

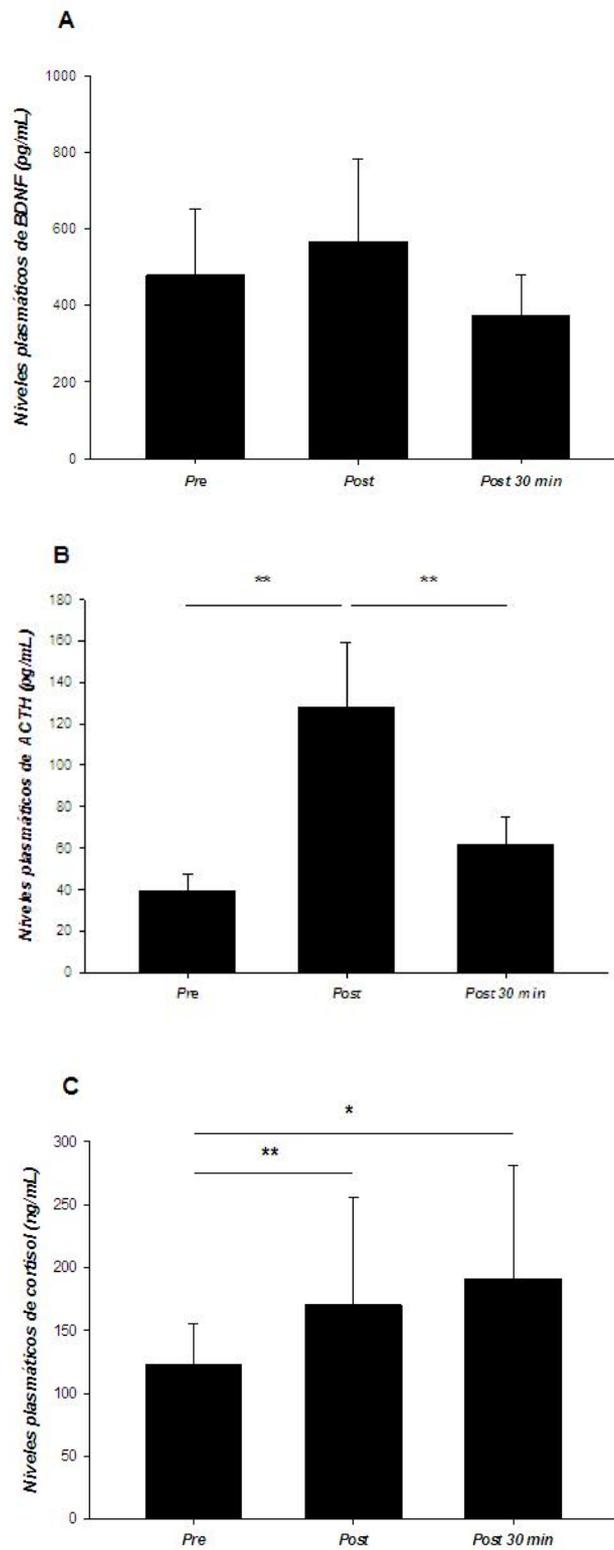


Figura 44. Niveles plasmáticos de BDNF (A), ACTH (B) y cortisol (C) correspondientes al grupo L-res en los tres puntos de análisis considerados en la intervención.

Por otro lado, la prueba de Friedman señaló diferencias en varias dimensiones del POMS tanto en el grupo H-res (DEP, $p=0.032$; FAG, $p=0.012$; CFS, $p=0.014$; iPOMS, $p=0.008$) como en el grupo L-res (FAG, $p=0.007$; T-A, $p=0.012$). En este sentido, las Figuras 45 y 46 muestran, en segunda instancia, los contrastes efectuados sobre dichas dimensiones a través de la prueba de los rangos de Wilcoxon.

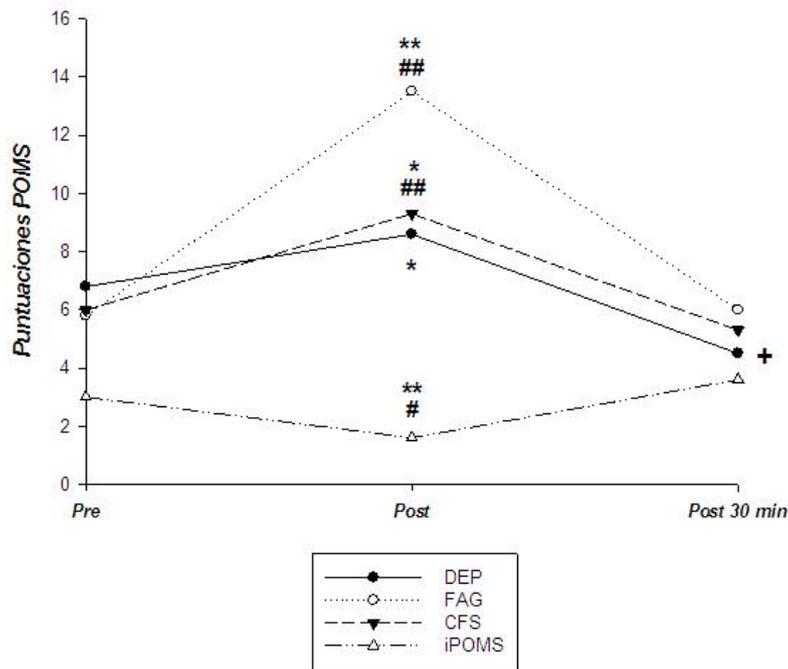


Figura 45. Cambios significativos en las dimensiones DEP, FAG, CFS y en la puntuación total del POMS (iPOMS) observados en el grupo H-res. $*p \leq 0.05$ y $**p \leq 0.01$ en el contraste Pre vs. Post. $\#p \leq 0.05$ y $\#\#\#p \leq 0.01$ en el contraste Post vs. Post 30 min. $+p \leq 0.05$ en el contraste Pre vs. Post 30 min.

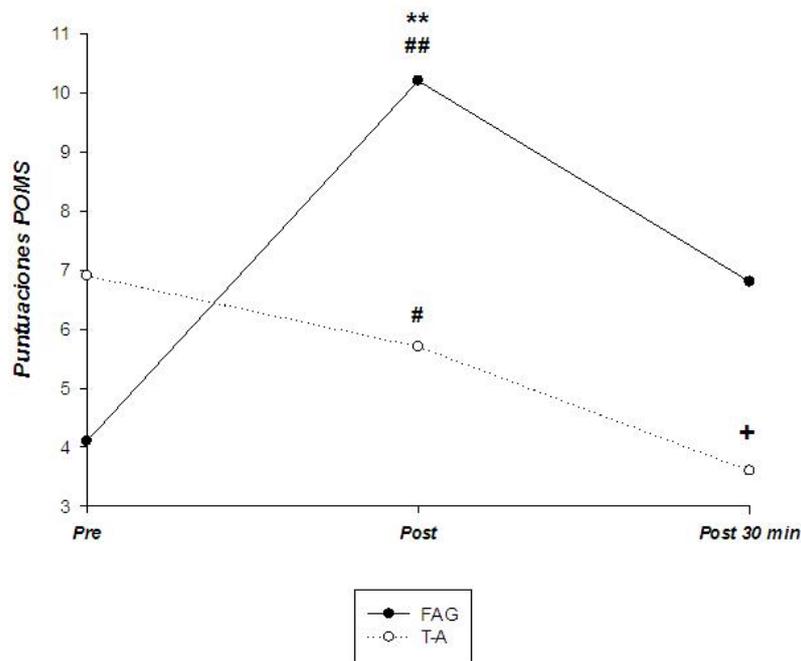


Figura 46. Cambios significativos en las dimensiones FAG y T-A del POMS observados en el grupo L-res. $**p \leq 0.01$ en el contraste Pre vs. Post. $\#p \leq 0.05$ y $\#\#p \leq 0.01$ en el contraste Post vs. Post 30 min. $+p \leq 0.05$ en el contraste Pre vs. Post 30 min.

Por otro lado, el análisis intragrupo no mostró ningún tipo de variación significativa en lo que hace referencia a los resultados de la prueba DST, observándose, como ya ocurriera al considerar a todo el grupo en su conjunto, ciertas mejoras (no significativas) justo al final del esfuerzo (H-res) y 30 min después del mismo (L-res).

En lo que respecta a las correlaciones entre las variables de interés en este estudio, las Tablas 25, 26, 27 y 28 muestran los principales vínculos establecidos.

Tabla 25. Principales correlaciones entre BDNF y las hormonas de estrés en el grupo H-res.

	Variable relacionada	Rho Spearman (p)
BDNFpre	CORTpre	0.643 (0.024)
	BDNFpost	0.776 (0.003)
	BDNF30post	0.664 (0.026)
BDNFpost	CORT30post	0.609 (0.047)
ACTHpre	CORTpre	0.657 (0.020)
ACTHpost	CORT30post	0.818 (0.002)
ACTH30post	CORT30post	0.691 (0.019)

Tabla 26. Principales correlaciones entre los distintos resultados del POMS en el grupo H-res.

	Variable relacionada	Rho Spearman (p)
iPOMSpres	FAGpre	-0.821 (0.001)
	CFSpre	-0.766 (0.004)
iPOMSpost	FAGpost	-0.780 (0.005)
	CFSpost	-0.671 (0.024)
	VIGpost	0.925 (<0.001)
iPOMS30post	FAG30post	-0.753 (0.012)

Tabla 27. Principales correlaciones entre BDNF, las hormonas de estrés, y los resultados del POMS en el grupo H-res.

	Variable relacionada	Rho Spearman (p)
BDNFpre	VIGpre	-0.653 (0.021)
BDNFpost	VIGpost	-0.715 (0.013)
	iPOMSpost	-0.618 (0.043)
ACTHpost	FAGpost	0.771 (0.006)
CORTpre	VIGpre	-0.762 (0.004)

Tabla 28. Principales correlaciones entre los resultados de la prueba DST y otras variables de interés en el grupo H-res.

	Variable relacionada	Rho Spearman (p)
DST-Dpost	FAGpost	-0.703 (0.016)
	C-Hpost	-0.825 (0.002)
	iPOMSpost	0.608 (0.047)
	ACTHpost	-0.710 (0.014)
DST-Tpre	ACTHpre	-0.578 (0.049)
DST-Tpost	C-Hpost	-0.711 (0.014)
DST-I30post	BDNF30post	-0.927(<0.001)
DST-T30post	BDNF30post	-0.701(0.016)

Por último, y en relación al grupo L-res, hay que destacar el nivel y la tipología de las correlaciones observadas entre la prueba DST justo al finalizar el esfuerzo (DST-Ipost y DST-Tpost) y la dimensión vigor del POMS en ese mismo punto de análisis (VIGpost), pues, además de mostrar significatividad estadística, dichas correlaciones fueron inversas ($rho=-0.664$; $p=0.026$ y $rho=-0.638$; $p=0.026$, respectivamente). AL margen de lo anterior, las Tablas 29, 30 y 31 muestran el resto de correlaciones de relevancia halladas en el grupo L-res.

Tabla 29. Principales correlaciones entre BDNF y las hormonas de estrés en el grupo L-res.

	Variable relacionada	Rho Spearman (p)
BDNFpre	CORTpre	-0.618 (0.032)
ACTHpre	CORTpre	0.853 (<0.001)
ACTHpost	CORT30post	0.895 (<0.001)

Tabla 30. Principales correlaciones entre los distintos resultados del POMS en el grupo L-res.

	Variable relacionada	Rho Spearman (p)
iPOMSPre	FAGpre	-0.641 (0.025)
	CFSpre	-0.864 (<0.001)
iPOMSPost	DEPpost	-0.780 (0.003)
	FAGpost	-0.717 (0.009)
	CFSpost	-0.866 (<0.001)
	VIGpost	0.709 (0.010)
iPOMS30post	DEP30post	-0.742 (0.006)
	FAG30post	-0.819 (0.001)
	CFS30post	-0.645 (0.023)

Tabla 31. Principales correlaciones entre las hormonas de estrés, BDNF y los resultados del POMS en el grupo L-res.

	Variable relacionada	Rho Spearman (p)
C-Hpre	ACTHpost	0.856 (<0.001)
	ACTH30post	0.715 (0.009)
T-Apre	ACTH30post	0.636 (0.026)
VIGpre	CORTpre	-0.600 (0.039)
C-H30post	BDNF30post	0.626 (0.030)

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN.

El desarrollo de esta investigación mantuvo siempre como referentes sus propios objetivos, centrándose éstos en determinar la magnitud de las respuestas de BDNF y de ciertas hormonas de estrés a un esfuerzo interválico de alta intensidad analizando, a la vez, el efecto que este tipo de esfuerzo ejerce sobre la memoria de trabajo y el estado de ánimo.

Considerando las funciones neurotrófica y neuroplástica del BDNF y conociendo, a priori, que dicho factor de desarrollo neuronal es liberado al torrente circulatorio gracias al estrés inducido por el ejercicio físico (también estimula su liberación en el cerebro), se presentaba como una verdadera necesidad averiguar si estas respuestas podían ser potenciadas con el ejercicio físico de carácter intenso, pues los resultados encontrados en investigaciones previas eran poco concluyentes. Esta circunstancia adquiere todavía una mayor relevancia si se considera el rol que, a través del BDNF, el ejercicio podría jugar en la mejora de funciones cognitivas clave para el aprendizaje, como es el caso de la memoria de trabajo, y además hacerlo bajo estados anímicos favorecedores.

Bajo estas premisas, y a fin de comprobar estas respuestas al ejercicio intenso, la aplicación de un diseño controlado y aleatorizado no supuso un requisito indispensable, por lo que, dada la transversalidad de la intervención, la elección del diseño de investigación condujo a un diseño quasi-experimental de tipo pre-post contemplando un único grupo en el experimento (Campbell y Stanley, 1995). En principio, este tipo de diseños no permite constatar evidencia al presentar ciertas limitaciones, principalmente causadas por la ausencia de aleatorización en la distribución de los sujetos entre los distintos grupos considerados y la exposición a factores con una repercusión intrasujeto, como es el caso de la historia y la maduración. Sin embargo, en esta investigación, el control sobre la intervención (ejercicio intenso), y la rigurosa aplicación de los criterios de exclusión e inclusión en la selección de la muestra impidieron que su validez interna se viera tan comprometida como ocurre con buena parte de estos diseños.

En cualquier caso, y sin olvidar lo anterior, en este apartado se analizarán los resultados obtenidos interpretándolos y discutiéndolos en relación a investigaciones previas de referencia.

7.1. Sobre la muestra y sus características.

A priori, para el cálculo del tamaño muestral se consideró la respuesta BDNF al ejercicio como principal variable del estudio. Al mismo tiempo, y a fin de poder fijar una cifra (n) que pudiera generar una potencia estadística mínima del 80%, se tomaron como referencia los resultados que, sobre la respuesta de BDNF al ejercicio intenso, fueron obtenidos por Gustafsson et al. (2012). Dados los importantes tamaños del efecto observados en éste y otros estudios similares en el comportamiento de esta variable (valores de d de Cohen por encima de 0.8) así como las importantes dispersiones de los datos (desviaciones típicas amplias), se estimó un tamaño muestral que, en la medida de lo posible fuera superior a 20 sujetos (Friedman, 1982).

El estudio contó, finalmente, con 25 participantes; si se tiene en cuenta el rango de los tamaños del efecto calculados para la respuesta de BDNF al ejercicio interválico de alta intensidad aquí propuesto (valores de r entre 0.57 y 0.77) así como la distribución de la variable y las pruebas de contraste utilizadas, la potencia estadística del estudio alcanzó valores máximos ($1-\beta= 1$). Si bien éstas son cifras relevantes, no pueden entenderse estrictamente sin atender a ciertos razonamientos clave. A priori, y según la literatura científica de referencia, la magnitud de la respuesta de BDNF al ejercicio es grande, si bien también está caracterizada por una amplia diferencia interindividual, lo que implica contemplar importantes dispersiones en esta variable. Además, en este estudio, se han analizado otras variables secundarias cuya respuesta al ejercicio es de menor magnitud y que presentan dispersiones de menor amplitud en comparación con la

de la variable principal (p.e., los resultados de la prueba DST en la cuantificación de la capacidad de memoria de trabajo), para las cuales el tamaño muestral aquí utilizado no resultaría de tanta suficiencia.

Por otro lado, y en lo referente a las características generales de los sujetos que conformaron definitivamente la muestra, hay que indicar, en primer lugar, y tal y como se puede apreciar en la Tabla 7, que los sujetos presentaban un fenotipo saludable con valores de IMC dentro del intervalo 18.5 - 24.9 kg/m² establecido por los principales organismos nacionales e internacionales vinculados con la salud (Rubio et al., 2007). Esta circunstancia también queda patente en los valores medios relativos a los perímetros de cintura y cadera, en el cociente entre dichos perímetros (77.9±5.6 cm, 95.2±4.7 cm y 0.82±0.04, respectivamente), y en el porcentaje de grasa corporal, del que se cuantificó un valor medio de 13.4±3.6%, unas cifras que se entienden fuera de riesgo para la salud (ACSM, 2005).

En cuanto a las características cardiorrespiratorias, los datos referentes a la presión arterial (tanto sistólica como diastólica, 134.6±10.6 y 73.4±10.9 mm Hg, respectivamente), como la HR de reposo (63.6±9.1 pul/min) y la capacidad vital forzada (5.11±0.86 L), apuntan a un estado saludable de cada uno de los 25 sujetos que, finalmente, participaron en el estudio. En relación con dicho estado saludable, la Tabla 8 recoge los datos relativos a varios de los hábitos más reconocidos en este campo: el nivel de práctica de ejercicio físico, la actitud sedentaria en términos de horas en posición de sentado y la ingesta calórica (Kcal). Al mismo tiempo, se incluye el grado de afectación en lo que a la sintomatología depresiva se refiere. Así, y de forma global, los valores medios del gasto energético implicado en la práctica de actividad física fueron de 5877.6±16668.2 MET/min/sem, si bien hay que considerar que 3635.2±1805.1 MET/min/sem correspondieron a la práctica de actividad física vigorosa (mayor intensidad), 1470.5±618.3 MET/min/sem a una práctica de intensidad moderada y 1144.5±663.3 MET/min/sem a una práctica de baja intensidad o ligera. Comparando estos datos con los aportados por Martínez (2008) y Martínez et al. (2011), se confirma un elevado nivel de práctica de actividad física por parte de los sujetos estudiados. A

ello se le suma un promedio de 5.8 ± 2.7 h al día en posición de sedestación y una ingesta calórica diaria de 1862.5 ± 470.3 Kcal, una cifra inferior a la estipulada para este tipo de sujetos en el informe emitido por la *Food and Agriculture Organization* y la Organización Mundial de la Salud (FAO/WHO, 2004). Por último, y en lo que se refiere a la salud mental, más en concreto a la afectación de sintomatología depresiva, la puntuación media obtenida en el BDI fue de 2.9 ± 1.7 , lo cual indica que dicha afectación fue escasa en estos sujetos.

A fin de conseguir unos valores de referencia que, complementarios a los discutidos con anterioridad, sirvieran para fijar una intensidad relativa similar y, a la vez, adaptada a la condición de cada sujeto, los participantes en el estudio realizaron una prueba progresiva y máxima sobre cicloergómetro (ergoespirometría). Los valores resultantes y correspondientes al VO_{2peak} y VO_{2max} (45.3 ± 10.1 y 47.1 ± 9.3 mL/kg/min, respectivamente) son indicativos de unos sujetos con una forma física catalogada de “buena” según los criterios establecidos para la aptitud cardiorrespiratoria propuestos por el *Cooper Institute for Aerobics Research* (2005). Así, estos valores definen a estos sujetos como activos, máxime si se tiene en cuenta la potencia desarrollada en el VO_{2peak} (275.0 ± 48.9 W) y el porcentaje, respecto al VO_{2max} , en el que se localiza al segundo umbral ventilatorio (VT2; 64.6 ± 14.6 %), pues también son definitorios de sujetos activos con un aceptable nivel de condición física y no de deportistas de alto nivel (ACSM, 2005).

Por último, datos como la duración media de la prueba (13.6 ± 1.8 min) así como el valor de la FC_{max} (181.5 ± 8.4 pul/min) indican que el protocolo utilizado fue adecuado a fin de obtener la expresión máxima de parámetros fisiológicos como los descritos anteriormente para este tipo de población.

7.2. Sobre la intervención: el esfuerzo interválico de alta intensidad.

El esfuerzo aplicado en la presente investigación deriva de lo que, en la actualidad, se denomina entrenamiento interválico de alta intensidad o *high-intensity interval*

training (HIIT). Este tipo de entrenamiento se ha hecho muy popular entre deportistas (Billat, 2001; Laursen y Jenkins, 2002), personas activas e, incluso, poblaciones clínicas (Gibala et al., 2012; Guirard et al., 2012; Kemi y Wisloff, 2010), pues consiste en la realización de esfuerzos de alta intensidad seguidos de periodos de descanso (activo o pasivo). Las principales variables de este tipo de entrenamiento incluyen, además de la duración y la intensidad de los esfuerzos, la duración de los descansos así como el número de repeticiones a realizar. Además, sus ventajas sobre otras formas de entrenamiento (especialmente continuo) residen, básicamente, en que los sujetos pueden desarrollar un mayor volumen a intensidades elevadas y, consecuentemente, en un aumento de la cantidad total de trabajo realizado (Daniels y Scardina, 1984). En cualquier caso, y dada la gran variedad de planteamientos según las variables antes mencionadas, diferentes estudios han intentado establecer la mejor combinación posible para optimizar sus efectos (Billat, 2001; Laursen y Jenkins, 2002) teniendo en cuenta que, otros factores, como el nivel de entrenamiento, el nivel de salud, la edad y el género pueden influenciar la respuesta individual a este tipo de esfuerzo (Haykowsky et al., 2013; Weston et al., 2014). En este sentido, y por una parte, los entrenamientos que incorporan esfuerzos de corta duración (30 s o menos) desarrollados a intensidades máximas (*all-out*) o supramáximas han conseguido producir importantes adaptaciones centrales y periféricas en un corto periodo de tiempo (Burgomaster et al., 2008; Gist et al., 2014; Tabata et al., 1996). Sin embargo, esta forma de entrenamiento no es adecuada para cualquier persona dadas las altas intensidades a las que se realizan los esfuerzos (Whitehurst, 2012). Por otro lado, y en consecuencia, Gibala et al. (2012) sugirieron aplicar protocolos consistentes en periodos de esfuerzo de 60 s con intervalos de descanso de la misma duración (relación 1:1), realizando un total de 10 repeticiones. El fundamento de este protocolo se basa en una duración ciertamente mayor de los periodos de esfuerzo, lo que obliga a reducir la intensidad relativa facilitando la adaptación a este tipo de entrenamiento a un amplio rango de capacidades individuales, siendo, en general, bien tolerados en poblaciones en las que los esfuerzos a intensidades elevadas no son frecuentes (Hood et al., 2011; Little et al., 2011). Además, diferentes estudios han demostrado que este tipo de protocolos producen notables adaptaciones

celulares, cardiorrespiratorias y metabólicas en sujetos sanos (Hood et al., 2011) así como en cardiópatas (Currie et al., 2013) y diabéticos (Little et al., 2011). Por ello, y en aras de inducir un importante grado de estrés en los sujetos estudiados a través del ejercicio, se escogió un protocolo 60 s/60 s desarrollando, sobre cicloergómetro, 10 repeticiones a una intensidad relativa equivalente al 100% del VO_{2peak} , con unos intervalos de descanso pasivo.

Como se puede apreciar en la Tabla 10, así como en las Figuras 16 y 17, las respuestas fisiológicas y la percepción subjetiva del esfuerzo fueron aumentando de manera paulatina a lo largo de la prueba, estableciéndose unos intervalos de 146 – 177 pul/min en relación con la FC_{max} (167.6 ± 10.1 pul/min), de 126 – 159 para la FC_{med} (147.6 ± 11.1 pul/min), y de 12 – 18 puntos en la escala original de Borg (16.1 ± 2.2 puntos). Estos resultados coinciden, prácticamente, con los aportados por Rozenek et al. (2016), quienes estudiaron las respuestas a un protocolo similar por parte de 11 sujetos de características también similares a los participantes en este estudio. De hecho, y tomando los valores de referencia discutidos en el apartado anterior, la FC_{max} promedio durante el esfuerzo interválico aquí aplicado supuso un 92.3% sobre la registrada en la prueba incremental y máxima, siendo del 90% en el estudio mencionado. De igual forma, el porcentaje de la FC_{med} , 81.3%, fue ligeramente inferior al observado por Rozenek et al. (2016), que ascendió al 83.2%; por el contrario, la puntuación referida a la percepción subjetiva de esfuerzo fue algo superior en el presente estudio, ya que, en el estudio de contraste el valor promedio no superó los 15 puntos (14.9 ± 1.4).

Al mismo tiempo, y según se refleja en la Tabla 11, el control de hemodinámico del esfuerzo mostró una buena adaptación de los sujetos al mismo, pues los valores relativos a la presión arterial una vez concluida la quinta repetición y al final del esfuerzo tan sólo mostraron ligeros y, a la vez, lógicos aumentos en su variante sistólica. En consecuencia, todos los sujetos fueron capaces de finalizar las 10 repeticiones propuestas, algo que también observaron los autores antes mencionados.

Por último, y con miras a la aplicación de este protocolo con objetivos de entrenamiento bien definidos, sería preciso considerar las respuestas fisiológicas correspondientes a las cinco primeras repeticiones, pues, de cuantificarlas, éstas podrían reducir de forma importante el volumen de entrenamiento a la intensidad pretendida.

7.3. Sobre la evaluación bioquímica.

Dentro de los parámetros hematológicos valorados en esta investigación, y dentro del ámbito del control experimental, se incluyen el hematocrito (%) y la hemoglobina (g/dL). El principal objetivo de su valoración fue comprobar y calcular los posibles cambios en el volumen plasmático producidos como consecuencia de la realización del esfuerzo interválico de alta intensidad. De esta manera, se aplicaron las fórmulas matemáticas propuestas por Dill y Costill (1974), uno de los métodos más utilizados en investigaciones de este tipo (Kargotich et al., 1998; Metcalfe et al., 2015).

A través de los resultados obtenidos (Tabla 12) y tomando como referencia el estado previo al esfuerzo, se descubrió una ligera hemoconcentración, justo al finalizar el ejercicio (descenso porcentual del 3.1 ± 16.7) y 30 min después del mismo (descenso de $4.3 \pm 17.8\%$). A pesar de no existir, en ambos casos, diferencias significativas respecto al volumen plasmático observado antes del esfuerzo, las notables diferencias interindividuales (lo cual se refleja en una importante dispersión de estos valores) supusieron una razón suficiente para ajustar, individualmente, las concentraciones de los diferentes parámetros bioquímicos analizados en el presente estudio (hormonas de estrés y BDNF). Dicho ajuste consistió en multiplicar las concentraciones de estos parámetros obtenidos justo después y 30 min después del esfuerzo por el porcentaje individual de cambio en el volumen plasmático y por 0.01.

Aunque, a priori, se pudiera pensar que las condiciones ambientales del laboratorio en el que se desarrolló la intervención podrían limitar la sudoración y, por ende, un descenso en el volumen plasmático, lo cierto es que las características del propio esfuerzo, especialmente su duración y, sobre todo, su intensidad, provocaron un considerable aumento del metabolismo energético que disparó, aunque en diferentes magnitudes, una respuesta termorreguladora suficiente como para inducir los descensos en el volumen plasmático observados. De hecho, investigaciones previas como la desarrollada por Gabriel, Urhausen y Kindermann (1992), hallaron, justo después de un esfuerzo intenso de un minuto de duración sobre cicloergómetro, un descenso en el volumen plasmático alrededor del 15%, un valor muy parecido al hallado por Metclafe et al. (2015) justo después de un esfuerzo interválico de alta intensidad sobre cicloergómetro de 10 min de duración. Sin embargo, en este último caso, el volumen plasmático volvió a los niveles de referencia (pre-ejercicio) 30 min después de haber finalizado este ejercicio, lo cual diverge nuevamente de los encontrados aquí, donde el descenso se mantuvo más o menos constante en el tiempo. En cualquier caso, es necesario indicar que la intensidad del esfuerzo planteado en este reciente estudio fue superior al aquí aplicado.

Los cambios en el volumen plasmático observados durante el ejercicio físico, especialmente intenso, se deben a un desplazamiento desde el espacio intravascular hacia los compartimentos intersticiales e intracelulares de la musculatura activa (van Beaumont et al., 1981). Existen varios mecanismos responsables de estas modificaciones. En primer lugar, la magnitud de los cambios en el volumen plasmático está influenciada por la presión del fluido a nivel capilar (Nose et al., 1991). El aumento de la presión arterial y el efecto de la contracción muscular sobre las vénulas, fomentan cierta presión hidrostática en los capilares forzando, a su vez, una ultrafiltración del plasma hacia el espacio extravascular. Por el contrario, un descenso en la presión hidrostática genera una entrada de fluido hacia el espacio intravascular, lo que deriva en un aumento del volumen plasmático. Para facilitar este proceso, se produce una redistribución sanguínea a partir de las circulaciones esplácnica y renal (Senay y Pivarnik, 1985).

Aunque no fue objeto de análisis en el presente estudio, la más que probable glucogenolisis y la acumulación de productos derivados del metabolismo de la glucosa (principalmente ácido láctico), podrían provocar un entorno intracelular de carácter hipertónico, induciendo un flujo de agua (plasma) hacia la célula (Raja et al., 2006), lo cual, además de considerarse parte del denominado estrés osmótico, es consistente con los descensos en el volumen plasmático propios del ejercicio intenso, incluyendo el interválico (Metclafe et al., 2015).

Por último, no hay que olvidar que la sudoración durante el ejercicio unida a la perspiración insensible provocan la reducción del volumen plasmático. Por esta razón, la ingesta de líquido antes y durante el ejercicio (sobre todo en ambientes calurosos) tiene una gran importancia, ya que, además de amortiguar la pérdida de fluido intravascular, favorece la termorregulación del organismo. En este sentido, y para evitar cualquier alteración del volumen plasmático debida a la ingesta de líquidos, se prohibió, en el presente estudio, tomar ningún tipo de bebida durante el esfuerzo y en los 30 min siguientes a su finalización.

7.3.1. Sobre la respuesta de BDNF.

El BDNF y, más específicamente, su respuesta al ejercicio interválico de alta intensidad aplicado, fue considerada la variable principal de la presente investigación. Esto fue debido, fundamentalmente, a que de todos los factores neurotróficos, el BDNF es, quizás, el más sensible a la actividad física y el ejercicio físico (Johnston, 2009; Vayman y Gómez-Pinilla, 2005).

Aunque los primeros estudios sobre BDNF y ejercicio se practicaron, lógicamente, sobre el modelo animal, pronto empezaron a definirse las evidencias: el ejercicio físico ejercía un efecto positivo sobre el proceso de neurogénesis y del propio aprendizaje que parecía estar modulado por el BDNF, cuya concentración aumentaba a consecuencia del ejercicio crónico (Adlard et al., 2005; Cotman et al., 2007; Radak et al., 2006). Asumiendo que elevados niveles de BDNF potenciarían

la salud cerebral (y, por lo tanto, cognitiva), el efecto del ejercicio aislado (efecto agudo) sobre la respuesta de BDNF en humanos ha atraído el interés de un buen número de autores que, durante los últimos años, han venido desarrollando diferentes investigaciones (Goekint et al., 2008; Schmolesky et al., 2013). Estos estudios parecen agruparse en dos áreas particulares: por un lado, la cuantificación de los cambios en los niveles circulantes de BDNF tras una sesión de ejercicios y, por otro, la identificación de los efectos de la intensidad del ejercicio en dichos cambios (Schmolesky et al., 2013). En este caso, el presente estudio quedaría agrupado en la primera de las dos áreas mencionadas, si bien es necesario recordar que una de sus justificaciones estriba en que los resultados de las investigaciones sobre ejercicio físico y respuesta aguda de BDNF son ciertamente indeterminados, especialmente cuando han sido empleados ejercicios de elevada intensidad.

En cualquier caso, y antes de abordar la reactividad del BDNF es necesario resaltar las notables diferencias individuales en relación con los niveles de reposo de este factor neurotrófico, especialmente cuando éstos son determinados en suero o plasma (Flöel et al., 2010; Nofuji et al., 2008; Tang et al., 2008), habiéndose establecido un intervalo de la concentración plasmática que oscila entre 10.3 pg/mL a 2.5 ng/mL (Lommatzsch et al., 2005; Nofuji et al., 2008). Aunque el valor de los niveles plasmáticos encontrado en la determinación previa al ejercicio (424.66 ± 91.05 pg/mL) se ajusta a los niveles basales mencionados previamente, hay que indicar que estas diferencias interindividuales se han visto suavizadas en el presente estudio, pues, considerándose el valor promedio, la dispersión (desviación típica) de la variable BDNF_{pre} podría considerarse como moderada. La relativa uniformidad de los datos registrados en esta situación experimental puede fundamentarse en la homogeneidad de las características de los sujetos participantes en el estudio, pues, según se ha observado, éstas pueden ser determinantes a la hora de marcar semejantes diferencias. De hecho, se han señalado diferentes factores que podrían afectar a las concentraciones basales de BDNF: el sexo, la edad, el nivel de condición física, la masa corporal, el estado nutricional así como posibles alteraciones inmunológicas, metabólicas o

neurológicas (Knaepen et al., 2010). Además, en lo que respecta al nivel de condición física, parece que los sujetos entrenados presentan niveles basales más bajos que aquellos con un menor nivel de condición física (Currie et al., 2009; Nofuji et al., 2008; Chan et al., 2008). Por último, la realización de todas las pruebas a lo largo de la misma franja horaria ha podido contribuir, también, a reducir las diferencias observadas en estudios previos, ya que, en hombres, los niveles de BDNF alcanzan su pico por la mañana para ir disminuyendo a lo largo del día (Pluchino et al., 2009).

En cuanto a la respuesta de BDNF al ejercicio interválico de alta intensidad impuesto, se pudo comprobar cómo ésta fue de gran magnitud, pues, como se puede observar en la Tabla 13 y Figura 18 (apartado 6.3.2.2.) los valores de BDNF experimentaron un severo aumento respecto a los valores iniciales una vez los sujetos finalizaron el esfuerzo intenso (BDNF_{post}: 1271.07±342.93 pg/mL; aumento de un 200%, aproximadamente). Este aumento en la concentración plasmática de BDNF puede considerarse como moderado, pues en la literatura especializada los aumentos registrados en relación a la práctica de ejercicio físico intenso se han cifrado entre un 10.5-40% (Ferris et al., 2007; Gold et al., 2003; Rojas Vega et al., 2006; Tang et al., 2008; Winter et al., 2007) y un 410% (Knaepen et al., 2010). En este sentido, hay que indicar que la práctica totalidad de estudios que han analizado la reactividad del BDNF al ejercicio intenso han utilizado protocolos progresivos y máximos clásicos (Knaepen et al., 2010). Uno de estos estudios, en concreto el desarrollado por Gustaffson et al. (2009), obtuvo resultados que guardan cierta similitud con los aquí hallados. Por una parte, la distribución de los valores correspondientes a la concentración plasmática de BDNF no se ajustó a la normal, algo que además puede justificarse por la alta variabilidad entre sujetos (especialmente en la respuesta al ejercicio). Por otro lado, y aunque los niveles plasmáticos de referencia fueron, en el grupo de hombres sanos, algo inferiores a los encontrados en el presente estudio, los aumentos observados justos al finalizar el esfuerzo máximo (398%) fueron superiores a los aquí registrados. Por último, otra de las similitudes con nuestro estudio fue el análisis de la latencia del BDNF durante el periodo de recuperación,

más en concreto, a los 30 min tras la finalización del esfuerzo. En este punto estos autores observaron un drástico descenso de los niveles plasmáticos de BDNF (mayor a un 65%), quedando cerca, aunque por encima, de los niveles determinados al inicio del ejercicio. En la presente investigación, a los 30 min después haber finalizado el ejercicio, los niveles plasmáticos de esta neurotrofina también disminuyeron de forma importante (curiosamente, un 65%), alcanzando, prácticamente, los niveles registrados antes de la intervención (BDNF30post: 437.04 ± 101.32). En otro estudio, en el que también se analizó la respuesta de BDNF al ejercicio intenso así como su latencia tras el mismo (Laske et al., 2010), los autores comprobaron cómo los niveles de BDNF aumentaron ligeramente justo al finalizar el esfuerzo (16%) y cómo disminuyeron de forma significativa a los 30 min del periodo de recuperación (-11.1%) quedando, incluso, por debajo de los registros previos al ejercicio. Esta corta vida media del BDNF en la circulación periférica ha sido también reconocida por autores como Gold et al. (2003), Rojas-Vega et al. (2006), Tang et al. (2008) y Schmolesky et al. (2013), llegando incluso a afirmar que el tiempo de latencia del BDNF reactivo al estrés inducido por el ejercicio raramente supera los 15 min.

7.3.2. Sobre la respuesta de hormonas de estrés.

El ejercicio físico es uno de los principales agentes estresores que logra, de forma global, una ruptura del estado homeostático. En una primera respuesta ante la situación estresante, se libera epinefrina y norepinefrina desde las glándulas suprarrenales (médula) hacia la circulación periférica, aumentando así su concentración. Al mismo tiempo, en el SNC, se libera noradrenalina y dopamina, en respuesta a la información recibida desde el sistema nervioso autónomo en relación al estrés experimentado por los sistemas cardiorrespiratorio y circulatorio provocado por las demandas fisiológicas del ejercicio. Si la situación de estrés continúa, e incluso aumenta, se activa un mecanismo de *feed-back* hacia el hipotálamo provocando la activación plena del eje HPA (Genuth, 2004).

La actividad del eje HPA se origina en el hipotálamo, con el aumento de la secreción de CRF que, a través de la circulación, alcanza la hipófisis anterior, consiguiendo la liberación de ACTH. Es por ello que, como se ha venido practicando desde hace tiempo, la valoración de los niveles plasmáticos de ACTH ayuda a comprender mejor el grado estrés (físico y somático) inducido por el ejercicio físico.

ACTH

En la presente investigación, los niveles plasmáticos de ACTH encontrados en la situación de pre-ejercicio fueron de 46.82 ± 47.8 pg/mL, si bien, en la literatura, y para poblaciones similares a la aquí analizada, se referencian valores plasmáticos en reposo entre 14 y 37 pg/mL (Duclos et al., 1997, 2001; Heitkamp et al., 1996). Estos valores, además de situarse ligeramente por encima de los de referencia, presentaron una considerable variabilidad interindividual, lo cual parece indicar que, aún tratándose de una situación previa al ejercicio, los sujetos experimentaron estrés en distinto grado. Aunque estos sujetos acudieron al laboratorio una semana antes de la intervención para familiarizarse con el entorno, el instrumental y el personal investigador, diferentes factores, como pueden ser el sometimiento a evaluación, a una venopunción, o la propia activación previa al esfuerzo intenso pudieron inducir estos niveles circulantes. Además, no hay que olvidar que cada sujeto presenta, en un momento dado, un umbral de estrés determinado a la vez que una capacidad reactiva individual de esta hormona.

Siguiendo una dinámica parecida a la del BDNF, la respuesta de ACTH al estrés inducido por el ejercicio físico intenso fue contundente. Como era de esperar, los valores encontrados de justo al finalizar el esfuerzo fueron significativamente superiores a los registrados antes de iniciarlo, llegando a cuantificar un aumento porcentual de, aproximadamente, un 200% (ACTH_{post}: 140.71 ± 107.26 pg/mL). Sin embargo, 30 min después del esfuerzo, estos valores sufrieron un importante

(y significativo) descenso, alcanzando niveles de 78.79 ± 64.47 pg/mL, unas concentraciones que, aún así, fueron superiores a las encontradas antes de realizar el ejercicio ($p=0.045$).

Estos resultados apuntan en la misma dirección que los conseguidos por otros autores al analizar las respuestas de ACTH en esfuerzos de carácter intenso o máximo (Schulz et al., 2000; van der Pompe et al., 2001; McMorris et al., 2009), aunque la magnitud del aumento en su concentración plasmática no fue tan desmesurada como la observada por Marquet et al. (1999), quienes registraron unos incrementos del 550% como respuesta a un esfuerzo máximo sobre cicloergómetro. En cualquier caso, todo parece indicar que la intensidad del ejercicio es un factor clave en el desencadenamiento de la respuesta de ACTH. Así, la definición de una intensidad mínima para provocar la liberación de esta hormona ha sido uno de los principales objetivos en diversas investigaciones. En uno de los primeros estudios efectuados al respecto, el umbral de intensidad para elevar el nivel de catecolaminas, ACTH y cortisol en sangre se situó en un 50 - 80% respecto al $VO_{2m\acute{a}x}$, o sea, un nivel próximo al UAn (Viru y Kyrgue, 1983), algo que, con posterioridad, volvieron a postular Gabriel et al. (1992) y McMorris et al. (2009).

No es de extrañar, por otro lado, que las concentraciones de ACTH disminuyeran a los 30 min tras la finalización del esfuerzo, pues la vida media de esta hormona en circulación se estima en 22 min (Veldhuis et al., 2001). Muy probablemente, y por esta misma razón, sus niveles descendieron de forma significativa respecto a los hallados justo al finalizar el ejercicio intenso manteniéndose todavía por encima de los registrados antes del esfuerzo, algo que coincide con la tendencia observada por Peak et al. (2014), quienes, tras analizar los efectos de una sesión de HIIT, observaron cómo los niveles plasmáticos de ACTH aumentaron significativamente justo después del esfuerzo para disminuir durante los primeros 60 min de la recuperación, alcanzando niveles inferiores a los hallados antes de realizar el ejercicio.

Cortisol

Una de las principales funciones de la ACTH es activar la secreción de cortisol, considerado uno de los principales glucocorticoides así como la hormona más representativa del eje HPA. El cortisol es liberado por la corteza adrenal en respuesta al estrés, en este caso al inducido por el ejercicio físico. Aunque los mecanismos no se han definido todavía con claridad, el cortisol, liberado a la circulación periférica en respuesta al ejercicio, parece jugar un papel clave en el remodelado o renovación de los tejidos (Kraemer y Ratamess, 2005), pues regula el contenido proteico de los músculos inhibiendo la síntesis proteica muscular y estimulando su degradación (Hickson et al. 1990).

Teniendo en cuenta que la ACTH estimula y potencia la liberación de cortisol, no es de extrañar que la intensidad del ejercicio aparezca nuevamente como el factor clave a la hora de conseguir observar aumentos en los niveles de este glucocorticoide. Así, y al hilo de lo que ocurriera con su precursora, intensidades por encima del 70% del VO_{2max} en ejercicios de no más de 15 min de duración, suponen un estímulo (estrés) suficiente a tal efecto (O'Connor y Corrigan, 1987).

Tal y como se ha indicado ya con anterioridad, el ejercicio interválico realizado por los sujetos participantes en la presente investigación se programó a fin de desarrollar potencias de trabajo equivalentes al 100% del VO_{2peak} , un parámetro fisiológico muy similar al VO_{2max} y que es indicativo de una alta intensidad del esfuerzo. Además, varios estudios previos ya han mostrado una importante respuesta de cortisol tras la realización de ejercicios de carácter intermitente (Dimitriou et al., 2002; Hough et al., 2011; Vuorimaa et al., 2008). Bajo estas premisas, la respuesta del cortisol se presumía, desde un principio, evidente. Sin embargo, es importante tener presente que la verdadera respuesta de cortisol a un ejercicio aislado aparece con cierto retardo, pues su secreción vía ACTH apenas muestra concurrencia con el esfuerzo o con su finalización. Así, en el presente estudio, y aunque los niveles de cortisol justo al finalizar el ejercicio fueron significativamente superiores a los niveles previos al esfuerzo (CORTpre: 132.33 ± 35.88 ng/mL vs. CORTpost: 181.41 ± 107.26 ng/mL; $p \leq 0.001$, $r = 0.716$), el

mayor aumento registrado se observó a los 30 min de la recuperación (CORT30post: 234.45 ± 109.63 ng/mL), mostrando diferencias con un alto nivel de significación estadística así como unos destacados tamaños del efecto al compararlos con las dos situaciones experimentales previas ($p=0.042$ y $r=0.425$ en el contraste entre CORTpost y CORT30post y $p \leq 0.001$ y $r=0.828$ en el contraste entre CORTpre y CORT30post). En esta misma línea de resultados se encuentra el estudio de Rojas-Vega et al. (2006), en el que, justo al finalizar un esfuerzo progresivo y máximo, los niveles de cortisol aumentaron ligeramente, si bien únicamente se observaron aumentos significativos a partir de los 10 min del periodo de recuperación. De hecho, y según afirman Kraemer y Ratamess (2005) y Schwarz y Kindermann (1990), tras la realización de un ejercicio intenso, con una implicación importante del metabolismo anaeróbico, las concentraciones de cortisol pueden seguir en aumento hasta los 30 min después de haber finalizado dicho esfuerzo, lo cual coincide plenamente con lo observado en la presente investigación. Además, otra de las similitudes de los resultados de la presente investigación con los hallados previamente por otros autores es la magnitud de la respuesta de cortisol al ejercicio intenso, ya que, en términos porcentuales, nuestros resultados muestran un aumento de la concentración plasmática del 37% justo al finalizar el esfuerzo y del 77% a los 30 min de su conclusión. En el estudio de Rojas-Vega et al. (2006), se registraron incrementos del 75% a los 15 min del periodo recuperación tras un esfuerzo máximo, si bien es cierto que las máximas concentraciones observadas fueron ligeramente inferior a las aquí obtenidas. En su caso, Ratamess (2005), encontraron a los 30 min de la recuperación tras un esfuerzo intenso unas concentraciones máximas que supusieron un incremento del 50% respecto a los valores previos (pre-ejercicio). Tanner et al., (2014), tras analizar los efectos de un esfuerzo intermitente de estructura parecida a la del presente estudio (6 intervalos de 3.5 min de carrera al 90% del VO_{2max} intercalados por periodos de 2 min al 30% del VO_{2max}), encontraron las mayores concentraciones plasmáticas de cortisol transcurridos 15 min de la finalización de dicho esfuerzo, suponiendo éstas un aumento aproximado del 160% respecto a los valores previos al ejercicio, si bien encontraron en varios casos picos de concentración a los 30 min una vez finalizado el ejercicio. Sin embargo, en el

estudio de Peak et al., (2014), los niveles plasmáticos de cortisol alcanzaron su pico justo después de finalizar el ejercicio interválico propuesto, mostrando, en este sentido, una gran dispersión de resultados. Dicha dispersión también ha sido observada en el presente estudio, pues como puede comprobarse en la Tabla 15 y Figura 20 (apartado 6.3.2.3.), la desviación típica de la variable CORTpost y CORT30post adquirió unos valores muy superiores a los correspondientes a la variable CORTpre, es decir, a la concentración plasmática registrada antes de realizar el esfuerzo.

Esta variabilidad del cortisol, tanto en reposo como en respuesta al ejercicio, puede deberse, según Mastorakos y Pavlatou (2005) a la edad o al nivel de entrenamiento (nivel de condición física) de los sujetos. En nuestro estudio, la variabilidad interindividual del cortisol en la situación de pre-ejercicio fue reducida, muy probablemente debido a las características homogéneas de los participantes en relación con su nivel de condición física y su edad (además, los valores se ajustan a los rangos de normalidad). Sin embargo, y como también fue observado por Peak et al. (2014), la respuesta de cortisol al ejercicio fue mucho más heterogénea, lo cual parece apuntar hacia la existencia de umbrales de estrés individuales que consiguen activar de forma individual y circunstancial el eje HPA y enviar una mayor o menor cantidad de cortisol hacia la circulación periférica.

7.4. Sobre los cambios en el estado de ánimo.

En el conjunto de los objetivos propuestos en esta investigación, los efectos del ejercicio intenso sobre la alteración del estado de ánimo ocupan un importante lugar. Para esta evaluación se utilizó la versión reducida del cuestionario POMS (McNair et al., 1971, 1992), validada en español por Balaguer et al. (1993). Dicho cuestionario es, probablemente, la herramienta más utilizada en los estudios que han tratado de constatar el papel modulador del ejercicio en este ámbito (Dubnov y Berry, 2013; Leunes y Burger, 2000). Además, el empleo de este cuestionario permite averiguar no sólo la alteración global del ánimo, calculada en el presente

estudio según el índice iPOMS (Fontani et al., 2009), sino que también ofrece la posibilidad de cuantificar la magnitud de las fluctuaciones en cada una de sus dimensiones, ya tengan éstas un carácter positivo (vigor) como negativo (tensión-ansiedad, depresión, cólera-hostilidad, fatiga y confusión).

Así, y tal y como se puede apreciar en la Tabla 16 (apartado 6.3.4.), se pueden distinguir tres tipos de tendencia en la evolución de las puntuaciones de dichas dimensiones a lo largo de la intervención. Así, la dimensión C-H alcanzó la puntuación más elevada antes de realizar el ejercicio (C-Hpre; 5.04 ± 4.67 puntos) para disminuir, primero, justo al finalizar el esfuerzo y, también, 30 min tras la finalización del mismo (C-Hpost y C-H30post; 4.78 ± 4.29 y 4.12 ± 4.01 puntos, respectivamente). En cualquier caso, los correspondientes contrastes no mostraron diferencias significativas, algo que guardó correspondencia con los tamaños del efecto calculados, siendo éstos “ligeros”.

Por otra parte, las dimensiones DEP, FAG y CFS siguieron un mismo patrón de respuesta: aumentaron sus valores justo al finalizar el ejercicio reduciéndose posteriormente a los 30 min tras dicha finalización. De estas dimensiones, destaca FAG, cuyo aumento al finalizar el esfuerzo podría cifrarse en un 150% respecto a los valores iniciales ($p \leq 0.001$) lo que, además, supuso un tamaño del efecto que podría considerarse como “grande” ($r=0.752$). También es de resaltar el comportamiento de la dimensión DEP, pues si los aumentos al finalizar el ejercicio (DEPpost) no mostraron ningún tipo de significación estadística respecto a los registrados antes de la intervención, el agudo descenso observado a los 30 min de haber finalizado el ejercicio mostró un nivel de significancia relevante (además de un tamaño del efecto de carácter “mediano”), cayendo, incluso, por debajo de los niveles iniciales (3.36 ± 8.94 puntos).

Por último, la dimensión vigor (VIG) así como la puntuación total (iPOMS) vieron disminuidos sus niveles inmediatamente después de haber finalizado el ejercicio para, posteriormente, y tras los correspondientes aumentos, acercarse a los valores previos a la intervención. En este sentido, el valor correspondiente al iPOMS descendió significativamente justo al finalizar el ejercicio (iPOMSpost; de

3.77±2.99 a 2.42±2.21 puntos; $p=0.002$; $r=0.611$ o tamaño del efecto “mediano”) para luego aumentar y marcar significatividad estadística a los 30 min después del esfuerzo respecto a iPOMSp_{post} (iPOMS_{30post}= 3.59±1.51; $p=0.009$), definiendo un tamaño del efecto muy parecido al anterior ($r=0.525$).

Estos últimos datos son, quizás, los más reveladores, pues, por un lado, se consideran un grupo de dimensiones negativas del POMS (DEP, FAG y CFS) y, por otro, la única dimensión positiva del estado de ánimo (VIG) y el iPOMS, es decir, la puntuación global del POMS. Bajo esta perspectiva, los efectos generados por el ejercicio físico de alta intensidad aplicado en este estudio inducen un descenso del estado de ánimo, o dicho de otra manera, una disminución de VIG e iPOMS a la vez que un aumento de, prácticamente, todas las dimensiones negativas del cuestionario.

Antes de realizar cualquier valoración sobre los resultados aquí encontrados, es necesario indicar que la intensidad del ejercicio realizado es uno de los factores determinantes a la hora de alterar las respuestas afectivas y alterar el ánimo (Berger, 2009). De hecho, diferentes investigaciones han hallado aumentos o mejoras en el estado de ánimo después de realizar esfuerzos de baja y/o moderada intensidad (Lind et al., 2008; Parfitt et al., 2000). Sin embargo, tras reunir y revisar las investigaciones en las que se evaluaron los efectos del ejercicio físico intenso sobre el estado de ánimo, Berger y Motl (2000) no encontraron ningún tipo de evidencia en relación con aumento del mismo.

Al hilo de lo anterior, algunos autores han llegado a establecer una cierta relación dosis-respuesta (Gomez-Pinilla y Hillman, 2013; Mattson, 2012). Esta relación parece seguir, también, un principio hormético, es decir, nuevamente una trayectoria bifásica (“U” invertida), en la que intensidades bajas y moderadas-bajas del ejercicio generarían un efecto positivo sobre el estado de ánimo mientras que intensidades elevadas conllevarían bien un efecto negativo o bien no inducirían alteración alguna. En cualquier caso, y bajo esta concepción, intensidades correspondientes al UAn marcarían el punto de inflexión en este tipo de relación (Oliveira et al., 2015).

Como es bien sabido, la intensidad desarrollada en el esfuerzo interválico aplicado en el presente estudio fue alta (superando el mencionado umbral), pues los sujetos pedalearon en repetidas ocasiones desarrollando potencias equivalentes a sus respectivos VO_{2peak} , lo que también se constata por los valores de los diferentes parámetros fisiológicos registrados durante el mismo y los datos referentes a la percepción subjetiva de dicho esfuerzo. Aunque los estudios que, previamente, han tratado de establecer un vínculo entre la práctica de ejercicio físico y un descenso (empeoramiento) del estado de ánimo han resultado ciertamente inconclusas (Dunton et al., 2014; Liao et al., 2015), lo cierto es que el descenso observado justo al finalizar el esfuerzo interválico podrían encontrar una justificación en el principio hormético antes mencionado. En este sentido, uno de los estudios que, por su estructura, diseño y resultados, se sitúa en la línea del presente es el realizado por Hall et al. (2002), si bien en dicha investigación, los sujetos (también estudiantes universitarios) se ejercitaron con intensidades progresivas hasta el agotamiento. En cualquier caso, antes, durante, justo después y 30 min después de este esfuerzo intenso, que tuvo una duración media de 11 min, los sujetos completaron diferentes escalas (no el POMS), entre las que se encontraba una relacionada con los sentimientos percibidos (*Feeling Scale*). Durante el ejercicio, y a medida que la intensidad iba aumentando, especialmente tras alcanzar el UAn, los valores de dicha escala, equiparables, según los autores, al estado de ánimo, fueron disminuyendo hasta conseguir observar los más bajos justo al finalizar el esfuerzo.

Al margen de lo anterior, y como ya se ha indicado en apartados introductorios, es importante analizar qué otros factores, además de la intensidad del esfuerzo, son responsables de la alteración del estado de ánimo. En este sentido, Bryan et al. (2007), en su modelo transdisciplinar sobre la práctica voluntaria de ejercicio físico, apuntan que uno de estos factores clave es el conjunto de respuestas fisiológicas que se producen con el ejercicio, si bien la forma en la que dichas respuestas son interpretadas por el sujeto en cuestión (como es el caso de la percepción subjetiva de esfuerzo), puede ser trascendental. En el presente estudio, los sujetos calificaron el esfuerzo a su término de “muy duro” y “extremadamente

duro”, lo que se corresponde con puntuaciones en la escala RPE aquí utilizada por encima de 18 puntos, unos valores prácticamente similares a los encontrados por Hall et al. (2002). Cabe pensar que esta interpretación subjetiva del esfuerzo elaborada a partir de las sensaciones experimentadas hacia el final del mismo (fatiga, dolor, etc.), pueden condicionar, en general, y según hipotetizan Bryan et al. (2007), estos descensos en el estado de ánimo.

Por otro lado, los efectos de varias respuestas fisiológicas asociadas al ejercicio físico también podrían, *per se*, modular los cambios en el estado de ánimo. En este sentido, el BDNF parece jugar un interesante papel. Al margen de los estudios efectuados con poblaciones patológicas, en los que bajas concentraciones de BDNF circulante se han vinculado con cuadros de depresión, según Bryan et al. (2007), una baja respuesta de BDNF al ejercicio puede llegar a limitar los efectos positivos del esfuerzo sobre el estado de ánimo. Además, y como ya se ha indicado antes, la activación del eje HPA a consecuencia del estrés derivado del ejercicio físico intenso produjo la liberación de cortisol y, por ende, el aumento en sus niveles plasmáticos. Si bien es cierto que existe una buena dosis de complejidad a la hora de definir los efectos de los glucocorticoides sobre el estado de ánimo (Wirth et al., 2011), probablemente, y dado que el cortisol tienen un efecto estimulante sobre áreas cerebrales implicadas en las emociones, como es el caso de la amígdala (Duvarci y Pare, 2007), el aumento de los niveles de esta hormona, junto con la acción de la noradrenalina (no analizada en la presente investigación) puede activar circuitos neuronales en esta estructura cerebral promoviendo alteraciones en las emociones y estados de ánimo (Roosendaal et al., 2006). En cualquier caso, el efecto del cortisol sobre el estado de ánimo podría tener un carácter más crónico que agudo (como es el caso de la presente investigación), siendo necesario, además, que los niveles circulantes de cortisol presentaran, de forma constante, unos valores elevados (Dubnov y Berry, 2013)

Por último, y en lo que respecta al efecto residual del ejercicio intenso sobre el estado de ánimo, hay que indicar que los resultados observados en la presente investigación son ciertamente novedosos pues, tomando como referencia el descenso provocado justo al finalizar el esfuerzo, el estado de ánimo recuperó,

prácticamente, los valores encontrados antes de realizar el ejercicio tras 30 min de recuperación. Estos datos coinciden, en parte, con los aportados por Hall et al. (2002), quienes registraron un descenso de la tensión y un aumento de la puntuación en la escala *Feeling Scale* a lo largo de los 20 min de recuperación tras un esfuerzo progresivo e incremental sobre tapiz rodante.

7.5. Sobre la memoria de trabajo.

Una de las más destacadas funciones ejecutivas cerebrales es la memoria de trabajo. Al margen de otros aspectos, su rol en los procesos de aprendizaje y atención es clave, de ahí el creciente interés científico por ella durante los últimos años. Tal y como se ha podido constatar, el ejercicio físico ejerce, en general, un efecto potenciador de capacidad cognitiva, un hecho bien detallado en sujetos activos. Es por ello que las investigaciones que plantean intervenciones a través del ejercicio físico han dirigido también su atención hacia la memoria de trabajo.

Sin embargo, además de ser pocos los estudios en los que se ha evaluado el efecto agudo del ejercicio físico sobre la memoria de trabajo, los resultados son ciertamente inconsistentes (Coles y Tomporowski, 2008; Li et al., 2014), llegando a cuestionar el uso del ejercicio físico con tales menesteres (Wang et al., 2015). Tres de las razones por las que los resultados obtenidos no facilitan la consecución de la correspondiente evidencia podrían ser: a) una errónea definición y delimitación de este concepto; b) la forma en la que es evaluada dicha función ejecutiva, y c) la existencia de diferencias individuales en esta capacidad memorística. En este sentido, y sin olvidar que la definición y/o delimitación incorrecta de cualquier función puede derivar en una prueba de evaluación totalmente desajustada, la memoria de trabajo quedó definida en el presente estudio a través del modelo evolucionado de Cowan (2005). Bajo esta consideración, una de las pruebas más ajustadas a la evaluación de la memoria de trabajo es el DST, incluido en la batería WAIS-III (Wechsler, 1999), y que es, a la vez, una de las pruebas más utilizadas en la exploración neurológica (Tamayo et al., 2012). Está formada por dos tareas: a)

retención de dígitos directos, que consiste en repetir, en el mismo orden, series incrementales de dígitos que se presentan oralmente (DST-D), y b) retención de dígitos inversos, en la que se deben repetir series incrementales de dígitos en orden inverso al presentado (DST-I). La suma de los dos resultados conforma la puntuación total del test (DST-T). Algunos autores consideran la tarea de retención de dígitos directos como una medida de la eficacia de la atención verbal más que de la memoria propiamente dicha (Lezak et al., 2004). En cualquier caso, El rango normal de ejecución para la población joven española es de 7 ± 2 puntos, aunque en la adaptación española del WAIS-III este rango se sitúa en 6 ± 1 puntos (Wechsler, 1999). Por otro lado, la tarea de dígitos inversos implica un rastreo mental en el que intervienen procesos verbales y, especialmente, la memoria de trabajo. La diferencia entre las pruebas de registro directo e indirecto se sitúa alrededor de 1 punto (de 0.59 a 2) (Tamayo et al., 2012; Wilde et al., 2004).

En cuanto a las posibles diferencias individuales en esta capacidad memorística, es importante resaltar que, antes de comenzar con la intervención, éstas fueron mínimas, pues, si en algunas investigaciones se han constatado influencias de la edad y del grado académico de los evaluados (Conway et al., 2005; Hsieh y Tori, 2007; Wilde et al., 2004), en el presente estudio los sujetos se englobaron en un estrecho rango de edades y presentaron un similar nivel académico. Como consecuencia, se constató una baja dispersión de las variables DST-Dpre (6.04 ± 1.06 dígitos), DST-Ipre (4.56 ± 0.92 dígitos) y DST-Tpre (10.60 ± 1.35 dígitos) (Tabla 17, apartado 6.3.5.). Además, estos resultados coinciden plenamente con los cifrados por Tamayo et al., 2012) para la población española de un rango de edad en el que se incluyen los participantes en el presente estudio.

Por otra parte, y tal y como se puede comprobar en la mencionada Tabla así como en la Figura 21, el ejercicio intenso provocó aumentos en el rendimiento en todas las variables derivadas de la prueba DST. En este sentido, y aunque el rendimiento en la prueba de orden directo mostró ligeras mejoras, los resultados más destacados se centran en el rendimiento en la prueba de orden inverso (DST-I) así como en la puntuación total (DST-T), en ambos casos justo al finalizar el esfuerzo intenso. En el caso del orden inverso, los valores post-ejercicio (DST-Ipost)

alcanzaron los 5.22 ± 1.26 puntos, una cifra significativamente superior ($p=0.05$) a la registrada al inicio del ejercicio y que se vio ligeramente reducida a los 30 min de haber finalizado el ejercicio para, prácticamente, volver al nivel de rendimiento del inicio de la intervención (DST-I30post: 4.80 ± 1.83). Considerando la puntuación total de la prueba, la mejora observada a la finalización del esfuerzo mostró significatividad estadística en su contraste con los valores previos al ejercicio (11.70 ± 1.89 vs. 10.60 ± 1.35 puntos, respectivamente; $p=0.011$). Además, la puntuación total de la prueba registrada 30 min después de la finalización del esfuerzo, que también sufrió un ligero descenso respecto a la observada justo al final del ejercicio (hasta los 11.04 ± 3.76 puntos), se mantuvo por encima de los valores previos a la intervención ($p=0.042$), lo que también sirvió para desechar cualquier efecto de un error progresivo debido al aprendizaje. En este sentido, no hay que olvidar, también, el carácter estable que se ha atribuido a esta función ejecutiva (Klein y Fiss, 1999), dando más valor, si cabe, a las modificaciones aquí provocadas por el ejercicio físico.

Teniendo en cuenta estos resultados, todo parece indicar que el estrés inducido por el ejercicio físico intenso potenció la memoria de trabajo, una potenciación que se caracterizó, además, por un corto periodo de latencia. Estos resultados se desmarcan de una serie de estudios previos recogidos en un completo metaanálisis en el que se concluyó que el ejercicio físico no puede entenderse como un factor estimulador de la memoria de trabajo (Smith et al., 2010). También difieren de otras investigaciones en las que se apunta al ejercicio aeróbico de intensidad moderada ($60-80\% \text{VO}_{2\text{max}}$ o FC_{max}) como la forma aguda más eficaz de potenciar la memoria de trabajo (Li et al., 2014; Pontifex et al., 2009; Sibley y Beilock, 2007). De hecho, se ha llegado a definir un punto óptimo en la relación ejercicio - función ejecutiva (Kashihara et al., 2009). Dicho punto, correspondiente al UAn, marca un modelo de “U” invertida que atiende, a su vez, a un principio hormético, en el que intensidades bajas y moderadas-bajas del ejercicio generarían un efecto positivo sobre las funciones ejecutivas en general, y sobre la memoria de trabajo en particular, mientras que intensidades elevadas conllevarían bien un efecto negativo o bien no inducirían alteración alguna.

Al margen del aumento del flujo sanguíneo en áreas corticales y subcorticales que se consigue con la realización de ejercicio físico y que, además de estimular la síntesis y uso de ciertos neurotransmisores, parece, aunque con ciertas conjeturas (Ogoh et al., 2014), ejercer un efecto positivo sobre la actividad cognitiva (Antunes et al., 2006; Querido y Sheel, 2007), el razonamiento neurobiológico que hay detrás del efecto del ejercicio físico sobre las funciones ejecutivas, en este caso sobre la memoria de trabajo, resulta complejo, si bien varios estudios señalan directamente a la conexión entre la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo como clave en el almacenamiento y la gestión a corto plazo de la información. En este sentido, el BDNF parece ejercer una función primordial, pues diversas tareas de aprendizaje y memoria en las que se involucran estas estructuras requieren de unos niveles óptimos de BDNF a fin de establecer memorias estables y contrarrestar, al mismo tiempo, su deterioro (Bekinschtein et al., 2014). Así, se ha constatado que el BDNF, unido a su receptor trkB, es fundamental en la plasticidad sináptica y crecimiento del hipocampo, lo cual favorece los procesos de aprendizaje y memoria (Ding et al., 2011). El ejercicio físico (agudo o crónico) aumenta las concentraciones sanguíneas de BDNF (Knaepen et al., 2010), habiéndose asociado dichos incrementos ya no sólo con los del volumen del hipocampo (Erickson et al., 2011), sino que también se ha llegado a establecer una relación entre la respuesta aguda de BDNF al ejercicio físico y la mejora del rendimiento en tareas memorísticas o de aprendizaje (Winter et al., 2007).

Por otro lado, y al igual que se ha observado en el presente estudio, el estrés inducido por el ejercicio físico provoca la liberación de diferentes hormonas, entre las que destacan ACTH y cortisol. La liberación de ACTH por parte de la hipófisis en situaciones de estrés está vinculada, también, con un aumento de la actividad del sistema límbico, lo cual podría afectar negativamente al funcionamiento de la corteza prefrontal y, en consecuencia, podría alterar las funciones ejecutivas (Dietrich, 2003; Miller y Cohen, 2001). Sin embargo, atendiendo a los resultados aquí plasmados, no parece que el estrés inducido por el ejercicio intenso provocara tal afectación, pues justo al finalizar dicho esfuerzo se registró un aumento significativo de los niveles plasmáticos de ACTH a la vez que una mejora

significativa en el rendimiento en la prueba DST-I y, consecuentemente, en la DST-T. Estos resultados guardan cierta similitud con los obtenidos por McMorris et al., (2009), quienes encontraron una relación inversa entre el aumento combinado de epinefrina y ACTH y el tiempo de reacción en una prueba de tipo “*flanker task*”, destinada a la evaluación del control inhibitorio. Esta relación inversa fue hallada en 24 sujetos jóvenes al analizar los efectos de un ejercicio intenso (80% de la potencia aeróbica máxima) mantenido durante 15 min.

En relación con el cortisol, cuya liberación desde las glándulas suprarrenales supone la acción final de la activación del eje HPA en respuesta al estrés, se ha llegado a establecer un efecto negativo sobre la plasticidad y/o neurogénesis en el hipocampo cuando sus niveles circulantes son elevados, pues este esteroide, que goza de un buen número de receptores específicos en las neuronas de esta estructura cerebral (McGaugh y Roozendaal, 2002; Weinberg et al., 2014), inhibe el transporte de glucosa en dicha área cerebral (Duman, 2002). En este sentido, otros autores han constatado un deterioro cognitivo vinculado a altas concentraciones de esta hormona (Vedhara et al. 2000).

En cualquier caso, los niveles moderados de cortisol, derivados de un estrés también moderado, son representativos de una activación óptima generalizada (*arousal*), limitando, a través de un mecanismo autorregulador o de *feed-back*, la secreción de CRF y ACTH, que también se ven involucradas en la modulación del *arousal* (Lambourne y Tomporowski, 2010). De esta forma, ejercicios de intensidad moderada pueden aumentar dicha activación, facilitando la acción de la corteza prefrontal sobre el hipocampo y la amígdala mejorando, consecuentemente las funciones ejecutivas (Magnie et al., 2000; Lambourne y Tomporowski, 2010; Dietrich y Audiffren, 2011; Pesce et al., 2011; Chang et al., 2012, 2014). Tal es así, que el papel del cortisol sobre las funciones ejecutivas también parece ajustarse al modelo de “U” invertida indicado con anterioridad (Blair et al., 2005; Lupien et al., 2005; Lupien y McEwen, 1997), en el que elevadas concentraciones de cortisol interferirían de forma negativa sobre la actividad de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas (Elzinga y Roelofs, 2005; Oei et al., 2006) a través, incluso, de la inhibición de los sistemas dopaminérgicos de

búsqueda y recompensa en los que se ve implicada la amígdala (Henckens et al., 2012; Quesada et al., 2012; Tops et al., 2004). En este sentido, los resultados del presente estudio pueden interpretarse, en cierto modo, bajo lo aquí expuesto, pues, aunque los niveles plasmáticos de cortisol aumentaron de forma significativa justo al finalizar el esfuerzo intenso (lo cual coincidió con una mejora en el rendimiento de las pruebas DST-I y DST-T), las mayores concentraciones de esta hormona se registraron 30 min después de la finalización del esfuerzo, coincidiendo, esta vez, con un descenso del rendimiento en la prueba DST, especialmente en la de orden inverso.

Por último, y en lo que hace referencia a la latencia del efecto generado por el ejercicio intenso sobre la memoria de trabajo, es importante considerar que varios autores han cuestionado este tipo de registros ya que las diferencias interindividuales en el estado de forma pueden condicionar el proceso de recuperación (los sujetos con mejor condición física suelen recuperarse antes y de manera más eficiente que los sujetos con peor estado de forma) y, en consecuencia, el rendimiento en las pruebas cognitivas aplicadas tiempo después de haber finalizado el esfuerzo (Kjaer, 1989). En el presente estudio, la configuración final de la muestra dio como resultado un grupo homogéneo en la gran mayoría de criterios de selección, entre los que se encuentra el nivel de condición física. Así, las posibles diferencias que, entre sujetos, pudieran darse en relación con el proceso de recuperación durante los 30 min post-esfuerzo quedaron minimizadas.

Al margen de lo anterior, son pocos los estudios en los que se ha abordado dicho efecto retardado sobre ésta y otras funciones ejecutivas. En cualquier caso, y a diferencia de los resultados aquí hallados, la flexibilidad mental o cognitiva de hombres y mujeres que realizaron un esfuerzo aeróbico de 40 min de pedaleo sobre cicloergómetro mejoró ostensiblemente 40 min después de haber finalizado dicho ejercicio (Tompsonowski y Ganio, 2006). La potenciación retardada de este rendimiento cognitivo a través del ejercicio fue fundamentada por estos autores en base al modelo de aprendizaje distribuido propuesto por Pellegrini and Bjorklund (1997), el cual estipula que cualquier interrupción o pausa en una tarea de alta demanda mental produce mejoras a corto plazo en el rendimiento cognitivo.

En un reciente estudio, en el que se han aplicado un diseño y un protocolo muy similares a los aquí empleados, se han conseguido observar mejoras en las funciones ejecutivas (control inhibitorio) a los 30 min de haber realizado un esfuerzo interválico de alta intensidad (Tsukamoto et al., 2016). Sin embargo, estos resultados, y también los expuestos con anterioridad, no coinciden con los hallados en la presente investigación, pues, como ya se ha mencionado antes, el rendimiento en la prueba DST mejoró significativamente justo después del esfuerzo interválico, disminuyendo (aún manteniéndose por encima de los niveles pre-ejercicio) a los 30 min de la recuperación.

En definitiva, resulta obvio que ciertas dosis de estrés son necesarias para potenciar las funciones ejecutivas en general y la memoria de trabajo en particular (Schoofs et al., 2008). No obstante, en nuestro estudio, tras aplicar un ejercicio de alta intensidad que derivó en altos grados de estrés y de actividad del eje HPA, se observó una potenciación de la memoria de trabajo justo al finalizar dicho esfuerzo que se difuminó durante el periodo de recuperación.

7.6. Sobre la relación entre las variables objeto de estudio.

Sin restar importancia a otros resultados obtenidos en el estudio, la relación entre variables supone una parte fundamental de la investigación, tal y como se desprende de los objetivos en ella planteados.

Como en cualquier investigación, las relaciones establecidas entre variables de diferente naturaleza son, quizás, las más impactantes o significativas desde el punto de vista científico. Sin embargo, esta circunstancia no debe servir para despreciar la existencia de otras relaciones que, o bien implican a variables de la misma o similar naturaleza (incluso pueden llegar a formar parte de un mismo concepto o constructo) o bien están muy constatadas en la literatura específica debido, por ejemplo, a una lógica o fundamento fisiológico. Así, en el presente estudio, podemos englobar dentro del primer grupo a las relaciones que se han

establecido entre las diferentes variables que conforman la evaluación de la memoria de trabajo en la prueba de retención de dígitos (DST-D, DST-I y DST-T) y las establecidas entre las diferentes dimensiones que constituyen el estado de ánimo según el POMS (T-A, DEP, C-H, VIG, FAG, CFS, iPOMS). Por otra parte, las relaciones entre las dos hormonas de estrés aquí analizadas, ACTH y cortisol, se incluirían en el segundo grupo. Además, existe otro tipo de relación entre variables, principalmente de la misma naturaleza, que depende del factor tiempo, es decir, el establecimiento de un patrón común de comportamiento de estas variables cuando se analizan a lo largo del tiempo (p.e.: pre vs. post).

Atendiendo a lo anterior, una de las relaciones más evidentes es la establecida entre los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol. Dado que la primera hormona actúa como precursora de la segunda, siendo el principal predictor de su respuesta (Dickerson y Kemeny, 2004), es lógico pensar en este tipo de vínculo, especialmente cuando el eje HPA se activa. Tal y como se ha expuesto en el capítulo dedicado a los resultados de esta investigación (Figuras 22, 25 y 30; apartados 6.3.6.1., 6.3.6.2. y 6.3.6.3., respectivamente), se observaron fuertes relaciones entre los niveles plasmáticos de estas dos hormonas en los tres puntos de análisis, alcanzando valores de ρ de 0.649 ($p \leq 0.001$), en la situación previa al ejercicio, de 0.577 ($p = 0.003$) justo al finalizarlo y de 0.731 ($p \leq 0.001$), a los 30 min del periodo de recuperación. Aunque con algunas discrepancias, esta relación está bien documentada en la literatura. Así, Gabriel et al. (1992), detectaron aumentos concomitantes de ACTH y cortisol en los sujetos participantes en su estudio, en el que desarrollaron un esfuerzo de intensidad correspondiente al 100% del UAn. Este paralelismo en la respuesta de ambas hormonas también fue objeto de estudio por parte de Dickerson y Kemeny (2004), quienes, en su metaanálisis, así lo corroboraron. Sin embargo, otros estudios, como el realizado por Schwarz y Kindermann (1990) difieren, en cierto modo, de los anteriores. En primer lugar, estos autores no encontraron relación alguna entre las concentraciones de ACTH y cortisol tras un esfuerzo progresivo y máximo, y, por otro lado, la relación entre estas hormonas antes de realizar un esfuerzo anaeróbico fue de carácter inversa.

En la misma línea, se encontraron tal y como ha quedado expuesto en las Tablas 18, 19 y 20 (apartados 6.3.6.1., 6.3.6.2. y 6.3.6.3., respectivamente), se registraron diferentes relaciones bajo significación estadística entre las dimensiones que conforman el POMS. Lógicamente, e independientemente del punto de análisis considerado, las dimensiones que expresan un estado de ánimo negativo mostraron importantes vínculos entre sí, relacionándose de forma indirecta con las dimensiones de carácter positivo así como con la puntuación global de dicho cuestionario (iPOMS), ya que, para su cálculo, se establece un cociente en cuyo numerador se ubica la dimensión VIG (carácter positivo) y en el denominador una puntuación promedio de las dimensiones con carácter negativo (T-A, DEP, FAG, C-H y CFS). Bajo esta consideración, y antes de realizar el esfuerzo intenso, cabe destacar las relaciones inversas y con significatividad estadística establecidas entre DEP y iPOMS ($\rho=-0.602$; $p\leq 0.001$), entre FAG y iPOMS ($\rho=-0.706$; $p\leq 0.001$) y entre C-H y iPOMS ($\rho=-0.797$; $p\leq 0.001$). Por el contrario, la dimensión VIG mostró una relación directa con iPOMS ($\rho=0.654$; $p\leq 0.001$). Vínculos similares fueron también hallados justo al finalizar el esfuerzo intenso, aunque, en esta ocasión, la dimensión C-H no mostró relaciones significativas de relevancia. También es importante resaltar las relaciones establecidas entre FAG y iPOMS y entre CFS y iPOMS, pues fueron las que alcanzaron una mayor magnitud en lo que al estadístico ρ se refiere (-0.778 y -0.793, respectivamente; $p\leq 0.001$ en ambos casos). Al mismo tiempo, aunque en sentido positivo, la dimensión VIG guardó una fuerte relación con iPOMS ($\rho=0.753$; $p\leq 0.001$). Por último, 30 min después de la finalización del ejercicio intenso, se halló, nuevamente, una importante relación inversa entre FAG y iPOMS ($\rho=-0.547$; $p=0.007$) así como directa entre VIG y iPOMS ($\rho=0.517$; $p=0.012$).

Por otro lado, y como se puede constatar en la Figuras 24, 29 y 32 (apartados 6.3.6.1., 6.3.6.2. y 6.3.6.3., respectivamente) se dieron relaciones significativas entre las variables vinculadas con la prueba DST en los tres puntos de análisis. De una forma más específica, se han observado estrechos vínculos (relaciones directas) entre las variables DST-D y DST-T así como entre DST-I y DST-T, registrando valores de ρ entre 0.589 ($p=0.002$) y 0.880 ($p\leq 0.001$). Además, a los

30 min de haber finalizado el ejercicio interválico de alta intensidad, también se observó una estrecha relación entre DST-D30post y DST-I30post ($\rho=0.470$; $p=0.018$), no observada en los puntos de análisis anteriores. Estos obvios resultados eran de esperar, ya no sólo por tratarse de variables de la misma naturaleza, sino también porque, independientemente del punto de análisis del que se trate, la variable DST-T es el resultado de la suma de DST-D y DST-I. Además, los resultados de esta variable (DST-T) a lo largo de la intervención también guardan una relación significativa, destacando la establecida entre DST-Tpre y DST-Tpost ($\rho=0.574$; $p=0.004$).

En cuanto a las relaciones establecidas entre los diferentes puntos de análisis, también se hallaron relaciones de cierta relevancia. Así, en lo que hace referencia a los niveles plasmáticos de BDNF, se obtuvieron relaciones significativas entre todos los estos puntos (Figura 34; apartado 6.3.6.4.), si bien destaca por su mayor impacto estadístico la relación entre BDNFpre y BDNFpost ($\rho=0.768$; $p\leq 0.001$). Este conjunto de relaciones da a entender que las concentraciones basales de este factor neurotrófico podrían servir como elemento predictor de las sus respuestas al ejercicio físico intenso.

Por el contrario, los niveles plasmáticos de ACTH previos al esfuerzo no presentaron relación significativa alguna con las concentraciones de esta hormona en los dos puntos de análisis restantes, por lo que se hace difícil predecir la reactividad de esta hormona frente al ejercicio a partir de niveles basales o previos. Al margen de lo anterior, y como se puede comprobar en la Figura 37 (apartado 6.3.6.4.), el valor de ACTHpost mostró una relación significativa con los correspondientes a ACTH30post ($\rho=0.625$; $p=0.001$), lo que apunta a una cierta uniformidad en la disminución de los niveles circulantes de esta hormona tras la desaparición del agente estresor, en este caso el ejercicio físico intenso.

En cuanto al cortisol, y en la misma línea que el BDNF, se encontraron relaciones significativas entre los niveles plasmáticos previos al esfuerzo (CORTpre) y los encontrados justo al final del mismo (CORTpost), registrándose un valor de $\rho=0.645$ ($p=0.001$); además, los niveles correspondientes a CORTpost mostraron

un elevado grado de correlación con los pertenecientes a CORT30post ($\rho=0.737$; $p\leq 0.001$).

Las relaciones de las distintas variables o dimensiones englobadas en el POMS a lo largo de la intervención resultaron también razonables. Así, se encontraron relaciones positivas entre las variables que otorgan un carácter negativo al estado de ánimo (T-A, DEP, FAG, C-H y CFS), también en la de carácter positivo (VIG) y en la puntuación global del POMS (iPOMS) en los tres puntos de análisis. Además, tal y como queda expuesto en la Tabla 21 (apartado 6.3.6.4.), son de destacar las relaciones inversas pero, a la vez, significativas establecidas entre las variables FAG y CFS y el resultado global del cuestionario POMS, es decir, la variable iPOMS. En el primer caso, se halló una relación entre FAGpre y iPOMSpost de $\rho=-0.506$ ($p=0.014$), a la vez que también se registró una relación negativa entre CFSpre y iPOMSpost ($\rho=-0.552$; $p=0.006$). Así pues, resulta lógico pensar que los sujetos con mayores niveles de fatiga y de confusión al inicio del ejercicio fueron los que menor estado de ánimo expresaron justo al finalizar el ejercicio. Otro dato relevante es la relación directa entre iPOMSpre y VIGpost ($\rho=0.463$; $p=0.026$), lo que, en un sentido contrario al anterior, indica que los sujetos con mayor estado de ánimo antes de iniciar el esfuerzo mostraron un mayor vigor al final del mismo.

En lo que respecta a la memoria de trabajo, y tal y como ha quedado expuesto en el apartado 6.3.6.4., todas las variables relativas a la prueba DST, pero en especial, la puntuación global de la misma (DST-T), mostraron entre sí relaciones significativas al contemplar los tres puntos de análisis definidos en la intervención. Tratándose de relaciones de tipo directo, todo parece indicar que a mayor capacidad de retención de dígitos en situación neutra, es decir, sin la acción de un agente estresor (en este caso, los resultados previos al ejercicio), existe una menor interferencia de dicho agente estresor cuando dicha capacidad vuelve a evaluarse (finalización ejercicio físico intenso) y un menor deterioro con el paso del tiempo (30 min en el periodo de recuperación).

Al margen de las relaciones indicadas con anterioridad, y fruto del contraste entre variables de diferente naturaleza, se obtuvieron interesantes vínculos, los cuales se exponen a continuación.

7.6.1. BDNF y hormonas de estrés.

A excepción de la débil relación observada entre BDNF_{post} y ACTH_{30post} ($\rho=0.434$; $p=0.038$), la cual carece relevancia según las pretensiones del presente estudio, no se dio ninguna otra entre los niveles plasmáticos de BDNF y los de ACTH o cortisol. Aunque no se dispone de mucha información de referencia al respecto, investigaciones previas han establecido una relación negativa o inversa entre BDNF y cortisol (Zheng et al., 2010). De hecho, y aunque este tipo de vínculo se ha constatado, principalmente, al evaluar los efectos crónicos de la práctica del ejercicio sobre los niveles de esta neurotrofina, algunos autores han demostrado que tras la administración aguda de glucocorticoides reduce la expresión de BDNF (Smith et al., 1995), pudiendo afectar tanto a sus niveles circulantes como a su presencia en ciertas áreas cerebrales, como es el caso del hipocampo (Russo-Neustadt et al., 2001).

Dado que, como ya se ha mencionado con anterioridad, tanto el cortisol como el BDNF ejercen diferentes funciones en la regulación del metabolismo energético (Jeon y Ha, 2015; Tsao et al., 2008), no es de extrañar que, en respuesta al ejercicio intenso impuesto en la presente investigación se observaran importantes aumentos de los niveles circulantes de estas dos moléculas, lo cual difiere de la relación inversa establecida por los autores mencionados con anterioridad. Además, la ausencia de relación entre BDNF y ACTH o cortisol a lo largo de los tres puntos de análisis fijados en la presente investigación, coincide con la conclusión a la que llegaron Rojas-Vega et al. (2006) en su estudio, en el que tampoco se encontraron relaciones entre BDNF y cortisol a pesar de sus aumentos en sus concentraciones circulantes en respuesta al ejercicio intenso. Dicha conclusión se basa en las diferentes dinámicas de esta respuesta. En la presente investigación, los niveles plasmáticos de BDNF experimentaron un aumento significativo justo después de finalizar el ejercicio interválico, siendo éste, además, el de mayor magnitud de todos los registrados. Sin embargo, y aunque la concentración de

cortisol también aumentó de forma significativa justo después de dicho esfuerzo, los mayores niveles plasmáticos de esta hormona se encontraron a los 30 min del periodo de recuperación, momento en el cual la concentración de BDNF había descendido hasta, prácticamente, alcanzar los valores hallados antes de realizar el ejercicio.

7.6.2. BDNF y estado de ánimo.

Uno de los objetivos generales del estudio planteaba evaluar las posibles alteraciones en el estado de ánimo derivadas de la práctica de ejercicio físico intenso y comprobar si, en caso de darse, éstas se relacionan con las respuestas de BDNF.

Esta probable relación se basa en conclusiones de estudios previos en los que se ha vinculado a este factor neurotrófico con enfermedades mentales relacionadas con la alteración del estado de ánimo. En este sentido, tres metaanálisis de relevancia han confirmado que los niveles séricos o plasmáticos de BDNF son más bajos en pacientes con depresión o trastorno bipolar involucrando a esta neurotrofina en la patogénesis de esta enfermedad (Bocchio-Chiavetto et al., 2010; Kapczinski et al., 2008; Sen et al., 2008). Además, se han definido propiedades antidepresivas del BDNF (Hashimoto, 2010), lo que, junto a lo anterior, pone a este factor neurotrófico, y su posible uso terapéutico, en el centro de las dianas de la investigación sobre enfermedades relacionadas con las alteraciones del ánimo. Sin embargo, existen pocas evidencias de los efectos agudos que el BDNF podría generar en este sentido.

En el presente estudio, en el que, de forma novedosa, se ha comprobado el nivel de relación entre los niveles de BDNF y las alteraciones del estado de ánimo definidas a través del POMS, únicamente se consiguió encontrar significatividad estadística con la dimensión C-H 30 min después de haber finalizado el esfuerzo intenso ($\rho=0.499$; $p=0.015$) (Figura 38; apartado 6.3.6.4.). Teniendo en cuenta el

momento de la intervención en el que se registró esta relación, este resultado no parece revelar ninguna conexión digna de consideración. Sin embargo, y como podrá constatarse más adelante en esta discusión, esta relación resultó un indicio de la influencia del estado de ánimo de carácter negativo (estrés, irritación) tras un esfuerzo agotador sobre la liberación de BDNF.

Obviamente, y dada la novedad del contraste entre estas variables, estos resultados entenderse como inusuales; no obstante, podrían tener una explicación neurobiológica razonable que se expondrá con posterioridad, pues también implica a las hormonas de estrés aquí analizadas.

En cualquier caso, y a excepción de lo anterior, la falta de asociación entre BDNF y estado de ánimo aquí constatada coincide, parcialmente, con los resultados hallados por Bryan et al., (2007), quienes no encontraron relaciones significativas entre esta mejoras y los niveles de BDNF (Bryan et al., 2007). Sin embargo, es preciso matizar que estos autores llegaron a establecer una relación positiva entre la realización frecuente de ejercicio y los aumentos en el estado de ánimo, algo difícilmente comparable a una respuesta aguda al ejercicio físico intenso. Lo mismo ocurre con el trabajo de Piacentini et al. (2015), quienes evaluaron los cambios en los niveles de BDNF y en el estado de ánimo de un conjunto de ciclistas a lo largo de tres periodos de entrenamiento caracterizados por las diferentes intensidades en cada caso. Siendo el segundo de estos periodos el más intenso, estos autores no observaron cambios significativos en los niveles circulantes de BDNF y en el estado de ánimo respecto a una situación de referencia, no encontrando, además, ninguna relación en términos estadísticos entre estas dos variables.

Aunque no en su totalidad, la ausencia de relación entre los niveles de BDNF y el estado de ánimo puede justificarse desde un punto de vista biológico. Diferentes estudios han puesto la atención en el gen BDNF y sus posibles polimorfismos, observando una importante diferencia en la secreción de este factor neurotrófico según la transcripción que se produzca a partir del nucleótido 196 (Rs6265), pues la sustitución de valina por metionina a este nivel conduce a una reducción de la liberación de BDNF (Egan et al., 2003). Al hilo de lo anterior, las personas con este tipo de mutación parecen presentar, además de niveles circulantes de BDNF más

reducidos y un hipocampo de menor volumen, un mayor estado de ánimo en respuesta a un esfuerzo de intensidad moderada (Hooper et al., 2014). En todo caso, la distinción entre sujetos con uno u otro polimorfismo no ha podido ser considerada en el presente estudio lo que impide alcanzar conclusiones válidas en este sentido. Además, y según Bryan et al. (2007), no parece que la influencia de este polimorfismo ejerza una gran influencia (positiva) sobre el estado de ánimo.

7.6.3. BDNF y memoria de trabajo.

Al igual que se ha relatado en el punto anterior, no se apreciaron relaciones significativas entre los resultados de la prueba DST y los niveles circulantes de BDNF en ninguno de los tres puntos de análisis considerados en esta investigación. Aunque, en principio, se podría pensar en una relación directa entre estas variables, pues, justamente al final del esfuerzo tanto las concentraciones plasmáticas de BDNF como los resultados de las pruebas DST (a excepción de DST-D) aumentaron de forma significativa, no se halló ningún indicio de asociación al respecto.

Así, estos resultados, contrarios a la idea que, en principio, fundamentó una de las hipótesis del estudio, coinciden, en parte, con los encontrados por Ferris et al. (2007) quienes, tras someter a 15 sujetos de características muy similares a los participantes en la presente investigación, a un esfuerzo progresivo y máximo sobre cicloergómetro, observaron cómo los niveles de BDNF y el resultado de las pruebas destinadas a evaluar la memoria de trabajo ("*stroop test*") aumentaron de forma significativa sin que se estableciera ningún tipo de relación entre estas variables. Estos autores, apoyándose en las conclusiones a las que llegaron Hogervorst et al. (1996), justificaron estos resultados aludiendo a un aumento de la activación (*arousal*) y de la atención y no necesariamente a la acción del BDNF en el proceso memorístico. Por el contrario, los resultados aquí obtenidos difieren, también en parte, con los conseguidos por Whiteman et al. (2014), quienes

encontraron, en adultos sanos, una relación inversa entre los niveles séricos de BDNF en reposo y la precisión en la memoria de reconocimiento.

En cualquier caso, una de las razones de la ausencia de relación entre estas variables puede residir en su propia naturaleza o tipología. Si bien se trata de dos variables cuantitativas, su expresión, en diferentes escalas, pudo limitar la obtención de resultados más claros. Además, y si como se ha indicado con anterioridad, dichas variables (a excepción de DST-D) aumentaron de forma significativa justo después del esfuerzo intenso, ambas no lo hicieron en la misma medida, lo que queda reflejado en sus distintos grados de dispersión. De hecho, en un análisis individualizado de los resultados, hay que indicar que, tras el esfuerzo intenso, 22 de los 25 sujetos experimentaron un notable incremento en sus niveles circulantes de BDNF (en los tres restantes se observó un descenso) mientras que, en el caso de los resultados de la prueba DST, 10, 8 y 6 sujetos de los 25 participantes no mejoraron su rendimiento en las pruebas DST-D, DST-I y DST-T, respectivamente.

Por otro lado, y si se atiende a la mayor parte de investigaciones realizadas hasta el momento, la acción neurocognitiva del BDNF potenciando la memoria de trabajo podría, en principio, tener un efecto ciertamente retardado, pues han sido diferentes los estudios bajo diseños longitudinales los que han constatado dicho efecto positivo. Sin embargo, en este punto se hace necesario encuadrar estas acciones del BDNF en el modelo de memoria de trabajo seguido en esta investigación así como en los procesos subyacentes a la plasticidad neuronal. En este sentido, y según la denominación propuesta por Churchland y Sejnowski (1992) y bajo la consideración del modelo de memoria de trabajo de Cowan (2005), el carácter, cantidad y manipulación de la información retenida con la prueba DST implicó, muy probablemente, las representaciones *occurrent* (foco de atención) y *stored*⁺. El acceso o reclamo de esta información es rápido, especialmente cuando se halla en *buffers* o áreas neuronales encargadas del foco de atención, pues depende, principalmente, de una activación neuronal sostenida o potenciación a largo plazo (LTP). Curiosamente, el BDNF actúa, y así es reconocido, como un marcador de la LTP (Keller y Just, 2016).

Por otro lado, para almacenar, rescatar y operar con información derivada de representaciones *stored*⁺ (mayor cantidad de información), se necesitarían nuevas configuraciones sinápticas (plasticidad sináptica) que, a su vez, dependerían de las acciones de diferentes proteínas y enzimas situadas en las terminaciones axónicas y dendríticas así como de distintos factores neurotróficos, entre los que destaca el BDNF. En este sentido, hay que indicar que, en humanos, se han llegado a observar cambios sinápticos tras periodos de aprendizaje de información visual-espacial de un mínimo de 45 min – 2 h (Keller y Just, 2016; Sagi et al., 2012), un tiempo, un tipo y una cantidad de información que se aleja de la evaluada en la prueba DST aplicada en el presente estudio. Así pues, y a pesar de no mostrar un vínculo significativo, se podría hipotetizar que los aumentos en los niveles de BDNF influirían en la mejora de la memoria de trabajo observada justo al finalizar el esfuerzo intenso al potenciar el establecimiento del LTP en conexiones neuronales implicadas en las representaciones *occurent* vitales para la evaluación de la prueba DST. Obviamente, y dada la complejidad de esta hipótesis, serían necesarios varios estudios para verificarla.

7.6.4. Hormonas de estrés y estado de ánimo.

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran claros vínculos entre ACTH, cortisol y el estado de ánimo. De hecho, varias de las relaciones más sorprendentes se produjeron entre la dimensión C-H medida antes de realizar el ejercicio interválico y los niveles de ACTH y cortisol obtenidos justo al finalizar el esfuerzo y 30 min después del mismo (C-Hpre y ACTHpost, $\rho=0.591$, $p=0.002$; C-Hpre y ACTH30post, $\rho=0.528$, $p=0.010$; C-Hpre y CORTpost, $\rho=0.531$, $p=0.008$; C-Hpre y CORTpost, $\rho=0.654$, $p\leq 0.001$). Bajo esta consideración, parece que los sentimientos de hostilidad e irritación característicos de un estado de ánimo negativo y presentes a la hora de realizar un determinado esfuerzo pueden condicionar el estrés experimentado con el ejercicio y, consecuentemente, la respuesta de estas hormonas. Estos resultados son coincidentes con los

encontrados por Kraemer et al. (1990), quienes determinaron la relación entre la respuesta de ACTH al ejercicio y el estado de ánimo. Antes del esfuerzo impuesto (30 min de carrera al 80% de la FC_{max} en tapiz rodante) un estado de ánimo negativo se asoció con altas concentraciones de ACTH.

Por otro lado, y justo al finalizar el esfuerzo, se hallaron relaciones significativas entre los niveles de ACTH y cortisol con las dimensiones FAG y C-H (ACTHpost y FAGpost, $\rho=0.620$, $p=0.002$; CORTpost y FAGpost, $\rho=0.447$, $p=0.032$; ACTHpost y C-Hpost, $\rho=0.438$, $p=0.037$). Además, se estableció otra relación significativa entre la puntuación relativa a la dimensión FAG justo al finalizar el esfuerzo y las concentraciones de cortisol a los 30 min de dicha finalización, al igual que entre la dimensión C-H y los niveles de este glucocorticoide en dicho punto de análisis ($\rho=0.504$, $p=0.001$).

Igualmente, y como parece lógico, los niveles plasmáticos de estas hormonas mostraron relaciones significativas, en este caso indirectas, con la puntuación total del POMS (ACTHpost y iPOMSpst, $\rho=-0.482$, $p=0.020$; CORTpost y iPOMSpst, $\rho=-0.467$, $p=0.025$).

Estos resultados son reveladores de la conexión existente entre la activación del eje HPA, con la consecuente liberación de hormonas de estrés, y la percepción de la alteración del estado de ánimo. De hecho, las dimensiones del POMS que presentaron una relación directa y significativa con los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol fueron FAG y C-H dos de las dimensiones más representativas de un estado de ánimo negativo. Así, los niveles de ACTH y cortisol hallados justo al finalizar el esfuerzo se asociaron en términos estadísticos con la percepción de fatiga que los sujetos presentaron con en ese mismo punto de análisis. Además, la respuesta de ACTH al ejercicio intenso también guardó relación con el sentimiento de cólera y hostilidad expresado en ese momento de la intervención. Para constatar este tipo de vínculos, también se establecieron sendas relaciones inversas entre ACTH y cortisol con la puntuación total del POMS justo al final del esfuerzo, lo cual refuerza la conexión entre la activación del eje HPA y los estados de ánimo durante el ejercicio físico a la que se hacía mención anteriormente.

Aunque estas relaciones podrían resultar obvias, no son muchos los estudios en los que, evaluando los efectos agudos del ejercicio físico, han conseguido concretarlas al nivel que se ha alcanzado en la presente investigación. En cualquier caso, investigaciones como la realizada por Garcia (2008) han registrado resultados en la línea de los aquí expuestos. Concretamente, en este estudio, la alteración (en sentido negativo) del estado de ánimo al finalizar un esfuerzo progresivo y máximo mostró una relación directa con los niveles de cortisol en saliva en hombres jóvenes y sanos.

Sin embargo, otras investigaciones no han encontrado relación entre la respuesta de estas hormonas de estrés y el estado de ánimo (Berger y Motl, 2000; Moradi, 2014). En este sentido, y aunque la comparativa es difícil de trazar dadas las diferencias en el género y la edad de los sujetos, van der Pompe et al. (2001), al contrastar los niveles de ACTH obtenidos en mujeres post-menopáusicas tras un esfuerzo incremental y máximo con las puntuaciones conseguidas en las dimensiones vigor y fatiga correspondientes al POMS, no encontraron relación alguna entre estos factores. Por otra parte, y a pesar de tratarse de un estudio de corte longitudinal realizado con deportistas de alto nivel, no se encontraron relaciones destacadas entre los niveles de cortisol y las dimensiones del POMS en diferentes puntos de análisis durante una temporada competitiva (Schelling et al., 2013).

7.6.5. Hormonas de estrés y memoria de trabajo.

Una buena parte de lo discutido en el punto 7.6.3. puede ser utilizado también aquí para explicar la ausencia de relación entre los niveles circulantes de las hormonas de estrés analizadas (ACTH y cortisol) y los distintos resultados de la prueba DST. Esto es así porque ciertas dosis de estrés y, en consecuencia, cierta cantidad de glucocorticoides son necesarias para no sólo potenciar la función cognitiva (en este caso, la memoria de trabajo), si no también para asegurar la presencia de BDNF en ciertas áreas cerebrales clave para los procesos cognitivos, como el hipocampo y la

amígdala (Barbany y Persson, 1993; Weinberg et al., 2014). En este sentido, varios autores hablan de la “paradoja del ejercicio”, pues si los esfuerzos de cierta intensidad consiguen aumentar los niveles de glucocorticoides provocando una activación de la adaptación neuronal y un aumento de la secreción de BDNF (Rothman y Mattson, 2013), un estrés excesivo y, en consecuencia, un incremento desmesurado de las concentraciones de cortisol, puede reducir la expresión de BDNF mRNA (Russo-Neustadt, 2001), reduciendo la secreción de este factor neurotrófico y comprometiendo la plasticidad neuronal así como la creación de nuevas neuronas en el hipocampo (Gould et al., 1997).

En el presente estudio, y como ya se ha indicado con anterioridad, se observó, justo al finalizar el esfuerzo intenso, un aumento de ACTH y cortisol que coincidió con una mejora del resultado de la prueba DST, en concreto de DST-I y DST-T. Sin mostrar la esperada relación estadística, todo parece apuntar a que el estrés inducido por el ejercicio facilitó la mejora del rendimiento en la evaluación de la memoria de trabajo, algo que puede explicarse a través de lo expuesto arriba por Barbany y Persson (1993) y Rothman y Mattson, 2013). Sin embargo, y considerando la intensidad a la que se desarrolló el ejercicio, así como los aumentos de las dos hormonas aquí analizadas, en especial el manifestado por la ACTH, no parece existir un acuerdo con el modelo de “U” invertida con el que varios estudios previos han definido ya no sólo la relación entre ejercicio físico y funciones cognitivas o ejecutivas (Gradari et al., 2016; Kashihara et al., 2009; Tomporowski, 2003), sino también la relación entre los niveles de glucocorticoides y el rendimiento cognitivo (Lupien et al., 1997).

Siguiendo esta línea discordante a los modelos propuestos con anterioridad, también son especialmente relevantes los resultados obtenidos por McMorris et al. (2009), pues, en su investigación, y tras analizar los efectos de un esfuerzo de 15 min al 80% de la potencia aeróbica máxima (VO_{2max}), estos autores establecieron una relación inversa entre el aumento (conjunto) de los niveles de ACTH y epinefrina y el tiempo de reacción en una tarea en la que se evaluaba la memoria de trabajo. A través de dicha relación, se estipuló que una respuesta al estrés de mayor magnitud (mayores incrementos en la concentración de ACTH y

norepinefrina) conlleva un menor aumento en los tiempos de reacción antes referidos.

No obstante, transcurridos 30 min desde la finalización del ejercicio interválico, y teniendo en cuenta el consabido descenso en la concentración de ACTH (también de BDNF) y el repunte en los niveles plasmáticos de cortisol, el rendimiento generalizado de la prueba DST descendió, igualando, prácticamente, los niveles de referencia (pre-ejercicio). Así, la coincidencia del aumento en las concentraciones plasmáticas de cortisol y el descenso en el rendimiento en la prueba de evaluación de la memoria de trabajo parece constatar el efecto negativo de la hipercortisolemia. En cualquier caso, y dada la ausencia de una relación bien constatada entre estas variables, tal circunstancia necesitaría de una mayor indagación.

7.6.6. Estados de ánimo y memoria de trabajo.

En general, puede resultar fácil reconocer que nuestro de ánimo puede influenciar, en cierto grado, el rendimiento en diferentes actividades cotidianas. En este sentido, varias investigaciones han demostrado que un buen número de funciones cognitivas están moduladas por dicho estado anímico (Mitchell y Phillips, 2007). Entre las funciones ejecutivas, se ha comprobado cómo la memoria de trabajo y, más en concreto, el rendimiento en pruebas de evaluación específicas, se ve afectado por estados de ánimo negativos (Gray, 2001; Shackman et al., 2006).

Los resultados del presente estudio son, sin embargo, ambiguos. Y es así porque, en primer lugar, únicamente se encontraron relaciones bajo significatividad estadística a los 30 min de haber finalizado el ejercicio intenso, momento en el que el rendimiento en las diferentes pruebas DST disminuyeron en relación al punto de análisis previo. Además, tanto DST-I como DST-T se asociaron con las dimensiones T-A y VIG (Figura 33; apartado 6.3.6.3.), lo que apuntaría a un efecto indistinto del estado de ánimo (positivo o negativo) sobre la memoria de trabajo.

En cualquier caso, y como han indicado algunos autores, la corteza prefrontal, que juega un papel crucial en la memoria de trabajo, se consolida como un área cerebral en la que confluyen e interactúan los procesos cognitivos y los emocionales (Pessoa, 2008). En esta línea, varios estudios han analizado el impacto del estado de ánimo sobre la memoria de trabajo a través de la actividad de la corteza prefrontal (Sato et al., 2014). Sin embargo, la obtención de resultados contradictorios, como los hallados, por ejemplo, por Gray et al. (2002) y Qin et al. (2009), no hacen más que definir como compleja la relación entre funciones ejecutivas y estado de ánimo (Sato et al., 2014).

Por otro lado, y bajo esta noción de complejidad, es inevitable mencionar los efectos potenciales de los glucocorticoides, especialmente de cortisol, sobre la formación de la memoria. Además, según Abercrombie et al. (2006) y Okuda et al. (2004), dicho proceso requiere de cierto nivel de activación emocional a la vez de un aumento de la concentración de cortisol en sangre, si bien es cierto que esta activación emocional también depende de la actividad del sistema noradrenérgico en la porción basolateral de la amígdala (Roosendaal et al., 2006). Sin embargo, y como ya se ha mencionado antes, justo al finalizar el ejercicio intenso, se observó una mejora de la memoria de trabajo (DST-Ipost y DST-Tpost) que coincidió con un descenso significativo del estado de ánimo (iPOMSpst), un valor que, a su vez, mostró una relación inversa con la respuesta de cortisol. Además, las concentraciones de cortisol alcanzaron sus valores máximos a los 30 min tras la finalización del esfuerzo intenso, un hecho que coincidió con un descenso en la prueba de evaluación de la memoria de trabajo y, a la vez, con un ligero aumento del estado de ánimo (Tabla 16; apartado 6.3.4.). Esto no concuerda con las conclusiones a las que llegaron Al'Absi et al. (2002), quienes sí encontraron vínculos entre el estrés percibido, la liberación de cortisol y el rendimiento en pruebas de evaluación de la memoria de trabajo.

Por todo lo anterior, se antoja muy difícil poder constatar un efecto claro del estado de ánimo sobre la memoria de trabajo a partir de los resultados aquí obtenidos.

7.7. Sobre el efecto de la variable de agrupación.

Son varios los motivos por los que se decidió utilizar la respuesta de BDNF como variable de agrupación. En primer lugar, porque el BDNF y sus respuestas al ejercicio físico intenso se consideraron como la principal variable del estudio. En segundo lugar, porque, en función de la magnitud de esta variable, el comportamiento de otras contempladas en la investigación podría quedar condicionado. Pero, sobre todo, esta variable de agrupación fue utilizada al entender, como ocurre con la mayor parte de respuestas biológicas al estrés, que existen sujetos denominados *responders* y otros *non responders* en lo que a la respuesta de BDNF al ejercicio se refiere. En este sentido, y tal y como ya se ha indicado con anterioridad, parece constatarse una diferencia entre individuos según la transcripción génica y/o precursora del BDNF. Así, los sujetos en los que se sustituye guanina por adenosina en el nucleótido nº 196, resultan en un cambio de valina por metionina en el codón 66 (Val66Met). Según varios autores, la frecuencia (incidencia) de este polimorfismo en muestras de sujetos caucásicos ronda el 18-45% (Bian et al., 2005; Bueller et al., 2006; Casey et al., 2009; Egan et al., 2003; Hariri et al., 2003; Shimizu et al., 2004). Si bien los cambios en su estructura molecular no son nada destacables, sí se produce una disminución en la producción de BDNF que puede llegar a alcanzar el 50% (Egan et al., 2003; Martinowich et al., 2007). Además, parecen existir diferencias funcionales, pues los sujetos que presentan el gen Val66Met BDNF tienen un menor volumen del hipocampo y un rendimiento ciertamente más bajo en pruebas de evaluación de la memoria. De hecho, Gong et al. (2009) informaron sobre una afectación de la memoria de trabajo en aquellos sujetos con esta variante genética, observándose también, por parte de Hooper et al. (2014) un mayor estado de ánimo en este tipo de sujetos tras realizar un ejercicio agudo de moderada intensidad.

Ante estos posibles efectos y a falta de desarrollar un análisis o diferenciación genética entre los sujetos participantes en el estudio, se definió un punto de corte en la variable BDNFpost a fin de poder comparar y/o contrastar a los sujetos con mayores (H-res) y menores (L-res) respuestas de BDNF al ejercicio intenso.

Bajo esta consideración, y en lo que hace referencia al contraste entre grupos, hay que destacar que únicamente fueron observadas diferencias significativas en la dimensión C-H del POMS medida antes de iniciar el ejercicio intenso, de forma que se registraron mayores puntuaciones en el grupo H-res que en el L-res (6.2 ± 5.1 vs. 3.8 ± 4.3 puntos, respectivamente; $p=0.018$) con un tamaño del efecto de $r=0.474$. Al finalizar el ejercicio se hallaron diferencias significativas, también a favor del grupo H-res, en la dimensión T-Apost (10.2 ± 4.8 vs. 5.7 ± 4.0 ; $p=0.020$, $r=0.464$) y, como es lógico, en los niveles circulantes de BDNF (1975.88 ± 595.99 vs. 566.26 ± 215.11 ; $p=0.004$, $r=0.577$). Finalmente, tras los 30 min del periodo de recuperación, se observaron diferencias significativas entre H-res y L-res en las dimensiones del POMS C-H30post (5.0 ± 2.6 vs. 3.6 ± 2.9 , respectivamente; $p=0.035$, $r=0.458$) y T-A30post (9.0 ± 5.8 vs. 3.6 ± 2.9 , respectivamente; $p=0.022$; $r=0.459$), así como en las concentraciones plasmáticas de cortisol (282.11 ± 112.84 vs. 190.77 ± 90.05 ng/mL, respectivamente; $p=0.039$, $r=0.412$).

En lo que respecta al análisis intragrupo, las respuestas de ACTH y cortisol en los grupos H-res y L-res presentaron dinámicas similares a las encontradas en el grupo total, si bien, y como es lógico, los aumentos de los niveles de BDNF en respuesta al ejercicio físico intenso fueron exclusivamente significativos en el grupo H-res (Figuras 43 y 44; apartado 6.3.7.).

Por su parte, y tras el contraste de los valores de las variables o dimensiones del POMS obtenidos por el grupo H-res a lo largo de los tres puntos de análisis, es necesario mencionar el aumento significativo del valor de varias variables de características negativas (DEP, FAG y CFS) así como la disminución de la variable iPOMS justo al finalizar el esfuerzo intenso (Figura 45; apartado 6.3.7.). Sin embargo, en el grupo L-res, estas diferencias se centraron en las dimensiones FAG, aumentando significativamente tras el esfuerzo, y T-A, que disminuyó justo tras la finalización del esfuerzo y más aún a los 30 min de haber concluido el ejercicio (Figura 46; apartado 6.3.7.). En este sentido, y en la línea de lo establecido previamente por Hooper et al. (2014), parece que los sujetos con una menor liberación de BDNF al ejercicio presentan una menor alteración de sus estados de ánimo al realizar ejercicio físico de alta intensidad.

En lo que a la evaluación de la memoria de trabajo se refiere, no se observaron diferencias significativas en ninguno de los grupos tras comparar los resultados obtenidos en los tres puntos de análisis definidos, por lo que el efecto de altos niveles de BDNF como respuesta al ejercicio no pudo ser constatado.

Por otra parte, la aplicación en ambos grupos de análisis de correlación entre las distintas variables ofreció resultados interesantes. Así, en el grupo H-res destacaron las relaciones establecidas entre los niveles previos de BDNF (BDNFpre), los encontrados justo al finalizar el esfuerzo (BDNFpost) y 30 min después de ello (BDNF30post), lo cual permitiría, en estos sujetos, definir un sentido predictivo de la respuesta de BDNF al ejercicio intenso una vez los niveles iniciales son conocidos (Tabla 25; apartado 6.3.7.). Además, BDNFpre también mostró una interesante relación directa con CORTpre, algo que se repitió al considerar sus respectivas concentraciones máximas a lo largo de la intervención (BDNFpost y CORT30post; $r=0.609$; $p=0.047$). De esta forma, parece que en los supuestos en los que la respuesta de BDNF al ejercicio es intensa ésta muestra cierto paralelismo con la de cortisol, algo crucial si ambas moléculas, con capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, deben interactuar para mejorar las funciones ejecutivas.

Así mismo, se encontraron lógicas pero, a la vez, particulares relaciones entre varias dimensiones del POMS y los niveles plasmáticos de BDNF y las dos hormonas de estrés. Estas particularidades se deben, principalmente, al carácter inverso de las relaciones entre la dimensión VIG, de características positivas, y los niveles de BDNF tanto en la situación previa al esfuerzo (VIGpre y BDNFpre) como justo al finalizarlo (VIGpost y BDNFpost). Además, la puntuación final del POMS al finalizar el esfuerzo intenso (iPOMSpst) se asoció de forma inversa, aunque significativa, con los niveles de BDNF registrados en ese mismo punto de análisis.

Así pues, parece que los sujetos que presentan una mayor reactividad de BDNF al ejercicio intenso suelen caracterizarse por un bajo estado de ánimo relacionado con su práctica, lo cual se orienta hacia la línea marcada por Hooper et al. (2014).

Al margen de lo anterior, también es importante indicar que, en este mismo grupo, la memoria de trabajo y el estado de ánimo. Más concretamente, se halló significación estadística entre DST-Dpost y dos de las dimensiones del POMS registradas justo al final del esfuerzo intenso (FAGpost y C-Hpost). Estas relaciones, que fueron de carácter inverso, apuntan a que el rendimiento en las pruebas de evaluación de la memoria de trabajo es mayor cuanto más positivo es el estado de ánimo, tal y como se acredita con la relación directa entre DST-Dpost y iPOMSpst (Tabla 28; apartado 6.3.7.). A pesar de no haber observado una mejora significativa de la memoria de trabajo justo al finalizar el ejercicio, en el grupo H-res, en el que se produjo una amplia respuesta de BDNF frente al ejercicio intenso, sí parece darse una situación óptima para el desarrollo y/o potenciación de dicha memoria gracias a un estado de ánimo positivo. Esto también podría quedar corroborado si se tienen en cuenta otras relaciones, como la establecida entre DST-Tpost y C-Hpost ($r=-0.711$; $p=0.014$).

En el grupo L-res se dio un menor número de relaciones entre variables, siendo algunas de ellas contrarias a las observadas en el grupo H-res. Es el caso de la relación establecida entre BDNFpre y CORTpre, pues, si en el grupo H-res era de tipo directa, en el grupo L-res fue de tipo indirecto (Tabla 29; apartado 6.3.7.). En otras relaciones, como las establecidas entre el estado de ánimo, las hormonas de estrés y el propio BDNF, son de destacar los vínculos establecidos entre la dimensión C-Hpre y la respuesta de ACTH al ejercicio (ACTHpost y ACTH30post), tratándose, en cualquier caso, de relaciones directas que asocian el estado de ánimo con la activación del eje HPA en presencia de un agente estresor (Tabla 31; apartado 6.3.7.).

En definitiva, y a tenor de los resultados encontrados tras agrupar a los sujetos según la respuesta de BDNF al esfuerzo intenso, no parece que dicha variable ejerza una influencia global sobre el resto de variables estudiadas, si bien es cierto que varias relaciones establecidas entre ellas en el grupo H-res son relevantes.

7.8. Limitaciones.

Como ocurre en la gran mayoría de estudios que se desarrollan bajo el modelo humano existen un conjunto de limitaciones que no aparecen o pueden reducirse notablemente en el modelo animal. Una de las principales limitaciones en este sentido es el tamaño muestral. Tal y como se ha expresado en el apartado 8.1., esta investigación contó, finalmente, con 25 participantes, si bien un total de 80 sujetos se mostraron, en principio, dispuestos a tomar parte. Diferentes causas, entre las que destacan la falta de asistencia a las evaluaciones iniciales tras conocer las características del estudio y, sobre todo, la aplicación de técnicas invasivas para la extracción de sangre venosa, así como las propias características de los sujetos, algunas de ellas coincidentes con los criterios de exclusión, provocaron este descenso en el tamaño muestral.

En esta línea, y tras considerar como principal variable la respuesta de BDNF al ejercicio intenso, tanto los cálculos apriorísticos para definir el tamaño muestral (según un nivel estándar de potencia y un determinado tamaño del efecto esperado) como los efectuados a posteriori, a fin de conocer la potencia estadística alcanzada finalmente, el tamaño muestral conseguido se podría considerar suficiente. Sin embargo, una vez constatado el comportamiento de otras variables aquí consideradas (especialmente su limitada reactividad al ejercicio), el tamaño muestral empleado pudo resultar algo corto para reducir estas diferencias en su contraste y establecer unas relaciones más ajustadas entre ellas.

Por otro lado, y debido a imitaciones de índole económica, no se tuvo acceso a un análisis genético de los participantes que hubiera permitido, según la configuración del gen de BDNF en su nucleótido nº 196, una clasificación de los mismos según la presencia o no del poliformismo por el cual se produce un cambio en el codón nº 66 de valina por metionina (Val66Met). Bajo esta consideración y con el objetivo de evaluar el grado de incidencia de una mayor (o menor) respuesta de BDNF al ejercicio se optó por definir un punto de corte en la distribución de esta variable y dividir la muestra en dos grupos (a la postre, H-res y L-res). Aunque la frecuencia de aparición del mencionado polimorfismo en población sana puede alcanzar el 50% de los casos, sería necesario precisar, de

forma individual, la capacidad de respuesta de BDNF pues, además, esto podría condicionar la expresión de otras variables.

Finalmente, la distribución tisular u orgánica del BDNF suele, también, suscitar cierta discusión en la comunidad científica interesada, especialmente en dos aspectos: la capacidad de esta molécula para atravesar la barrera hematoencefálica y su generación/almacenamiento en ciertas células o tejidos en localizaciones periféricas o distintas al SNC. En relación con el primer caso, y dadas las limitaciones técnicas para la determinación de los niveles de BDNF en el líquido cefalorraquídeo, en el presente estudio se analizaron las concentraciones plasmáticas de este factor neurotrófico. Aunque las ventajas e inconvenientes del uso de suero o plasma para el análisis de BDNF podrían también ser aquí objeto de discusión, lo cierto es que diferentes estudios han establecido una clara correspondencia entre los niveles circulantes de BDNF y su concentración en el SNC (Whiteman et al., 2014). Todo ello también guarda relación con el segundo caso, pues, según parece, varias células del sistema inmunológico, pero, en especial, las plaquetas, sirven de reservorio al BDNF (Knaepen et al., 2010). Además, y dado que en el presente estudio se determinaron sus concentraciones en plasma usándose EDTA como anticoagulante (lo cual puede provocar la activación de las plaquetas y una modificación de la concentración periférica de BDNF), todas las muestras fueron centrifugadas por duplicado siguiendo las indicaciones de Rasmussen et al., (2009) y Seifert et al. (2010) para forzar la decantación de las plaquetas y así no arrastrarlas con la aspiración del sobrenadante.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES.

A tenor de los resultados obtenidos, y en respuesta a los problemas de investigación planteados, se puede concluir que un ejercicio interválico de alta intensidad como el propuesto en la presente investigación supone un nivel de estrés tal que provoca la respuesta de BDNF así como la activación del eje HPA, con la consecuente liberación de hormonas de estrés en sujetos jóvenes y activos. Al mismo tiempo, este ejercicio produce, como efecto inmediato a su realización, un sensible efecto potenciador de la memoria de trabajo a pesar de empeorar el estado de ánimo de estos practicantes.

Por otro lado, y sin existir relaciones entre variables que puedan calificarse de relevantes y/o condicionantes, tampoco la magnitud de la respuesta de BDNF al ejercicio intenso parece modular la memoria de trabajo, si bien puede ejercer ciertas influencias sobre la propia respuesta de cortisol y el estado de ánimo tras el esfuerzo.

En cualquier caso, y de una forma más específica, las conclusiones que, directamente, están vinculadas con los objetivos específicos y, sobre todo, con las hipótesis planteadas, son las siguientes:

1. El ejercicio interválico de alta intensidad produce una respuesta significativa de BDNF, ACTH y cortisol, lo que se desprende del aumento en las concentraciones plasmáticas de estas moléculas justo al finalizar el esfuerzo. De esta manera, se constata la primera de las hipótesis planteadas.
2. Las respuestas de BDNF, ACTH y cortisol fruto del ejercicio interválico de alta intensidad no muestran vínculo alguno entre sí, por lo que la segunda hipótesis debe rechazarse.

3. Con la excepción del cortisol, los niveles plasmáticos de BDNF y ACTH se reducen de forma significativa en los 30 min siguientes a un esfuerzo interválico de alta intensidad, mostrando así un corto periodo de latencia tras su respuesta a este ejercicio. Se constata, pues, la tercera hipótesis del estudio.

4. Después de un esfuerzo intenso como el aquí aplicado, más concretamente, tras un periodo de recuperación de 30 min, no se establece ninguna asociación entre los niveles plasmáticos de BDNF y de ACTH así como tampoco entre los de BDNF y cortisol. De esta forma, se constata la cuarta hipótesis.

5. La práctica de un ejercicio interválico de alta intensidad mejora el rendimiento en pruebas de evaluación de la memoria de trabajo en sujetos adultos y sanos, si bien este efecto potenciador es únicamente apreciable justo al finalizar el esfuerzo. Así pues, la quinta hipótesis debe rechazarse.

6. Tras un esfuerzo interválico de alta intensidad no existe ningún tipo de relación entre las respuestas de BDNF, ACTH, cortisol y la capacidad de memoria de trabajo en sujetos adultos y sanos. Dado que esta ausencia de vínculo se produce justo al final del ejercicio y 30 min después, la sexta hipótesis debe rechazarse.

7. El ejercicio interválico de alta intensidad produce un empeoramiento del estado de ánimo en sujetos adultos y sanos que no consigue revertirse 30 min después de haberlo finalizado. Así, la hipótesis séptima debe rechazarse.

8. La respuesta de BDNF al ejercicio interválico de alta intensidad no está vinculada con la modificación del estado de ánimo producida por dicho esfuerzo justo a su finalización. Además, y dadas las relaciones significativas observadas entre los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol y las dimensiones FAG y C-H tanto

al final del esfuerzo como 30 min después del mismo, así como la establecida entre las concentraciones de BDNF y la dimensión C-H al tras el periodo de 30 min post-esfuerzo, las hipótesis octava y novena deben rechazarse.

9. No existe ningún tipo de asociación entre los niveles circulantes de BDNF, ACTH o cortisol y la memoria de trabajo transcurridos 30 min desde la finalización del esfuerzo intenso, por lo que se constata la décima hipótesis planteada.

10. Las dimensiones T-A y VIG guardan una relación directa con el rendimiento en la prueba de evaluación de la memoria de trabajo efectuada a los 30 min de la finalización del ejercicio intenso, por lo que la undécima hipótesis debe ser rechazada.

11. La respuesta de cortisol (no así la de ACTH) al ejercicio físico intenso se muestra dependiente de la magnitud de la respuesta de BDNF, por lo que la duodécima hipótesis queda constatada.

12. La magnitud de la respuesta de BDNF al ejercicio físico intenso no ejerce ninguna influencia sobre la memoria de trabajo, aunque sí condiciona el estado de ánimo de los sujetos practicantes. Sin embargo, esta influencia, focalizada sobre las dimensiones C-H y T-A, indica que una mayor respuesta de BDNF provoca un empeoramiento del estado de ánimo tras el esfuerzo, por lo que la decimotercera hipótesis debe rechazarse.

***NUEVAS PERSPECTIVAS
DE INVESTIGACIÓN***

9. NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

A lo largo de la realización de este estudio y, especialmente, en su fase final, han surgido nuevas problemáticas de investigación que, por un lado, podrían complementar lo aquí desarrollado y, por otro, otorgarían un sentido utilitario a la temática de interés.

Así, de forma complementaria al presente estudio y en una línea de progreso a partir del mismo, sería de gran interés bloquear de forma específica el receptor TrkB de BDNF (por el que su molécula madura presenta mucha afinidad) y evaluar, en respuesta al ejercicio, el papel de este factor neurotrófico sobre las funciones ejecutivas en general o sobre cualquiera de ellas en particular.

En esta investigación ha sido evaluado un único factor neurotrófico; futuros estudios deberían dilucidar el rol no sólo de BDNF sino también del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en su respuesta al ejercicio. El VEGF, cuyas acciones principales se centran en la generación y crecimiento de vasos sanguíneos, se ha mostrado clave en los procesos de neurogénesis. Por su parte, el IGF-1 cumple una función crucial para el BDNF, pues hace que su molécula se transforme y adquiera su conformación madura (activa); además, parece jugar un papel importante en la plasticidad neuronal y en la neurogénesis del hipocampo. Teniendo en cuenta que sus respuestas al ejercicio son también notables, posibles acciones conjuntas sobre las funciones cognitivas podrían otorgar una nueva dimensión a la utilidad del ejercicio como factor potenciador de la salud mental.

Por otro lado, la relación de la respuesta de BDNF al ejercicio físico con la de otros neurotransmisores clave en el control de las emociones e, incluso, con procesos cognitivos, como es el caso de la serotonina y la dopamina, podrían facilitar la confección de un mapa funcional cerebral que sirviera para entender el rol ejercicio físico en la cognición.

Sin abandonar el ámbito del ejercicio y el estado de ánimo podría resultar de gran utilidad evaluar la relación entre el BDNF, y su respuesta al ejercicio físico, y los endocannabinoides (incluyendo bloqueos de receptores específicos), los cuales presentan acciones directas sobre el sistema de recompensa cerebral. Esto permitiría definir vínculos, incluso, entre las expectativas, preferencias y motivaciones que los sujetos presentan hacia el ejercicio físico y su efecto sobre las distintas funciones ejecutivas/cognitivas.

El empleo complementario de técnicas de neuroimagen, de electroencefalografía y de nuevas tecnologías en el ámbito de la práctica deportiva (p.e.: realidad virtual) abren nuevos campos y retos de investigación en materia de ejercicio físico y función/salud cerebral.

Al margen de lo anterior, y en una proyección de lo que suponen los estudios en los que se evalúa el efecto agudo del ejercicio (en este caso sobre BDNF, hormonas de estrés, memoria de trabajo y estado de ánimo), la definición de factores clave en el diseño de ejercicios, además de su intensidad, deben formar una base sobre la que cimentar los programas de ejercicio físico destinados a mejorar la función cerebral y la salud mental.

El abordaje interdisciplinar de enfermedades mentales y neurodegenerativas en las que la terapia basada en ejercicio físico sea una de las estrategias a desarrollar debe suponer otra de las líneas de investigación de relevancia, si bien empieza a existir ya un cuerpo de conocimiento ciertamente considerable, especialmente en grupos de edad avanzada.

Por último, y en relación con la propuesta anterior, los estudios sobre la población infantil en los que se utilice el ejercicio físico, por un lado, como elemento potenciador de las funciones cognitivas y/o ejecutivas con miras a mejorar el rendimiento académico, y por otro, aunque de forma simultánea, para prevenir o tratar enfermedades que afectan actualmente de sobremanera a esta población (sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico...), serán necesarios a nivel comunitario o social.

***REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Abercrombie, H.C., Speck, N.S., Monticelli, R.M. (2006). Endogenous cortisol elevations are related to memory facilitation only in individuals who are emotionally aroused. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 187-196.

Abercrombie, H.C., Wirth, M.M., Hoks, R.M. (2012). Inter-individual differences in trait negative affect moderate cortisol's effects on memory formation: preliminary findings from two studies. *Psychoneuroendocrinology*, 37(5), 693-701.

Åberg, M. A. I., Pedersen, N. L., Torén, K., Svartengren, M., Bäckstrand, B., Johnsson, T., et al. (2009). Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 106(49), 20906-20911.

Adlard, P.A., Perreau, V.M., Cotman, C.W. (2005). The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across lifespan. *Neurobiol Aging*, 26, 511-20.

Aguilar, E. (1989). Integración neuroendocrina. En J.A.F. Tresguerres: *Fisiología endocrina*. Madrid. EUDEMA.

Ainslie, P. N., Cotter, J. D., George, K. P., Lucas, S., Murrell, C., Shave, R., et al. (2008). Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing. *The Journal of Physiology*, 586(16), 4005-4010.

Al'Absi, M., Hugdahl, K., Lovallo, W. R. (2002). Adrenocortical stress responses and altered working memory performance. *Psychophysiology*, 39, 95-99.

American College of Sport Medicine – ACSM (2005). ACSM guidelines for exercise testing and prescription, 7th ed. Lippincott, Williams, and Wilkins.

Anderson, J. R., Reder, L. M., Lebiere, C. (1996). Working memory: activation limits on retrieval. *Cognitive Psychology*, 30, 221-256.

Andrade, E., Arce, C., Armental, J., Rodríguez, M., de Francisco, C. (2008). Indicadores del estado de ánimo en deportistas adolescentes según el modelo multidimensional del POMS. *Psicothema*, 20, 630-635.

Andrade, E.M., Arce, C., Seoane, P. (2002) Adaptación al español del cuestionario "Perfil de los estados de ánimo" en una muestra de deportistas. *Psicothema*, 14(4), 708-713.

Angevaren, M., Vanhees, L., Wendel-Vos, W., Verhaar, H.J., Aufdemkampe, G., Aleman, A. et al. (2007). Intensity, but not duration, of physical activities is related to cognitive function, *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 14 (6), 825-830.

Antunes, H.K.M., Santos, R.F., Cassilhas, R., Santos, R.V.T., Bueno, O.F.A., & Mello, M.T. (2006). Exercício físico e função cognitiva: Uma revisão. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 12(2), 108-114.

Auclair D, Garrel DR, Chaouki Zerouala A, et al. (1997). Activation of the ubiquitin pathway in rat skeletal muscle by catabolic doses of glucocorticoids. *Am J Physiol*, 272(3 Pt 1), C1007-16.

- Awh, E., Vogel, E. K., & Oh, S. H. (2006). Interactions between attention and working memory. *Neuroscience*, 139, 201-208.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. Oxford, England: Clarendon Press.
- Baddeley, A. D. (1996). Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49A, 5-28.
- Baddeley, A.D. (1999). *Memoria humana. Teoría y práctica*. Madrid, España: McGraw Hill.
- Baddeley, A.D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*. 4:417—23.
- Baddeley, A.D. (2003). Working memory and language: an overview. *Journal of Communication Disorders*, 36, 198-208
- Baddeley, A. D., Hitch, G. (1974). Working memory. En G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47-89). New York: Academic Press.
- Baddeley, A.D., Hitch, G. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8, 485-493.
- Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment. *Arch Neurol*; 67(1), 71-79.
- Balaguer, I., Fuentes, I., Meliá, J.L., García-Merita, M.L., Pérez Recio, G. (1993). El perfil de los estados de ánimo (POMS): baremo para estudiantes valencianos y su aplicación en el contexto deportivo. *Revista de Psicología del Deporte*, 4, 39-52.
- Barbany, G., Persson, H. (1993). Adrenalectomy attenuates kainic acid-elicited increases of messenger RNAs for neurotrophins and their receptors in the rat brain. *Neuroscience*, 54, 909-922.
- Barsegyan, A., McKenzie, S.M., Kurose, B.D., Kurose, B.D., McGaugh J.L., Roozendaal, B. (2010). Glucocorticoids in the prefrontal cortex enhance memory consolidation and impair working memory by a common neural mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107, 16655-16660.
- Bechara, D., Damasio, H., Damasio, A. R., & Lee, G. P. (1999). Different contributions of the human amygdale and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal of Neuroscience*, 19, 5473-5481.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelsohn, M., Mock, J., Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 35, 837- 844.
- Bekinschtein, P., Cammarota, M., Medina, J.H. (2014). BDNF and memory processing. *Neuropharmacology*, 76, 677-683.
- Berger, B.G. (2009). Roles of exercise in quality of life: Exploring integral relationships. *Sport and Exercise Psychology Review*, 5, 60-62.
- Berger, B.G., Motl, R.W. (2000). Exercise and mood: A selective review and synthesis of research employing the profile of mood states. *J Appl Sport Psychol*, 12, 69-92.
- Bhasin, S., Storer, T.W., Berman, N., Callegari, C., Clevenger, B., Phillips, J., et al. (1996). The effects of supra-physiological doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N. Engl. J. Med.*, 335, 1-7.

- Biegón, A., Reches, A., Snyder, L., McEwen, B.S. (1983). Serotonergic and noradrenergic receptors in the rat brain: modulation by chronic exposure to ovarian hormones. *Life Sci.*, 32, 2015–2021.
- Billat, L.V. (2001). Interval training for performance: A scientific and empirical practice. Part 1: aerobic interval training. *Sports Med* 31, 13-31.
- Blair, C., Granger, D., and Razza, R.P. (2005). Cortisol reactivity is positively related to executive function in preschool children attending head start. *Child Dev.* 76, 554–567.
- Bocchio-Chiavetto, L., Bagnardi, V., Zanardini, R. et al. (2010). Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J. Biol. Psychiatry* 11(6), 763–773.
- Borg, G. (1970). Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehab Med*, 2(2), 92-98.
- Brown, A. D., McMorris, C. A., Longman, R. S., Leigh, R., Hill, M. D., Friedenreich, C. M., et al. (2010). Effects of cardiorespiratory fitness and cerebral blood flow on cognitive outcomes in older women. *Neurobiology of Aging*, 31(12), 2047–2057.
- Brown, B.M., Peiffer, J.J., Sohrahi, H.R., Mondal, A., Gupta, V.B., Rainey-Smith, S.R., et al. (2012). Intense physical activity is associated with cognitive performance in the elderly, *Transl. Psychiatry* 2 (2012), e191.
- Brown, G.D.A., Hulme, C., Preece, T. (2000). Oscillator-based memory for serial order. *Psychological Review*, 107, 127-181.
- Bryan, A., Hutchison, K.E., Seals, D.R., Allen, D.L. (2007). A transdisciplinary model integrating genetic, physiological and psychological correlates of voluntary exercise. *Health Psychol*, 26(1), 30-39.
- Buchanan, T. W., Lovallo, W. R. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 307–317.
- Budde, H., Brunelli, A., Machado, S., Velasques, B., Ribeiro, P., Arias-Carrion, O. and Voelcker-Rehage, C. (2012) Intermittent maximal exercise improves attentional performance only in physically active students. *Archives of Medical Research* 43, 125-131.
- Budde, H., Machado, S., Ribeiro, P., Wegner, W. (2015). The cortisol response to exercise in young adults. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3, 13.
- Bueller, J.A., Aftab, M., Sen, S., Gomez-Hassan, D., Burmeister, M., Zubieta, J.K. (2006). BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol. Psychiatry*, 59(9), 812–815.
- Bullitt, E., Rahman, F.N., Smith, J.K., Kim, E., Zeng, D., Katz, L.M., Marks, B.L. (2009). The effect of exercise on the cerebral vasculature of healthy aged subjects as visualized by MR angiography. *Am J Neurorad* 30, 1857-1863.
- Burdette, J.H., Laurienti, P.J., Espeland, M.A., Morgan, A., Telesford, Q., Vechlekar, C.D., Hayasaka, S., Jennings, J.M. Katula, J.A., Kraft, R.A., Rejeski, W.J. (2010). Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Frontiers in Aging Neurosci*, 2, 23.
- Burgess, P. W. (2000). Real-world multitasking from a cognitive neuroscience perspective. In S. Monsell & J. Driver (Eds.), *Control of cognitive processes: Attention and performance XVIII* (pp. 465–472). Massachusetts: The MIT Press.

Burgess P.W., Simons J.S. (2005). Theories of frontal lobe executive function: clinical applications. In *Effectiveness of Rehabilitation for Cognitive Deficits*, ed. PW Halligan, DT Wade, pp. 211–31. New York: Oxford Univ. Press

Burgess, P. W., Veitch, E., de lacy Costello, A., & Shallice, T. (2000). The cognitive and neuroanatomical correlates of multi-tasking. *Neuropsychologia*, 38, 848–863.

Cabrera de León A, Rodríguez-Pérez MC, Rodríguez-Benjumbeda LM, Anía-Lafuente B, Brito-Díaz B, Muros de Fuentes M, Almeida-González D, Batista-Medina M, Aguirre-Jaime A. (2007). Sedentarismo: tiempo de ocio activo frente a porcentaje del gasto energético. *Rev Esp Cardiol*, 60(3): 244-250.

Cadore E.L., Izquierdo, M., dos Santos, M.G., Martins, J.B., Rodrigues Lhullier, F.L., Pinto, R.S., Silva, R.F., Krueel, L.F. (2012). Hormonal responses to concurrent strength and endurance training with different exercise orders. *J Strength Cond Res*, 26, 3281-3288.

Campbell, D.T., Stanley, J.C. (1995). *Experimental and quasi-experimental designs for research* (7th ed.). Buenos Aires: Rand McNally & Company

Cardenas-Aguayo, M.C., Kazim, S.F., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K. (2013). Neurogenic and neurotrophic effects of BDNF peptides in mouse hippocampal primary neuronal cell cultures. *Plos One*, 8(1), e53596.

Casey B.J., Glatt C.E., Tottenham N., et al. (2009). Brain-derived neurotrophic factor as a model system for examining gene by environment interactions across development. *Neuroscience*, 164, 108-120.

Casey, B.J., Trainor, R.J., Orendi, J.L., Schubert, A.B., Nystrom, L.E., Giedd, J.N., Castellanos, F.X., Haxby, J.V., Noll, D.C., Cohen, J.D., Forman, S.D., Dahl, R.E., & Rapoport, J.L. (1997). A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go-no-go task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 835–847.

Castellano V, White LJ. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*; 269 (1-2), 85-91.

Chan, R.C.K., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E.Y.H. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 201–216.

Chang, Y.K., Ku, P.W., Tomporowski, P.D., Chen, F.T., and Huang, C.C. (2012). Effects of acute resistance exercise on late-middle-age adults' goal planning. *Med. Sci. Sports Exerc.* 44, 1773–1779.

Chang, Y.K., Labban, J.D., Gapin, J.I., Etnier, J.L. (2012). The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Cogn*, 1453:87e101.

Chang, Y.K., Tsai, C.L., Huang, C.C., Wang, C.C., and Chu, I.H. (2014). Effects of acute resistance exercise on cognition in late middle-aged adults: General or specific cognitive improvement? *J. Sci. Med. Sport* 17, 51–55.

Charan, J., Biswas, T. (2013). How to calculate simple size for different study designs in medical research? *Indian J Psychol Med*, 35(2), 121-126.

Chen, Z., Bath, K., McEwan, B., et al. (2008). Impact of genetic variant BDNF (Val66Met) on brain structure and function. *Novartis Found Symp*; 289, 180-95.

- Chein, J. M., Ravizza, S. M., Fiez, J. A. (2003). Using neuroimaging to evaluate models of working memory and their implications for language processing. *Journal of Neurolinguistics*, 16, 315-339.
- Chrousos, G.P., Gold, P.W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA*, 267, 1244-1252.
- Chrousos, G.P., Torpy, D.J., Gold, P.W. (1998). Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med.*, 129, 229-240.
- Churchland, P., Sejnowsky, T. (1992). *The Computational Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Raz, N., Webb, A. G., Cohen, N. J., McAuley, E., et al. (2003). Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *Journals of Gerontology Series ABiological Sciences and Medical Sciences*, 58(2), 176-180.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., et al. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *Journals of Gerontology Series ABiological Sciences and Medical Sciences*, 61(11), 1166-1170.
- Colcombe, S.J., Kramer, A.F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychological Science* 14, 125-130.
- Colcombe, S.J., Kraemer, A., Erickson, K., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. et al. (2004). Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 3316-3321.
- Coles, K., Tomporowski, P.D. (2008). Effects of acute exercise on executive processing, short-term and long-term memory. *J Sports Sci*, 26, 333e44.
- Collins, A., Koechlin, E. (2012). Reasoning, learning, and creativity: frontal lobe function and human decisionmaking. *PLoS Biol.* 10:e1001293.
- Conway, A.R.A., Kane, M.J., Bunting, M.F., Hambrick, D.Z., Wilhelm, O., & Engle, R.W.(2005). Working memory span tasks: A methodological review and user's guide. *Psychonomic Bulletin & Review*, 12, 769-786.
- Cooper Institute for Aerobics Research (2005). *The fitness specialist certification manual*. Dallas: Author.
- Córdova, C., Silva, V.C., Moraes, C.F., Simoes, H.G., Nóbrega, O.T. (2009). Acute exercise performed close to the anaerobic threshold improves cognitive performance in elderly females. *Brazilian J Med Biol Res*, 42, 458-464.
- Cotman CW, Berchtold NC. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*; 25 (6): 295-301.
- Cotman, C.W., Berchtold, N.C., Christie, L.A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.*, 30, 464-72.
- Cowan, N., Elliott, E. M., Saults, J. S., Morey, C. C., Mattox, S., Hismjatullina, A., et al. (2005). On the capacity of Attention: Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cognitive Psychology*, 51, 42-100.
- Craig, C.L., Marshall, A.L., Sjöström, M., Bauman, A.E., Booth, M.L., Ainsworth, B.E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J.F., Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 35(8):1381-1395.

- Currie J, Ramsbottom R, Ludlow H, et al. (2009). Cardio-respiratory fitness, habitual physical activity and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in men and women. *Neurosci Lett*; 451(2), 152-5.
- Currie, K.D., Dubberly, J.B., Mckelvie, R.S., and MacDonald, M.J. (2013). Low-volume, high intensity interval training in patients with CAD. *Med Sci Sports Exerc* 45, 1436-1442.
- D'Esposito, M., Postle, B.R (2002). Working memory function in lateral prefrontal cortex. In Stuss DT, Knight RT, eds. *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press, 168-87.
- Damasio, A. R. (1989). The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones. *Neural Computation*, 1, 123-132.
- Damasio, A. R. (1995). Toward a neurobiology of emotion and feeling: Operational concepts and hypotheses. *The Neuroscientist*, 1(1), 19-25.
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 264, 1102-1105.
- Daneman, M., Carpenter, P.A. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 19, 450-466.
- Daniels, J., and Scardina, N. (1984). Interval training and performance. *Sports Med* 1, 327-334.
- Dardevet D, Sornet C, Savary I, et al. (1998). Glucocorticoid effects on insulin- and IGF-I-regulated muscle protein metabolism during aging. *J Endocrinol*, 156 (1), 83-9.
- Davelaar, E.J., Goshen-Gottstein, Y., Ashkenazi, A., Haarmann, H. J., & Usher, M. (2005). The demise of shortterm memory revisited: Empirical and computational investigations of recency effects. *Psychological Review*, 112, 3-42.
- Di Blasio, A., Izzicupo, P., Tacconi, L., Di Santo, S., Leogrande, M., Bucci, I., Ripari, P., Di Baldassarre, A., Napolitano, G. (2016). Acute and delayed effects of high-intensity interval resistance training organization on cortisol and testosterone production. *J Sports Med Phys Fitness*, 56(3), 192-199.
- Di Chiara, G., North, R.A. (1992). Neurobiology of opiate abuse. *Trends Pharmacol Sci.*, 13, 185-193.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annu. Rev. Psychol.* 64:135-68.
- Dickerson, S.S., Kemeni, M. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol. Bull.*, 130(3), 355-391.
- Dietrich, A. (2009). The transient hypofrontality theory and its implications for emotion and cognition. In: McMorris, T., Tomporowski, P.D., Audiffren, M. (Eds.), *Exercise and Cognitive Function*. In Wiley-Blackwell, Chichester, pp. 69-90.
- Dietrich, A., and Audiffren, M. (2011). The reticular-activating hypofrontality (RAH) model of acute exercise. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1305-1325.
- Dill, D.B., Costil, D.L. (1974). Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma and red cells in dehydration. *J Appl Physiol*, 37(2), 247-248.
- Dimitriou, L., Sharp, N. C., Doherty, M. (2002). Circadian effects on the acute responses of salivary cortisol and IgA in well trained swimmers. *Br J Sports Med*, 36(4), 260-264.
- Ding, Q., Ying, Z., Gómez-Pinilla, F. (2011). Exercise influences hippocampal plasticity by modulating BDNF processing. *Neuroscience*, 192, 773-780.

- Diniz, B.S., Teixeira, A.L., Talib, L.L., Mendonça, V.A., Gattaz, W.F., Forlenza, O.V. (2010). Serum brain-derived neurotrophic factor level is reduced in antidepressant-free patients with late-life depression. *World J. Biol. Psychiatry* 11(3), 550–555.
- Dubnov, G., Berry, E.M. (2013). Physical activity and mood. The endocrine connection. In: N. Constantini, and A.C. Hackney. *Endocrinology of physical activity and sport* (2nd ed.). NY: Springer Science+Business Media.
- Duclos, M., Corcuff, J.B., Pehourcq, F., Tabarin, A. (2001): Decreased pituitary sensitivity to glucocorticoids in endurance trained men. *Eur. J. Endocrinol.* 144(4): 363-368.
- Duclos, M., Corcuff, J.B., Rashedi, M., Fougère, V., Manier, G. (1997). Trained versus untrained men: different immediate post-exercise responses of pituitary adrenal axis. A preliminary study. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 75(4), 343-350.
- Duman, R.S. (2002). Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur. Psychiatry* 17, 306–310.
- Duncan, J. (1986). Disorganization of behaviour after frontal lobe damage. *Cognitive Neuropsychology*, 2, 271–290.
- Duncan, J. (1995). Attention, intelligence and the frontal lobes. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 721–733). Cambridge, MA: MIT Press.
- Duncan, J., & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neuroscience*, 23, 475–483.
- Duncan, J., Seitz, R. J., Kolodny, J., Bor, D., Herzog, H., Ahmed, A., et al. (2000). A neural basis for general intelligence. *Science*, 289, 457–460.
- Dunton, G.F., Leventhal, A.M., Riggs, N., Hedeker, D., Spruijt-Metz, D., et al. (2014). Momentary assessment of affect, physical feeling states, and physical activity in children. *Health Psychol*, 33, 255-263.
- Duvarci, S., Pare, D. (2007). Glucocorticoids enhance the excitability of principal basolateral amygdala neurons. *J. Neurosci.*, 27(16), 4482–4491.
- Egan, M.F., Kojima, M., Callicott, J.H. et al. (2003). The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257–269.
- Eisenberg, J., Ben-Daniel, N., Mel-Tai, G., Wertman, E. (2004). An autonomic nervous system biofeedback modality for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: an open pilot study. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.*, 41(1), 45-53.
- Ellenbogen, M.A., Young, S.N., Dean, P., Palmour, R.M., Benkelfat, C. (1999). Acute tryptophan depletion in healthy young women with a family history of major affective disorder. *Psychol. Med.*, 29(1), 35-46.
- Ellenbogen, M.A. (2005). Stress, psychopathology, and the regulation of mood and cortisol levels. In: A.V. Clark. *Causes, role and influence of mood states*. NY: Nova Sciences Publishers. pp. 1-32.
- Elzinga, B.M., Roelofs, K., (2005). Cortisol-induced impairments of working memory require acute sympathetic activation. *Behav. Neurosci.* 119, 98–103.

- Emsley JG, Hagg T (2003). Endogenous and exogenous ciliary neurotrophic factor enhances forebrain neurogenesis in adult mice. *Exp Neurol*;183, 298–310.
- Engel, F., Härtel, S., Wagner, MO, Strahler, J., Bös, K., Sperlich, B. (2014). Hormonal, metabolic and cardiorespiratory responses of young and adult athletes to a single sesión of high-intensity cycle exercise. *Pediatr Exerc Sci*, 26(4), 485-494.
- Erickson, K. I., Kramer, A. F. (2009) Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *British Journal of Sports Medicine* 43, 22-24.
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., et al. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19(10), 1030–1039.
- Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J.S., Heo, S., Alves, H., White, S.M., Wojcicki, T.R., Mailey, E., Vieira, V.J., Martin, S.A., Pence, B.D., Woods, J.A., McAuley, E., Kramer, A.F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *PNAS*, 108(7), 3017-3022.
- Espy K.A. (2004). Using developmental, cognitive, and neuroscience approaches to understand executive control in young children. *Dev. Neuropsychol.* 26:379–84.
- Etchepareborda, M., Abad-Mas, L. (2005). Memoria de trabajo en los procesos básicos del aprendizaje. *Revista de Neurología*, 40, 79-83.
- Everling, S., & Fischer, B. (1998). The antisaccade: A review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia*, 36, 885–899.
- Ferris, L.T., Williams, J.S., Shen, C.L. (2007). The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc.*, 39(4), 728–34.
- Fibiger, W., Singer, G., Miller, A.J., Armstrong, S., Datar, M. (1984). Cortisol and catecholamines changes as functions of time-of-day and self-reported mood. *Neurosci Biobehav Rev.*, 8, 523–530.
- Flöel A, Ruscheweyh R, Krüger K, et al (2010). Physical activity and memory functions: are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link? *NeuroImage*; 49: 2756-63.
- Fontani, G., Lodi, L., Migliorini, S., Corradeschi, F. (2009). Effect of Omega-3 and policosanol supplementation on attention and reactivity in athletes. *Journal of the American College of Nutrition*, 28(4), 473-481.
- Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization (WHO) (2004). Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation, *Technical Report Series* (1), Rome, FAO.
- Frías, J., Rodríguez, R., Torres, J.M., Ruiz, E., Ortega, E. (2000). Effects of acute alcohol intoxication on pituitary-gonadal axis hormones, pituitary-adrenal axis hormones, beta-endorphin and prolactin in human adolescents of both sexes. *Life Sci.*, 67(9), 1081-1086.
- Fryer, S., Hillier, S., Dickson, T., Draper, N., Stoner, L., Winter, D., Young, J., Cohen, L. (2012). Capillary cortisol sampling during high-intensity exercise. *Int J Sports Med*, 33, 842-845.
- Fuster, J.M. (1995). Memory in the cerebral cortex: An empirical approach to neural networks in the human and non-human primate. Cambridge, MA: MIT Press.

- Gabriel, H., Schwarz, L., Steffens, G., Kindermann, W. (1992): Immunoregulatory hormones, circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities. *Int. J. Sports Med.*, 13, 359-366.
- Galbo, H. (2001). Influence of aging and exercise on endocrine function. *International Journal of Sports Nutrition and Exercise Metabolism*, suppl. 11, S49- 57.
- Garcia, J. (2008). Association of exercise induced salivary cortisol levels to exertional perception and affect. MSc Thesis. University of Pittsburgh, PA.
- Genuth, S.M. (2004). The endocrine system, In: Berne, R.M., Levy, M., Koepen, N.B., Stanton, B.A. (Eds.), *Physiology*, 5th ed. St. Louis, MO, Mosby, pp. 717-978.
- Gibala, M.J. (2007). High-intensity Interval Training: a time-efficient strategy for health promotion? *Current Sports Med Rep*, 6(4), 211-213.
- Gibala, M.J., Little, J.P., MacDonald, M.J., and Hawley, J.A. (2012). Physiological adaptations to low volume, high intensity interval training in health and disease. *J Physiol* 590, 1077-1084.
- Gist, N.H., Fedewa, M.V., Dishman, R.K., and Cureton, K.J. (2014). Sprint interval training effects on aerobic capacity: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 44, 269-279.
- Goetkint, M., Heyman, E., Roelands, B., Njemini, R., Bautmans, I., Mets, T., Meeusen, R. (2008). No influence of noradrenalin manipulation on acute exercise-induced increase in Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Med Sci Sports Exerc*, 40(11), 1990-1996.
- Goekint M., De Pauw, K., Roelands, B., et al. (2010). Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur J Appl Physiol*; 110(2), 285-93.
- Gold SM, Schulz K, Hartmann S, et al. (2003). Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol*; 183, 99-105.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational memory. In V.B. Mountcastle, F. Plum, & S.R. Geiger (Eds.), *Handbook of neurobiology* (pp. 373-417). Bethesda, MD: American Physiological Society.
- Goldman-Rakic, P. S. (1992). Working memory and the mind. *Scientific American*, 267(3), 73-79.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996). The prefrontal landscape: Implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 351, 1445-1453.
- Gomez-Pinilla, F., Vanyman, S., Ying, Z (2008). Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci*, 28, 2278-87.
- Gong, P., Zheng, A., Chen, D., Ge, W., Lv, C., Zhang, K., Gao, X., Zhang, F. (2009) Effect of BDNF Val66Met polymorphism on digital working memory and spatial localization in a healthy Chinese Han population. *J Mol Neurosci*, 38, 250-256.
- Gontier, J.B. (2004). Memoria de Trabajo y Envejecimiento. *Revista de Psicología de la Universidad de Chile*. 13(2): 111-124.
- Gonul, A.S., Akdeniz, F., Taneli, F., Donat, O., Eker, C., Vahip, S. (2005). Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 255, 381-386.

- Gordon, B. A., Rykhlevskaia, E. I., Brumback, C. R., Lee, Y., Elavsky, S., Konopack, J. F., et al. (2008). Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level, and education. *Psychophysiology*, 45(5), 825–838.
- Gould, E., McEwen, B.S., Tanapat, P., et al. (1997). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci*, 17, 2492–2498.
- Gradari, S., Pallé, A., McGreevy, K.R., Fontán-Lozano, A., Trejo, J.L. (2016). Can exercise make you smarter, happier, and have more neurons? A hormetic perspective. *Front. Neurosci*, 10, 93.
- Grafman, J., & Litvan, I. (1999). Importance of deficits in executive functions. *The Lancet*, 354, 1921–1923.
- Gray, J.R. (2001). Emotional modulation of cognitive control: approach-withdrawal states double-dissociate spatial from verbal two-back task performance. *J. Exp. Psychol. Gen.*, 130, 436–452.
- Gray J, Yeo GS, Cox JJ, et al. (2006). Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperreactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*; 55 (12), 3366-71.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the “right stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119–136.
- Guérin, E., Fortier, M.S., Sweet, S.N. (2013). An experience sampling study of physical activity and positive affect: investigating the role of situational motivation and perceived intensity across time. *Health Psychol Res*, 1, e21.
- Guiney H, Machado L (2013). Benefits of regular aerobic exercise for executive functioning in healthy populations. *Psychon Bull Rev*, 20(1): 73-86.
- Guirard, T., Nigam, A., Juneau, M., Meyer, P., Gayda, M., and Bosquet, L. (2012). Acute responses to high-intensity intermittent exercise in CHD patients. *Med Sci Sports Exerc* 43: 211-217.
- Gupta, P., Lipinski, J. y Aktunc, E. (2005). Reexamining the phonological similarity effect in immediate serial recall: The roles of type of similarity, category cuing, and item recall. *Memory & Cognition*, 33, 1001-1016.
- Gustafsson G, Lira CM, Johansson J, et al. (2009). The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depression. *Psychiatry Res*; 94 (12), 1159-60.
- Gyllensten, K., Palmer, S. (2005). The relationship between coaching and workplace stress: a correlational study. *Int J Health Promot Educ*, 43(3), 97-103.
- Gyllensten, K., Palmer, S. (2005). The role of gender in workplace stress: a critical literature review. *Health Education Journal*, 64, 271-288.
- Hadley, M.E. (1997): *Endocrinología (4ª Edición)*. Madrid. Prentice Hall.
- Hakkinen, K., Pakarinen, A. (1993). Acute hormonal responses to two different fatiguing heavy-resistance protocols in male athletes. *J Appl Physiol*, 74(2): 882-7.
- Hallett, P. E. (1978). Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Research*, 18, 1279-1296.

- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., Sollers, J. J., Stenvik, K., & Thayer, J. F. (2004). Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: The effects of training and detraining. *European Journal of Applied Physiology*, 93(3), 263–272.
- Hansen, C. D., Stevens, L. C., & Coast, J. R. (2001). Exercise duration and mood state: How much is enough to feel better? *Health Psychology*, 20, 267–275.
- Hariri, A.R., Goldberg, T.E., Mattay, V.S., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Egan, M.F., et al. (2003). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neuroscience*, 23, 6690–6694.
- Hashimoto, K. (2010). Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64, 341-357.
- Haykowsky, M.J., Timmons, M.P., Kruger, C., McNeely, M., Taylor, D.A., and Clark, A.M. (2013). Metaanalysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol* 111, 1466-1469.
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (1999). The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biological Psychiatry*, 46, 1509–1522.
- Heitkamp, H., Huber, W., Scheib, K. (1996). β -endorphin and adrenocorticotrophin after incremental exercise in marathon running - female responses. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 72, 417-424.
- Henckens, M. J., Wingen, G. A., Joels, M., Fernandez, G. (2012). Time-dependent effects of cortisol on selective attention and emotional interference: a functional MRI study. *Front. Intergr. Neurosci.* 6, 66.
- Henson, R. (2001). Neural working memory. En J. Andrade (Ed.), *Working memory in perspective* (pp. 151-173). Philadelphia, PA: Psychology Press.
- Hickson, R.C., Czerwinski, S.M., Falduto, M.T., et al. (1990). Glucocorticoid antagonism by exercise and androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc*, 22(3), 331-40.
- Hoffman, B.M., Blumenthal, J.A., Babyak, M.A., Smith, P.J., Rogers, S.D., Doraiswamy, P.M., Sherwood, A. (2008). Exercise fails to improve neurocognition in depressed middle-aged and older adults. *Med Sci Sports Exerc*, 40(7), 1344–52.
- Hogan, C.L., Mata, J., Carstensen, L.L. (2013). Exercise holds immediate benefits for affect and cognition in younger and older adults. *Psychol Aging*, 28(2), 587-594.
- Hogervorst, E., Riedel, W., Jeukendrup, A., Jolles, J. (1996). Cognitive performance after strenuous physical exercise. *Percept. Mot. Skills*, 83, 479–488.
- Holsboer, F. (1995). Neuroendocrinology of mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. NY: Raven, p. 957–969.
- Hood, M.S., Little, J.P., Tarnopolsky, M.A., Myslik, F., and Gibala, M.J. (2011). Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Med Sci Sports Exerc* 43, 1849-1856.
- Hooper, A.E.C., Bryan, A.D., and Hagger, M.S. (2014). What keeps a body moving? The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and intrinsic motivation to exercise in humans. *J. Behav. Med.* 37, 1180–1192.

- Hötting, K., Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neur Biobehav Rev*, 37, 2243-57.
- Hough, J.P., Papacosta, E., Wraith, E., Gleeson, M. (2011). Plasma and salivary steroid hormone response of men to high-intensity cycling and resistance exercise. *J Strength Cond Res*, 25(1), 23-31.
- Hsieh, S.L., Tori, C.D. (2007). Normative data on cross-cultural neuropsychological tests obtained from Mandarin-speaking adults across the life span. *Arch Clin Neuropsychol*, 22, 283–96.
- Huang, E.J., Reichardt, L.F., (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 677–736.
- Hyman, S. (2009). How adversity gets under the skin. *Nature Neurosci.*, 12(3), 241-243.
- International Sport and Culture Association, Centre for Economics and Business Research (2015). The economic cost of sedentarism in Europe: an ISCA/Cebr report. Cerb: UK.
- Jahanshahi, M., Profice, P., Brown, R. G., Ridding, M. C., Dirnberger, G., & Rothwell, J. C. (1998). The effects of transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex on suppression of habitual counting during random number generation. *Brain*, 121, 1533–1544.
- Jeon, Y.K., Ha, C.H. (2015). Expression of brain-derived neurotrophic factor, IGF-1, and cortisol elicited by a regular aerobic exercise in adolescents. *J Phs Ther Sci*, 27, 737-741.
- Johnson, N. F., Kim, C., Clasey, J. L., Bailey, A., & Gold, B. T. (2012). Cardiorespiratory fitness is positively correlated with cerebral white matter integrity in healthy seniors. *NeuroImage*, 59(2), 1514–1523.
- Johnston, M.V. (2009). Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev*, 15, 94-101
- Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). The architecture of working memory. In M. D. Rugg (Ed.), *Cognitive neuroscience* (pp. 243–276). Cambridge, MA: MIT Press.
- Jovanovic, J.N., Czernik, A.J., Fienberg, A.A., Greengard, P., Sihra, T.S. (2000). Synapsins as mediators of BDNF enhanced neurotransmitter release. *Nat Neurosci.*, 3, 323–329.
- Kamijo, K., Nishihira, Y., Hatta, A., Kaneda, T., Wasaka, T., Kida, T. and Kuroiwa, K. (2004) Differential influences of exercise intensity on information processing in the central nervous system. *European Journal of Applied Physiology* 92, 305-311.
- Kamijo, K., O'Leary, K. C., Pontifex, M. B., Themanson, J. R., y Hillman, C. H. (2010). The relation of aerobic fitness to neuroelectric indices of cognitive and motor task preparation. *Psychophysiology*, 47(5), 814–821.
- Kane, M.J., Engle, R.W. (2003). Working-memory capacity and the control of attention: The contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *Journal of Experimental Psychology: General*, 132, 47-70.
- Kapczynski, F., Frey, B.N., Kauer-Sant'Anna, M., Grassi-Oliveira, R. (2008). Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother.*, 8(7), 1101–1113.
- Kargotich, S., Goodman, C., Keast, D., Morton, A.R. (1998): The influence of exercise-induced plasma volume changes on the interpretation of biochemical parameters used for monitoring exercise, training and sport. *Sports Med.*, 26(2), 101-117.

- Kashihara, K., Maruyama, T., Murota, M., Nakahara, Y. (2009). Positive effects of acute and moderate physical exercise on cognitive function. *J Physiol Anthropol*, 28(4), 155-164.
- Katoh-Semba R, Wakako R, Komori T (2007). Age-related changes in BDNF protein levels in human serum: differences between autism cases and normal controls. *Int J Devl Neurosci*; 25, 367-72.
- Keller, T.A., Just, M.A. (2016). Structural and functional neuroplasticity in human learning of spatial routes. *NeuroImage*, 125, 256-266.
- Kemi, O.J., and Wisloff, U. (2010). High intensity aerobic exercise training improves the heart in health and disease. *J Cardiopulm Rehab Prev* 30, 2-11.
- Khatri, P., Blumenthal, J.A., Babjak, M.A., Craighead, W.E., Herman, S., Baldewicz, T., Madden, D.J., Doraiswamy, M., Waugh, R., Krishnan, K.R. (2001). Effects of exercise training on cognitive functioning among depressed older men and women. *J Aging Phys Activity*, 9, 43-57.
- Kiefer, M., Marzinzik, F., Weisbrod, M., Scherg, M., & Spitzer, M. (1998). The time course of brain activations during response inhibition: Evidence from event-related potentials in a go/no go task. *NeuroReport*, 9, 765–770.
- Kirschbaum, C., Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 19, 313–333.
- Kjaer, M. (1989). Epinephrine and some other hormonal responses to exercise in man: with special reference to physical training. *Int. J. Sports Med.* 10, 2–15.
- Klein, K., Fiss, W.H. (1999). The reliability and stability of the Turner and Engle working memory task. *Behavior Research Methods Instruments and Computers*, 31, 429-432.
- Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E.M., Meeusen, R. (2010). Neuroplasticity-exercise-induced response of peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Sports Med*, 40(9), 765-801.
- Kok, A. (1999). Varieties of inhibition: Manifestations in cognition, event-related potentials and aging. *Acta Psychologica*, 101, 129–158.
- Komori T, Morikawa Y, Nanjo K, et al. (2006). Induction of brain-derived neurotrophic factor by leptin in the ventromedial hypothalamus. *Neuroscience*, 139, 1107-15.
- Kraemer, R.R., Dziewaltowski, D.A., Rinehard, K.F., Castracane, V.D. (1990): Mood alteration from treadmill running and its relationship to beta-endorphin, corticotropin, and growth hormone. *J Sports Med Phys Fitness*, 30(3), 241-246.
- Kraemer, W.J., Fleck, S.J., Callister, R., et al. (1989). Training responses of plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin, and cortisol. *Med Sci Sports Exerc*, 21 (2), 146-53.
- Kraemer, W.J., Dziados, J.E., Marchitelli, L.J., et al. (1993). Effects of different heavy-resistance exercise protocols on plasma beta-endorphin concentrations. *J Appl Physiol*, 74(1), 450-9.
- Kraemer, W.J., Hakkinen, K., Newton, R.U., et al. (1999). Effects of heavy resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. *J Appl Physiol*, 87(3), 982-92.
- Kraemer, W.J., Ratamess, N.A. (2005). Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med*, 35(4), 339-61.

Kramer, A. F., Hahn, S., McAuley, E., Cohen, N. J., Banich, M. T., Harrison, C., et al. (2001). Exercise, aging and cognition: Healthy body, healthy mind. In A. D. Fisk & W. Rogers (Eds.), *Human factors interventions for the health care of older adults* (pp. 91–120). Hillsdale, N.J.: Erlbaum.

Krieger, D.T. (1982): Endorphin and enkephalins. *Dis. Mon.*, 28: 1-53.

Kyu, H.H., Bachman, V.F., Alexander, L.T., Mumford, J.E., Afshin, A., Estep, K., Veerman, J.L., Delwiche, K., Iannarone, M.L., Moyer, M.L., Cercy, K., Vos, T. Murray, C.J.L., Forouzanfar, M.H. (2016). Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *British Medical Journal*, 354, i3857.

Labsy, Z., Prieur, F., Le Panse, B., Do, M.C., Gagey, O., Lasne, F., Collomp, K. (2013). The diurnal patterns of cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to intense aerobic exercise in recreationally trained soccer players. *Stress*, 16, 261-265.

Lambourne, K., and Tomporowski, P. (2010). The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: a meta-regression analysis. *Brain Res.* 1314, 12–24.

Larsen, R.J., Prizmic, Z. (2004). Affect regulation. In: R.F. Baumeister, and K.D. Vohs (Eds.). *Handbook of self-regulation: research, theory, and applications*. NY: Guilford Press.

Laske C, Banschbach S, Stransky E, et al. (2010). Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*; 13: 595-602.

Latorre, J.M. (1992): Estrés: significado, impacto y recursos. En Beneit, P.J., Latorre, J.M. (Eds.): *Psicología de la salud: aportaciones para los profesionales de la salud (2ª Ed.)*. Albacete. Casa de los Tiros.

Laursen, P.B., Jenkins, D.G. (2002). The scientific basis for High-Intensity Interval Training. *Sports Medicine (Review)*, 32(1), 53–73.

Lazar-Wesley, E., Hadcock, J.R., Malbon, C.C., Kunos, G., Ishac, E.J. (1991). Tissue-specific regulation of alpha-1B, beta-1 and beta-2 adrenergic receptor mRNAs by thyroid state in the rat. *Endocrinology*, 129, 1116–1118.

LeDoux, J (2000). Emotion circuits of the brain. *Ann Rev Neurosci*, 3, 453-462.

Lehto, J.E. (1996). Are executive function tests dependent on working memory capacity? *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49, 29-50.

Lehto, J.E., Juujarvi, P., Kooistra, L., Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: evidence from children. *Br. J. Dev. Psychol.* 21:59–80.

Leite, R.D., Prestes, J., Rosa, C., De Salles, B.F., Maior, A., Miranda, H., Simao, R. (2011). Acute effect of resistance training volume on hormonal response in trained men. *J Sports Med Phys Fitness*, 51, 322-328.

Leuner B, Gould E, Shors TJ (2006). Is there a link between adult neurogenesis and learning? *Hippocampus*; 16, 216–24.

Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press.

- Li, L., Men, W.W., Chang, Y.K., Fan, M.X., Ji, L., Wei, G.X. (2014). Acute aerobic exercise increases cortical activity during working memory: a functional RMI study in female college students. *Plos One*, 9(6), e99222.
- Liao, Y., Shonhoff, E.T., Dunton, G. (2015). The acute relationships between affect, physical feeling states, and physical activity in daily life: a review of current evidence. *Frontiers in Psychology*, 6, 1975.
- Lim, S.S., Vos, T., Flaxman, A.D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H. et al. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990- 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2224- 2260.
- Lind, E., Ekkekakis, P., & Vazou, S. (2008). The affective impact of exercise intensity that slightly exceeds the preferred level. *Journal of Health Psychology*, 13, 464-468.
- Little, J.P., Gillen, J.B., Percival, M.E., Safdar, A., Tarnopolsky, M.A., Punthakee, Z., Jung, M.E., and Gibala, M.J. (2011). Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 111, 1554-1560.
- Logan, G. D. (1985). Executive control of thought and action. *Acta Psychologica*, 60, 193-210.
- Logan, G. D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A user's guide to the stop signal paradigm. In D. Dagenbach & T. H. Carr (Eds.), *Inhibitory processes in attention, memory, and language* (pp. 189-239). San Diego, CA: Academic Press.
- Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*, 26, 115-23.
- Lorenzo, J. (1992): Un programa de control del stress con deportistas de alto rendimiento. *Comunicaciones Técnicas*, 1: 21-37.
- Lowe, C.J., Hall, P.A., Vincent, C.M., Luu, K.(2014).Theeffectsofacuteaerobic activityon cognitionandcross-domaintransfertoeatingbehavior. *Front. Hum.Neurosci.* 8:267.
- Luck, S.J., Vogel, E.K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, 390, 279-281.
- Lunt, L., Bramham, J., Morris, R.G., Bullock, P.R., Selway, R.P., et al. (2012). Prefrontal cortex dysfunction and “jumping to conclusions”: bias or deficit? *J. Neuropsychol.* 6:65-78.
- Lupien, S.J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T., Tu, M.T. (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology* 30, 225—242.
- Lupien, S. J. et al. (2007). Hippocampal volume is as variable in young as in older adults: implications for the notion of hippocampal atrophy in humans. *Neuroimage* 34, 479-485.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res. Rev.* 24, 1-27.
- Lupien, S.J., McEwen, B.S., Gunnar, M.R., Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews*, 10, 434-445.
- Luria, A. R. (1973). *The working brain*. London: Penguin.

- Magnie, M.N., Bermon, S., Martin, F., Madan-Lounis, M., Suisse, G., Muhammad, W., et al. (2000). P300, N400, aerobic fitness, and maximal aerobic exercise. *Psychophysiology* 37, 369–377.
- Marquet, P., Lac, G., Chassain, A.P., Habrioux, G., Galen, F.X. (1999). Dexamethasone in resting and exercising men. I. Effects on bioenergetics, minerals and related hormones. *J. Appl. Physiol.*, 87(1), 175-182.
- Martínez, R.I. (2008). Prevalencia y factores asociados al hábito sedentario en una población de universitarios. Actas del V Congreso de la Asociación Española de Ciencias del Deporte. León: Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte.
- Martínez, I.C., Carrasco, L., Sañudo, B., De Hoyo, M., Ochiana, G. (2011). Cardiovascular risk factors, caloric intake and practice of physical activity in college students. A preliminary study. *Ovidius University Annals, Series Physical Education and Sport / SCIENCE, MOVEMENT AND HEALTH*, 11, 1, 62-66.
- Martinowich, K., Manji, H., Lu, B. (2007). New insights into BDNF functions in depression and anxiety. *Nat. Neurosci.* 10(9), 1089–1093.
- Mastorakos, G., Pavlatou, M. (2005). Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus–pituitary–adrenal and the hypothalamus–pituitary–thyroid axes. *Horm. Metab. Res.* 37, 577–584.
- Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies QC, Kasai H (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature*; 429: 761–6.
- Matthews V.B., Aström M.B., Chan M.H., et al. (2009). Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologica*, 52(7), 1409-18.
- McGaugh, J.L., Roozendaal B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr Opin Neurobol.* 2002, 12, 205–210.
- McMorris, T., Davranche, K., Jones, G., Hall, B., Corbett, J., Minter, C. (2009). Acute incremental exercise, performance of a central executive task, and sympathoadrenal system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Int. J. Psychophysiol.*, 73, 334-340.
- McMorris, T., Sproule, J., Turner, A., Hale, B.J. (2011). Acute, intermediate intensity exercise, and speed and accuracy in working memory tasks: a meta-analytical comparison of effects. *Physiol Behav*, 102(3-4), 421-428.
- McNair, D.M., Lorr, M., Droppleman, L.F. (1971). *Manual for the Profile of Mood States*. San Diego, California: EdITS/Educational and Industrial Testing Services.
- McNair, D.M., Lorr, M., Droppleman, L.F. (1992). *Manual for the Profile of Mood States (reviewed version)*. San Diego, California: EdITS/Educational and Industrial Testing Services.
- Meeusen, R., Piacentini, M.F., Van Den Eynde, S., Magnus, L., De Meirleir, K. (2001). Exercise performance is not influenced by a 5-HT reuptake inhibitor. *Int. J. Sports. Med.*, 22, 329-336.
- Mejía, M.A., Pineda, G.E. (2008). Evaluación de la Memoria de Trabajo Visual a través de la Prueba Memonum en Personas Mayores de 50 años. Proyecto de Grado para Optar al Título de Psicólogos. Universidad Pontificia Bolivariana. Escuela de Ciencias Sociales. Facultad de Psicología. Floridablanca.

- Metcalfe, R.S., Koumanov, F., Ruffino, J.S., Stokes, K.A., Holman, G.D., Thompson, D., Vollaard, N.B.J. (2015). Physiological and molecular responses to acute bout of reduced-exertion high-intensity interval training. *Eur J Appl Physiol*, 115, 2321-2334.
- Miller E.K., Cohen J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.*, 24, 167-202.
- Mitchell, R.L., Phillips, L.H. (2007). The psychological, neurochemical and functional neuroanatomical mediators of the effects of positive and negative mood on executive functions. *Neuropsychologia*, 45, 617-629.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
- Molteni R, Wu A, Vaynman S. (2004). Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, 123 (2), 429-40.
- Monsell, S. (1996). Control of mental processes. In V. Bruce (Ed.), *Unsolved mysteries of the mind: Tutorial essays in cognition* (pp. 93-148). Hove, UK: Erlbaum.
- Moradi, H.A. (2014). Effect of optimal intensity of exercise on cortisol level and mood states in the endurance and sprinter athletes. *Global Journal on Advances in Pure & Applied Sciences*, 4, 156-162.
- Morgan, W.P., Brown, D.R., Raglin, J.S., O'Connor, P.J., Ellickson, K.A. (1987). Psychological monitoring of overtraining and staleness. *British Journal of Sports Medicine*, 21, 107-114.
- Morris, N., & Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British Journal of Psychology*, 81, 111-121.
- Moscovitch M, Nadel L, Winocur G, Gilboa A, Rosenbaum RS (2006). The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol*; 16(2), 179-90.
- Moulden, D. J. A., Picton, T. W., Meiran, N., Stuss, D. T., Riera, J. J., & Valdes-Sosa, P. (1998). Event-related potentials when switching attention between task-sets. *Brain and Cognition*, 37, 186-190.
- Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA (2000). Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Lett*; 470, 113-7.
- Netz, Y., Tomer, R., Axelrad, S., Argov, E., Inbar, O. (2007). The effect of a single aerobic training sesión on cognitive flexibility in late-middle-aged adults. *Int J Sports Med*, 28, 82-87.
- Niedenthal, P.M. (1999). Emotional response categorization. *Psychol. Rev.*, 106, 337-361.
- Nishizawa, S., Benketaf, C., Young, S.N., Leyton, M., Mzengeza, S., De Montigny, C., Blier, P., Diksic, M. (1997). Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 94, 5308-5314.
- Nofuji Y, Suwa M, Moriyama Y, et al. (2008). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in trained men. *Neurosci Lett*; 437 (1): 29-32.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory* (pp. 1-18). New York: Plenum.

- Nose, H., Takamata, A., Mack, G.W., Oda, Y., Okuno, T., Kang, D.H., Morimoto, T. (1991): Water and electrolyte balance in the vascular space during graded exercise in humans. *J. Appl. Physiol.*, 70, 2757-2762.
- Oberauer, K. (2002). Access to information in working memory: Exploring the focus of attention. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 28, 411-421.
- Oberauer, K., Demmrich, A., Mayr, U., Kliegl, R. (2001). Dissociating retention and access in working memory: An age-comparative study of mental arithmetic. *Memory and Cognition*, 29, 18-33.
- O'Connor, P.J., Corrigan, D.L. (1987). Influence of short-term cycling on salivary cortisol levels. *Med. Sci. Sports Exerc.* 19, 224—228.
- O'Connor, P.J., Morgan, W.P., Raglin, J.S., Barkslade, C.M., Kalin, N.H. (1989). Mood State and salivary cortisol levels following overtraining in female swimmers. *Psychoneuroendocrinology*, 14(4), 303-310.
- Odagiri, Y., Shimomitsu, T., Iwane, H., Katsumura, T. (1996). Relationships between exhaustive mood state and changes in stress hormones following an ultraendurance race. *Int J Sports Med*, 17(5), 325-331.
- Oei, N.Y., Everaerd, W.T., Elzinga, B.M., van Well, S., Bermond, B. (2006). Psychosocial stress impairs working memory at high loads: an association with cortisol levels and memory retrieval. *Stress* 9, 133—141.
- Ogoh, S., Tsukamoto, H., Hirasawa, A., Hasegawa, H., Hirose, N., Hashimoto, T. (2014). The effect of changes in cerebral blood flow on cognitive function during exercise. *Physiol. Rep.*, 2(9), e12163.
- Ojea, T., et al. (2012). Un nuevo test para la valoración de la memoria episódica. Test episódico y test episódico del cuidador. *Neurología*. 2012. doi:10.1016/j.nrl.2012.10.004.
- Oken, B.S., Zajdel, D., Kishiyama, S., Flegal, K., Dehen, C., Haas, M., Kraemer, D.F., Lawrence, J., Leyva, J. (2006). Randomized, controlled, six-month trial of yoga in healthy seniors: effects on cognition and quality of life. *Altern Ther Health Med*, 12(1), 40-47.
- Okuda, S., Roozendaal, B., McGaugh, J.L. (2004). Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 101, 853-858.
- Oliveira, B.R., Deslandes, A.C., Santos, T.M. (2015). Differences in exercise intensity seems to influence the affective responses in self-selected and imposed exercise: a meta-analysis. *Front Psychol*, 6, 1105.
- Oosthuizen, J. D., Van Lill, B. (2008). Coping with stress in the workplace. *South African Journal of Industrial Psychology*, 34, 64-69.
- Padilla C, Pérez L, Andrés P (2014). *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. Volume 8. Article 49.
- Paillard J (1976). Réflexions sur l'usage du concept de plasticité en neurobiologie. *J Psychol*; 1, 33-47.
- Pan W, Banks WA, Fasold MB, et al (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacol*; 37, 1553-61.
- Pang, P.T., Teng, H.K., Zaitsev, E., Woo, N.T., Sakata, K., Zhen, S., Teng, K.K., Yung, W.H., Hempstead, B.L., Lu, B. (2004). Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*, 306, 487-491.

- Panja, D., Bramham, C.R. (2014). BDNF mechanism in late LTP formation: a synthesis and breakdown. *Neuropharmacology* 76, 664-676.
- Parfitt, G., Rose, E. A., & Maekland, D. (2000). The effect of prescribed and preferred intensity exercise on psychology affect and the influence of baseline measures of affect. *Journal of Health Psychology*, 5, 231-240.
- Pasternak, T., & Greenlee, M. W. (2005). Working memory in primate sensory systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 97-107.
- Payne, J.D., Jackson, E.D., Ryan, L., Hoscheidt, S., Jacobs, J.W., Nadel, L. (2006). The impact of stress on neutral and emotional aspects of episodic memory. *Memory*, 14, 1-16.
- Peak, J.M., Tan, S.J., Markworth, J.F., Broadbent, J.A., Skinner, T.L., Cameron-Smith, D. (2014). Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 307(7), E539-E552.
- Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, et al. (2009). Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp Physiol*; 94 (12), 1153-60.
- Peeters, G.M., van Schoor, N.M., van Rossum, E.F., et al. (2008). The relationship between cortisol, muscle mass and muscle strength in older persons and the role of genetic variations in the glucocorticoid receptor. *Clin Endocrinol*, 69 (4), 673-82
- Peiffer, R., Darby, L.A., Fullemkamp, A., Morgan, A.L. (2015). Effects of acute aerobic exercise on executive function in older women. *J Sports Sci Med* 14, 574-583.
- Pellegrini, A.D., Bjorklund, D.F. (1997). The role of recess in children's cognitive performance. *Educational Psychologist*, 32(1), 35-40.
- Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behavior. *Neuropsychologia*, 12, 323-330
- Pesce, C., Cereatti, L., Forte, R., Crova, C., and Casella, R. (2011). Acute and chronic exercise effects on attentional control in older road cyclist. *Gerontology* 57, 121-128.
- Pessoa, L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.*, 9, 148-158
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and working memory: evidence from investigations of the effects of cortical excisions in nonhuman primates. In Boller, F., Grafman, J., eds. *Handbook of neuropsychology*. Vol. 9. Amsterdam: Elsevier; p. 59-82.
- Petrides, M (1998). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. In Roberts, A.C., Robbins, T.W., Weiskrantz, L., eds. *The prefrontal cortex: executive and cognitive functions*. Oxford: Oxford University Press; p. 103-16.
- Petrides, M., Milner, B (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*; 20: 249-62.
- Piacentini, M.F., Witard, O.C., Tonoli, C., Jackman, S.R., Turner, J.E., Kies, A.K., Jeukendrup, A.E., Tipton, K.D., Meeusen, R. (2015). Intensive training affects mood with no effect on Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Int Sports Physiol Perform*, in press.

- Pledge, D., Grosset, J.F., Onambele-Pearson, G.L. (2011). Is there a morning-to-evening difference in the acute IL-6 and cortisol responses to resistance exercise? *Citokine*, 55, 318-323.
- Plow, E.F., Herren, T., Redlitz, A., Miles, L.A., Hoover-Plow, J.L. (1995). The cell biology of the plasminogen system. *FASEB J.*, 9, 939-945.
- Pluchino N, Cubeddu A, Begliuomini S, et al. (2009). Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. *Hum Reprod*; 24 (9): 2303-9.
- Pontifex, M.B., Hillman, C.H., Fernhall, B., Thompson, K.M., Valentini, T.A. (2009). The Effect of acute aerobic and resistance exercise on working memory. *Med Sci Sports Exerc*, 41, 927-934.
- Posner, M. I., & Raichle, M. E. (1994). *Images of mind*. New York: Sci. Am.
- Postle, B.R., Berger, J.S., Goldstein, J.H., Curtis, C.E., D'Esposito, M. (2001). Behavioral and neurophysiological correlates of episodic coding, proactive interference, and list length effects in a running span verbal working memory task. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001; 1: 10-21.
- Prakash, R. S., Voss, M. W., Erickson, K. I., Lewis, J. M., Chaddock, L., Malkowski, E., et al. (2011). Cardiorespiratory fitness and attentional control in the aging brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 1-12.
- Pruunsild, P., Kazantseva, A., Aid, T., et al. (2007). Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics* 90(3), 397-406.
- Querido, J.S., Sheel, A.W. (2007). Regulation of cerebral blood flow during exercise. *Sports Med.*, 37, 765-785.
- Quesada, A.A., Wiemers, U.S., Schoofs, D., and Wolf, O.T. (2012). Psychosocial stress exposure impairs memory retrieval in children. *Psychoneuroendocrinology* 37, 125-136.
- Radak, Z., Toldy, A., Szabo, Z., et al. (2006). The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Int.*, 49, 387-92.
- Raja, M.K., Raymer, G.H., Moran, G.R., Marsh, G., Thompson, R.T. (2006). Changes in tissue water content measured with multiple-frequency bioimpedance and metabolism measured with ³¹P MRS during progressive forearm exercise. *J Appl Physiol* 101(4), 1070-1075.
- Ramos, P.J., Sopena, J.M., Gilboy, E (2007). Memoria de trabajo, atención y composicionalidad. *Anuario de Psicología*, vol.38, nº1, 93-116. Universidad de Barcelona, Facultad de Psicología.
- Rasmussen P, Brassard P, Adser H, et al (2009). Evidence for a release of BDNF from the brain during exercise. *Exp Physiol*; 94 (10), 1062-9.
- Ratamess, N.A., Kraemer, W.J., Volek, J.S., et al. (2005). Androgen receptor content following heavy resistance exercise in men. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 93(1), 35-42.
- Repovs, G., Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory. *Neuroscience*, 139, 5-21.
- Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Polkey, C. E., Kennard, C., & Robbins, T. W. (1998). Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson's disease. *Brain*, 121, 815-842.

- Rojas-Vega S, Abel T, Lindschulten R, et al. (2008). Impact of exercise on neuroplasticity-related proteins in spinal cord injured humans. *Neuroscience*; 153 (4), 1064-70.
- Rojas-Vega S, Strüder HK, Vera Wahrman B, et al. (2007). Corrigendum to 'acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans'. *Brain Res*; 1156, 174-5.
- Rojas-Vega, S., Struder, H.K., Wahrmann, B.V., Schmidt, A., Bloch, W., Hollmann, W. (2006). Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain Res.*, 1121, 59–65.
- Roosendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 213–238.
- Roosendaal, B., Barsegyan, A., Lee, S. (2008). Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences. In: De Kloet, E.R., Oitzl, M.S., Vermetten, E. (Eds.). *Progress in Brain Research*, 167. Amsterdam: Elsevier.
- Roosendaal, B., Okuda, S., Van der Zee, E.A., McGaugh, J.L. (2006). Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 103(17), 6741–6746.
- Rost B, Hanf G, Ohnemus U, et al. (2005). Monocytes of allergics and non-allergics produce, store and release the neurotrophins NGF, BDNF and NT-3. *Regul Pept*; 124 (1-3), 19-25.
- Rothman, S.M., Mattson, M.P. (2013). Activity-dependent, stress-responsive BDNF signaling and the quest for optimal brain health and resilience throughout the lifespan. *Neuroscience*, 239, 228-240.
- Routtenberg, A., Cantalops, I., Zaffuto, S., Serrano, P., Namgung, U. (2000). Enhanced learning after genetic overexpression of a brain growth protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 7657–7662.
- Rozenek, R., Salassi III, J.W., Mier, N.M., Fleming, J. (2016). Acute cardiopulmonary and metabolic responses to high-intensity interval training (HIIT) protocols using 60 s of work and 60 s recovery. *J Strength Cond Res. In press*.
- Rubio, M.A., Salas-Salvador, J., Barbany, M., Moreno, B., Aranceta, J., Bellido, D., et al. (2007). Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revista Española de Obesidad*, 7-48.
- Ruchkin, D.S., Grafman, J., Cameron, K., & Berndt, R.S. (2003). Working memory retention systems: A state of activated long-term memory. *Behavioral and Brain Sciences*, 26, 709-777.
- Rumelhart, D. E., McClelland, J. L., & the PDP Research Group. (1986). *Parallel distributed processing. Volumen 2: Psychological and biological models*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Russell, J.A. (2003). Core affect and the psychological construction of emotion. *Psychol. Rev.*, 110(1), 145-172.
- Russo-Neustadt, A., Ha, T., Ramirez, R., et al. (2001). Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behav Brain Res*, 120, 87–95.
- Sagi, Y., Tavor, I., Hofstetter, S., Tzur-Moryosef, S., Blumenfeld-Katzir, T., Assaf, Y. (2012). Learning in the fast lane: new insights into neuroplasticity. *Neuron*, 73, 1195–1203.

- Salles, F.J., Strickland, S. (2002). Localization and regulation of the tissue plasminogen activator-plasmin system in the hippocampus. *J Neurosci.*, 22, 2125–2134.
- Sapolsky, R.M. (2004). *Why zebras don't get ulcers? The acclaimed guide to stress, stress-related diseases and coping.* NY, US: Henry Holt and Company, LLC.
- Sapolsky, R.M., Romero, M., Munck, A.U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21(1), 55-89.
- Sato, H., Dresler, T., Haeussinger, F.B., Fallgatter, A.J., Ehlis, A.C. (2014). Replication of the correlation between natural mood states and working memory-related prefrontal activity measured by near-infrared spectroscopy in a German sample. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8 (37), 1-10.
- Schelling, X., Calleja-González, J., Terrados, N. (2013). Variación de la testosterona y el cortisol en relación al estado de ánimo en jugadores de baloncesto de élite. *RICYDE. Rev. Int. Cienc. Deporte*, 34(9), 342-359.
- Scherder, E.J., Van, P.J., Deijen, J.B., Van Der, K.S., Orlebeke, J.F., Burgers, I., Devriese, P.P., Swaab, D.F., Sergeant, J.A. (2005). Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging Ment Health*, 9(3), 272–280.
- Scherer, K.R. (2000). Psychological models of emotions. In J. Borod (Ed.). *The neuropsychology of emotion.* Oxford/NY: Oxford University Press.
- Schmikli, S.R., de Vries, W.R., Brink, M.S., Backx, F.J. (2012). Monitoring performance, pituitary-adrenal hormones and mood profiles: how to diagnose non-functional over-reaching in male elite junior soccer players. *Br J Sports Med*, 46(14), 1019-23.
- Schmolesky, M.T., Webb, D.L., Hansen, R.A. (2013). The effects of aerobic exercise intensity and duration on levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy men. *J Sports Sci Med*, 12, 502-511.
- Schoofs, D., Preuß, D., Wolf, O.T. (2008). Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm. *Psychoneuroendocrinology* 33, 643—653.
- Schulz, A., Harbach, H., Katz, N., Geiger, L., Teschemacher, H. (2000). β -endorphin immunoreactive material and authentic β -endorphin in the plasma of males undergoing anaerobic exercise on a rowing ergometer. *Int. J. Sports Med.*, 21(7): 513-517.
- Schwarz, L., Kindermann, W. (1990). Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone, cortisol and catecholamines during aerobic and anaerobic exercise. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 61(3-4), 165-171.
- Scisco, J. L., Leynes, P. A., Kang, J. (2008). Cardiovascular fitness and executive control during task-switching: An ERP study. *International Journal of Psychophysiology*, 69(1), 52–60.
- Scotland, E. (1987): Stress. En R. Corsini (Ed.): *Concise encyclopedia of psychology.* New York. Wiley & Sons.
- Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, et al (2010). Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 298 (2), R372-7.

- Sen S, Duman R, Sanacora G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor depression and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol. Psychiatry*, 64, 527–532.
- Senay, L.C., Pivarnik, M. (1985): Fluid shifts during exercise. *Exerc. Sports Sci. Rev.*, 13, 335-387.
- Shackman, A.J., Sarinopoulos, I., Maxwell, J.S., Pizzagalli, D.A., Lavric, A., Davidson, R.J. (2006). Anxiety selectively disrupts visuospatial working memory. *Emotion* 6, 40–61.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Sharma, A., Kendall, M.J., Oyebode, F., Jones, D.A. (2001): Recovery from chronic fatigue syndrome associated with changes in neuroendocrine function. *J. R. Soc. Med.* 94: 26-27.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Iyom, M. (2004). Ethnic differences of the BDNF 196 G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 126, 122-123
- Shirayama, Y., Chen, A.C.H., Nakagawa, S., Russell, D.S., Duman, R.S. (2002). Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci.*, 22, 3251–3261.
- Sibley, B.A., Beilock, S.L. (2007). Exercise and working memory: an individual differences investigation. *J Sports Exerc Psychol*, 29, 783-791.
- Smeets, T., Otgaar, H., Candel, I., Wolf, O.T. (2008). True or false? Memory is differentially affected by stress-induced cortisol elevations and sympathetic activity at consolidation and retrieval. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 1378-1386.
- Smith, E.E., Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657–1661.
- Smith, M., Makino, R., Kvetnansky, R., Post, R. (1995). Stress and glucocorticoids affects the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in the hippocampus. *J. Neurosci.* 15, 1768–1777.
- Smith, P.J., Blumenthal, J.A., Hoffman, B.M., Cooper, H., Strauman, T.A., Welsh-Bohmer, K., et al. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med.*, 72, 239-252.
- Smyth, J., Ockenfels, M.C., Porter, L., Kirschbaum, C., Hellhammer, D.H., Stone, A.A. (1998). Stressors and mood measured on a momentary basis are associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology*, 23(4), 353-370.
- Sofi, E., Valechi, D., BAcci, D., Abbate, R., Gensino, G.E., Casini, A., et al. (201). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*, 269, 107-117.
- St-Pierre, D.H., Richard, D. (2013). The effect of exercise on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis. In: N. Constantini, and A.C. Hackney. *Endocrinology of physical activity and sport* (2nd ed.). NY: Springer Science+Business Media.
- Stahl, S.M. (1998). Basic psychopharmacology of antidepressants, part 2: estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 4), 15–24.
- Ströhle, A., Stoy, M., Graetz, B. et al. (2010). Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 364–368.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643–662.

Ströhle A, Stoy M, Graetz B, et al. (2010). Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*; 35: 364-8.

Stroth, S., Reinhardt, R. K., Thöne, J., Hille, K., Schneider, M., Härtel, S., et al. (2010). Impact of aerobic exercise training on cognitive functions and affect associated to the COMT polymorphism in young adults. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94(3), 364–372.

Stuss, D. T., & Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.

Stuss, D. T., Shallice, T., Alexander, M. P., & Picton, T. W. (1995). A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 191–209.

Szivak, T.K., Hooper, D.R., Dunn-Lewis, C., Comstock, B.A., Kupchak, B.R., Apicella, J.M., Saenz, C., Maresh, C.M., Denegar, C.R., Kraemer, W.J. (2013). Adrenal cortical responses to high-intensity, short rest, resistance exercise in men and women. *J Strength Cond Res*, 27, 748-760.

Tabata, I., Nishimura, K., Kouzaki, M., Hirai, Y., Ogita, F., Miyachi, M., and Yamamoto, K. (1996). Effects of moderate intensity-endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO₂max. *Med Sci Sports Exerc* 28, 1327-1330.

Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. *Neurología*, 27(6), 319-329.

Tang SW, Chu E, Hui T, et al. (2008). Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett*; 431 (1), 62-5.

Tanner, A.V., Nielsen, B.V., Allgrove, J. (2014). Salivary and plasma cortisol and testosterone responses to interval and tempo runs and a bodyweight-only circuit sesión in endurance-trained men. *J Sports Sci*, 32(7), 680-690.

Taverniers, J., Van Ruysseveldt, J., Smeets, T., von Grumbkow, J. (2010). High-intensity stress elicits robust cortisol increases, and impairs working memory and visuo-spatial declarative memory in Special Forces candidates: a field experiment. *Stress Int J Biol Stress*, 13(4): 324-334.

Taylor, L.A., Rachman, S.J. (1988). The effects of blood sugar level changes on cognitive function, affective state and somatic symptoms. *J Behav Med.*, 11, 279–91.

Tomporowski, P.D. (2003). Effects of acute bouts of exercise on cognition. *Acta Psychol (Amst)*, 112, 297-324.

Tomporowski, P.D., Davis, C.L., Lambourne, K., Gregoski, M., Tkacz, J. (2008). Task switching in overweight children: effects of acute exercise and age. *J Sport Exerc Psychol*, 30:497e511.

Tomporowski, P.D., Ganio, M.S. (2006). Short-term effects of aerobic exercise on executive processing, memory, and emotional reactivity. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*, 4, 57–72.

Tomporowski, PD., Lambourne, K. y Okumura, M. S. (2011). Physical activity interventions and children's mental function: An introduction and overview. *Preventive Medicine*, 52(Suppl 1), S3–S9.

- Tops, M., van der Pompe, G., Wijers, A.A., den Boer, J.A., Meijman, T.F., and Korf, J. (2004). Free recall of pleasant words from recency positions is especially sensitive to acute administration of cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 29, 327–338.
- Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, et al. 2007). Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res Bull*; 73, 143-9.
- Trinidad, I., Fernández, J., Cucó, G., Biarnés, E., Arija, V. (2008). Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: reproducibilidad y validez. *Nutrición Hospitalaria*, 23(3), 242-252.
- Tsao D, Thomsen HK, Chou J, et al. (2008). TrkB agonists ameliorate obesity and associated metabolic conditions in mice. *Endocrinology*; 149 (3), 1038-48.
- Tsukamoto, H., Suga, T., Takenaka, S., Tanaka, D., Takeuchi, T., Hamaoka, T., Isaka, T., Hashimoto, T. (2016). Greater impact of high-intensity interval exercise on post-exercise executive function compared to moderate-intensity continuous exercise. *Physiol Behav*, 155, 224-230.
- Tsukinoki K, Saruta J, Muto N, et al (2007). Submandibular glands contribute to increase in plasma BDNF. *J Dent Res*; 86, 260-4.
- Urhausen, A., Kindermann, W. (2002). Diagnosis of overtraining. What tools do we have? *Sports Med*, 32(2), 95-102.
- Usui, T., Yoshikawa, T., Orita, K., Ueda, S.Y., Katsura, Y., Fujimoto, S., Yoshimura, M. (2011). Changes in salivary antimicrobial peptides, immunoglobulin A and cortisol after prolonged strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol*, 111, 2005-2014.
- Vaynman, S., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F. (2007). The select action of hippocampal calcium calmodulin protein kinase II in mediating exercise-enhanced cognitive function. *Neuroscience*. 144, 825–833.
- Vallotton, M. (1985). La corteza suprarrenal. En Meyer, P: *Fisiología Humana*. Barcelona. Editorial Salvat.
- van Beaumont, W., Undrekofler, S., van Beaumont, S. (1981): Erythrocyte volume, plasma volume and acid base changes in exercise and heat dehydration. *J. Appl. Physiol.*, 50, 1255-1262.
- van der Pompe, G., Bernards, N., Kavelaars, A., Heijnen, C. (2001). An exploratory study into the effect of exhausting bicycle exercise on endocrine and immune responses in post-menopausal women: relationships between vigour and plasma cortisol concentrations and lymphocyte proliferation following exercise. *Int. J. Sports Med.*, 22, 447-453.
- Vaynman, S., Gomez-Pinilla, F. (2005). License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophin. *Neurorehab Neur Repair*, 19(4), 283-94.
- Vedhara, K., Hyde, J., Gilchrist, I.D., Tytherleigh, M., Plummer, S. (2000). Acute stress, memory, attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 25, 535–549.
- Veldhuis, J.D., Iranmanesh, A., Naftolowitz, D., Tatham, N., Cassidy, F., Carroll, B.R. (2001). Corticotropin secretory dynamics in humans under low glucocorticoid feedback. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(11), 5554-5563.
- Verburgh, L., Königs, M., Scherder, E.J., Oosterlaan, J. (2014). Physical exercise and executive functions in preadolescent children, adolescents and young adults: a meta-analysis. *Br J Sports Med*, 48, 973-979.

- Viru, A., Kyrgue, P.K. (1983). Las hormonas y la capacidad deportiva de trabajo. Moscú. Fizkultura y Sport.
- Vuorimaa, T., Ahotupa, M., Hakkinen, K., & Vasankari, T. (2008). Different hormonal response to continuous and intermittent exercise in middle-distance and maratón runners. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 18(5), 565-572.
- Wahlestedt, C., Pich, E.M., Koob, G.F., Yee, F., Heilig, M. (1993). Modulation of anxiety and neuropeptide Y-Y1 receptors by antisense oligonucleotide. *Science*, 259, 528-531.
- Wang, C.C., Shih, C.H., Pesce, C., Song, T.F., Hung, T.M., Chang, Y.K. (2015). Failure to identify an acute exercise effect on executive function assessed by the Wisconsin Card Sorting Test. *J Sport Health Sci*, 4, 64-72.
- Wang, T., Xie, K., Lu, B. (1995). Neurotrophins promote maturation of developing neuromuscular synapses. *J Neurosci*, 15, 4796-4805.
- Wechsler, D. (1999). Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos - III. Manual Técnico. Madrid: TEA Ediciones.
- Weinberg, L., Hasni, A., Shinohara, M., Duarte, A. (2014). A single bout of resistance exercise can enhance episodic memory performance. *Acta Psychol (Amst)*, 153, 13-19.
- West, D.J., Finn, C., Cunningham, D.J., Shearer, D.A., Jones, R.M., Harrington, B., Crewther, B.T., Cook, C.J., Kilduff, L.P. (2014). The neuromuscular function, hormonal and mood responses to a professional rugby union match. *J Strength Cond Res*, 28:194-200.
- Weston, M., Taylor, K.L., Batterham, A.M., and Hopkins, W.G. (2014). Effects of low-volume highintensity interval training (HIT) on fitness in adults: a meta-analysis of controlled and non-controlled trials. *Sports Med* 44, 1005-1017.
- Weuve, J., Kang, J.H., Manson, J.E., Breteler, M.M.B., Ware, J.H., Grodstein, F. (2004). Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 292(12), 1454-1461.
- Whitehurst, M. (2012). High-intensity interval training: an alternative for older adults. *Am J Lifestyle Med* 6, 382-386.
- Whiteman, A., Young, D.E., He, X., Chen, T.C., Wagenaar, R.C., Stern, C., Schon, K. (2014). Interaction between BDNF and aerobic fitness predicts recognition memory in healthy young adults. *Behav Brain Res*, 259, 302-312.
- Wilde, N.J., Strauss, E., Tulskey, D.S. (2004). Memory span on the Wechsler Scales. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26, 539- 549.
- Will, B., Dalrymple-Alford, J., Wolff, M., Cassel, J.C. (2008). The concept of brain plasticity—Paillard’s systemic analysis and emphasis on structure and function. *Behav Brain Res*, 192(1), 2-7.
- Williams, P., Lord, S.R. (1997). Effects of group exercise on cognitive functioning and mood in older women. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 21(1), 45-52.
- Williams, J.T., North, R.A., Tokimasa, T. (1988). Inward recti fi cation of resting and opiate activated potassium currents in rat locus coeruleus neurons. *J Neurosci.*, 8, 4299-4306.
- Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F.C., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., et al. (2007). High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem.* 87, 597-609.

- Wirth, M.M., Scherer, S.M., Hoks. R.M., Abercrombie, H.C. (2011). The effect of cortisol on emotional responses depends of order of cortisol and placebo administration in a within-subjects design. *Psychoendocrinology*, 36(7), 945-954.
- Wolfe, R.R. (2001). Control of muscle protein breakdown: effects of activity and nutritional states. *International Journal of Sports Nutrition and Exercise Metabolism*, Suppl. 11, S164-169.
- Yarrow JF, White LJ, McCoy SC, et al. (2010). Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Neurosci Lett*; 479 (2): 161-5.
- Yeung, R. R. (1996). The acute effects of exercise on mood state. *Journal of Psychosomatic Research*, 40, 123-141.
- Yntema, D. B. (1963). Keeping track of several things at once. *Human Factors*, 5, 7-17.
- Yoshii, A., Constantine-Paton, M. (2007). BDNF induces transport of PSD-95 to dendrites through PI3K-AKT signaling after NMDA receptor activation. *Nat Neurosci.*, 10, 702-711.
- Zheng, K., Shea, P.Y., Le, L., et al. (2010). The effects of voluntary, involuntary, and forced exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Motor function recovery: a rat brain ischemia model. *PLoS ONE*, 6, e16643.
- Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H. (2007). Serum neurotrophins: a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging*; 28, 1436-45.
- Zoladz, I.A., Pilc, A. (2010). The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. *J Physiol Pharmacol* 61, 533-541.
- Zoladz JA, Pilic A, Majerczak J, et al. (2008). Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *J Physiol Pharmacol*; 59 (7), 119-32.

ANEXO

11. ANEXO.

Profile of Mood States.

POMS												
Código _____						Fecha _____						
Sexo _____						Edad _____						
<p>Más abajo hay una lista de palabras que describen sensaciones que tiene la gente. Por favor, lee cada una cuidadosamente. Después rodea con un círculo UNO de los números que hay al lado, rodea el que mejor describa COMO TE HAS SENTIDO DURANTE LA SEMANA PASADA INCLUYENDO EL DIA DE HOY.</p>												
<p>Los números significan:</p> <p>0= Nada 1= Un poco 2= Moderadamente 3= Bastante 4= Muchísimo</p>												
		Nada	Un poco	Moderadamente	Bastante	Muchísimo		Nada	Un poco	Moderadamente	Bastante	Muchísimo
1.- Tenso	0	1	2	3	4		30.- Solo	0	1	2	3	4
2.- Enfadado	0	1	2	3	4		31.- Desdichado	0	1	2	3	4
3.- Agotado	0	1	2	3	4		32.- Aturdido	0	1	2	3	4
4.- Infeliz	0	1	2	3	4		33.- Alegre	0	1	2	3	4
5.- Animado	0	1	2	3	4		34.- Amargado	0	1	2	3	4
6.- Confundido	0	1	2	3	4		35.- Exhausto	0	1	2	3	4
7.- Dolido por actos pasados	0	1	2	3	4		36.- Ansioso	0	1	2	3	4
8.- Agitado	0	1	2	3	4		37.- Luchador	0	1	2	3	4
9.- Apático	0	1	2	3	4		38.- Deprimido	0	1	2	3	4
10.- Enojado	0	1	2	3	4		39.- Desesperado	0	1	2	3	4
11.- Triste	0	1	2	3	4		40.- Espeso	0	1	2	3	4
12.- Activo	0	1	2	3	4		41.- Rebelde	0	1	2	3	4
13.- A punto de estallar	0	1	2	3	4		42.- Desamparado	0	1	2	3	4
14.- Irritable	0	1	2	3	4		43.- Sin fuerzas	0	1	2	3	4
15.- Abatido	0	1	2	3	4		44.- Desorientado	0	1	2	3	4
16.- Enérgico	0	1	2	3	4		45.- Alerta	0	1	2	3	4
17.- Descontrolado	0	1	2	3	4		46.- Decepcionado	0	1	2	3	4
18.- Desesperanzado	0	1	2	3	4		47.- Furioso	0	1	2	3	4
19.- Relajado	0	1	2	3	4		48.- Eficiente	0	1	2	3	4
20.- Torpe	0	1	2	3	4		49.- Lleno de energía	0	1	2	3	4
21.- Rencoroso	0	1	2	3	4		50.- De mal genio	0	1	2	3	4
22.- Intranquilo	0	1	2	3	4		51.- Inútil	0	1	2	3	4
23.- Inquieto	0	1	2	3	4		52.- Olvidadizo	0	1	2	3	4
24.- Incapaz de concentrarse	0	1	2	3	4		53.- Despreocupado	0	1	2	3	4
25.- Fatigado	0	1	2	3	4		54.- Aterrorizado	0	1	2	3	4
26.- Molesto	0	1	2	3	4		55.- Culpable	0	1	2	3	4
27.- Desanimado	0	1	2	3	4		56.- Vigoroso	0	1	2	3	4
28.- Resentido	0	1	2	3	4		57.- Inseguro	0	1	2	3	4
29.- Nervioso	0	1	2	3	4		58.- Cansado	0	1	2	3	4