

# CAMBIOS CEREBRALES Y EJERCICIO FÍSICO EN PERSONAS CON DEPRESIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Estudiante: Jessica Gómez García

Directora: Dra. Sònia Pineda Hernández

Trabajo fin de grado CAFE- 2021-2022

16 de Mayo del 2022

Tecnocampus -UPF

## ÍNDICE

<i>ÍNDICE DE ABREVIACIONES</i> .....	4
<i>ÍNDICE DE FIGURAS</i> .....	5
<i>ÍNDICE DE TABLAS</i> .....	6
<i>RESUMEN</i> .....	7
<i>ABSTRACT</i> .....	8
<i>INTRODUCCIÓN</i> .....	9
Epidemiología .....	10
Signos y síntomas .....	11
Etiología .....	11
Diagnóstico .....	12
Tipos de trastornos depresivos (CIE 10) .....	12
Tratamiento .....	12
Cerebro y depresión .....	13
Ejercicio físico y depresión .....	13
<i>JUSTIFICACIÓN</i> .....	14
<i>OBJETIVOS</i> .....	14
<i>METODOLOGÍA</i> .....	15
<i>RESULTADOS</i> .....	16
Resultados de búsqueda .....	16
Características de los estudios .....	17
Resultados .....	18
Evaluación del riesgo de sesgo .....	19
<i>DISCUSIÓN</i> .....	19
<i>CONCLUSIONES</i> .....	21
<i>IMPLICACIÓN EN LA PRÁCTICA PROFESIONAL Y LÍNEAS DE FUTURO</i> .....	22

<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i> .....	24
<i>FIGURAS</i> .....	28
<i>TABLAS</i> .....	29
<i>ANEXOS</i> .....	33

## ÍNDICE DE ABREVIACIONES

- Consumo máximo de oxígeno ( $VO_2max$ )
- Ejercicio físico (EF)
- Escala valoración de la depresión Montgomery-Asberg (MADRS)
- Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)
- Frecuencia cardíaca máxima (FCM)
- Grupo control (GC)
- Grupo intervención (GI)
- Índice de masa corporal (IMC)
- Interleucina 6 (IL-6)
- Manual y diagnóstico de los trastornos mentales (DSM 5)
- Tiroideoestimulante (TSH)

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1: Diagrama de flujo de los artículos incluidos en la revisión sistemática con título:..... 28

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Búsqueda bibliográfica .....	29
Tabla 2: Estadística descriptiva univariada de los artículos incluidos .....	30
Tabla 3: Características y resultados de los estudios incluidos.....	31
Tabla 4: Resumen de la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo. ....	32

## RESUMEN

**Introducción:** El ejercicio físico puede ayudar a mejorar los síntomas de las personas con trastornos del estado de ánimo, tanto jóvenes como adultos. Hay evidencias de que la región cerebral del hipocampo se ve afectada en la depresión, en esta región se realiza el procesamiento cognitivo y afectivo, reduciendo hasta un 5% su volumen, también se encuentra afectada la región de la corteza cingulada anterior. Esto afecta considerablemente en la calidad de vida.

**Objetivo:** El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar si el ejercicio físico produce cambios cerebrales en personas con depresión.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la bibliografía científica publicada en las bases de datos de *Pubmed*, *MEDLINE*, *PEdro*, *CINAHL Complete* y *SPORTDiscus* utilizando los términos “hippocampal”, “depression”, “exercise”, “aerobic exercise”, “neural mechanisms” y “brain”. Se incluyeron artículos que fueran ensayos clínicos aleatorios de cambios cerebrales en personas con depresión a través del ejercicio físico. Se excluyeron revisiones sistemáticas, meta análisis y estudios observacionales. La calidad de la evidencia se evaluó a través de la escala de *PEdro* y la herramienta *Cochrane Library*.

**Resultados:** Se incluyeron 3 ensayos clínicos aleatorios o no aleatorios. El ejercicio físico en personas con depresión es factible y seguro. En cuanto a los resultados evaluados, se encontraron mejoras moderadas en comparación con el tratamiento farmacológico o ejercicio de baja intensidad. El cíngulo anterior rostral obtuvo cambios positivos en el aumento de volumen y materia gris. Por lo contrario, en el hipocampo no se obtuvieron mejoras significativas.

**Conclusiones:** Las intervenciones de ejercicio físico aeróbico dieron lugar a mejoras en el volumen y la materia gris de la corteza cingulada anterior, pero es necesario realizar más estudios sobre el tipo de ejercicio administrado para evaluar mejor el impacto de la intervención en los resultados.

**Palabras clave:** Hipocampo, depresión, ejercicio, cerebro y mecanismos neurales.

## ABSTRACT

**Introduction:** Physical exercise can help to improve the symptoms of people with mood disorders, both young and adults. There is clear evidence that the hippocampus brain region is affected while depression, in this region is performed the cognitive and affective processing, reducing up to 5% of its volume, the anterior cingulate cortex region is also affected. That, has a considerable impact on quality of life.

**Objective:** The aim of this systematic review is to evaluate if physical exercise produces brain changes in people with depression.

**Methods:** A review of the scientific literature published in the Pubmed MEDLINE, PEDro, CINAHL Complete and SPORTDiscus databases was carried out using the terms "hippocampal", "depression", "exercise", "aerobic exercise", "neural mechanisms" and "brain". We included articles that were randomized clinical trials of brain changes in people with depression through physical exercise. Systematic reviews, meta-analyses and observational studies were excluded. The quality of the evidence was assessed using the PEDro scale and the Cochrane Library tool.

**Results:** Three randomized or non-randomized clinical trials were included. Physical exercise in people with depression is feasible and safe. Regarding the evaluated outcomes, moderate improvements were found compared to pharmacological treatment or low intensity exercise. The rostral anterior cingulate obtained positive changes in the increase of volume and grey matter. On the other hand, no significant improvements were obtained in the hippocampus.

**Conclusions:** Aerobic physical exercise interventions resulted in improvements in volume and grey matter in the anterior cingulate cortex, but further studies on the type of exercise done are needed to better assess the impact of the intervention on outcomes.

**Key words:** hippocampus, depression, exercise, brain and neural mechanisms.

## INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno común de la salud mental que afecta al estado de ánimo, sus síntomas afectivos incluyen: tristeza, desesperanza, decaimiento, apatía, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar, entre otros muchos síntomas. Además, es una enfermedad que puede afectar a cualquier ser humano sin importar género, edad, raza, cultura...(3,4).

Denominada inicialmente como melancolía, la cual significaba locura silenciosa, es uno de los trastornos psiquiátricos más antiguo de los que se conoce (1,2); tiene su origen en Hipócrates y se usó hasta el Renacimiento. Desde 1780 hasta la década de 1830, definieron melancolía como un trastorno del intelecto o del juicio. Más tarde, en las décadas de 1860 a 1880 Griesinger, Sankey, Maudsley, Krafft-Ebing y Kraepelin concluyeron que la melancolía era un trastorno del estado de ánimo primario y que los delirios surgían de un estado de ánimo anormal (1). El término depresión como tal, comenzó a aparecer en el siglo XIX para denotar un estado de tristeza. El concepto moderno de depresión visto por la mayoría de los psiquiatras y consagrado en dos clasificaciones oficiales (la *Clasificación CIE-10 de Trastornos Mentales y del Comportamiento. Descripciones clínicas y guías diagnósticas (CIE 10)* y el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, (DSM 5)*), es un conjunto de características clínicas, pero no reconoce ni requiere una etiología específica (2).

## Epidemiología

La depresión es una enfermedad común a nivel mundial, con una prevalencia global de 279.606.278 casos en 2019, equivalente al 3,76% de la población. Aunque no afecta por igual a todos los grupos de edad, equivale a un 5,02% de la población en adultos entre 20 y 60 años, mientras que a un 5,71% en adultos de más de 60 años. La incidencia a nivel mundial en 2019 fue de 20.185.741 casos (5), con un índice anual de suicidio de unas 700.000 personas (3).

Este trastorno psicológico afecta más a la mujer que al hombre (3,5). En el gráfico 1 se observa que existen diferencias significativas entre ambos sexos referentes a la incidencia y la prevalencia de los trastornos depresivos. La diferencia de incidencia entre ambos sexos es de 69.938.898 casos más en mujeres y respecto a la prevalencia hay 61.224.140 casos más en el sexo femenino (5).

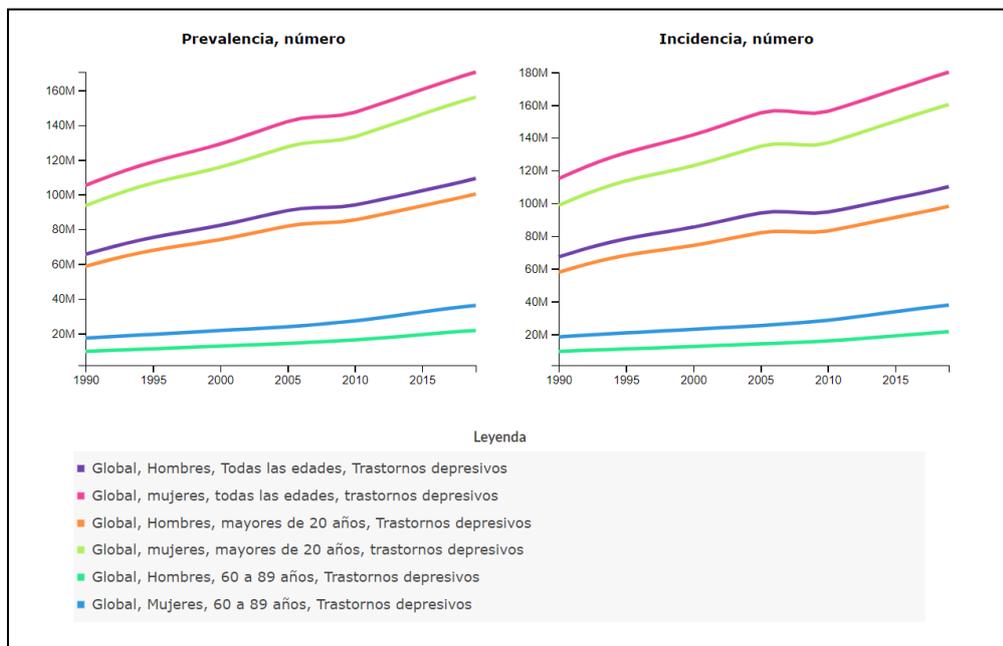


Gráfico 1: Datos de incidencia y prevalencia a nivel mundial desde 1990-2019 en ambos sexos.

GHDx. (2019). *Herramienta de resultados GBD | GHDx*. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>

## Signos y síntomas

Durante un episodio depresivo, la persona puede experimentar uno o varios estados de ánimo (1).

Algunos de los síntomas más frecuentes de la depresión son los siguientes: (4,6)

- Sentimientos persistentes de tristeza, ansiedad o vacío.
- Sentimientos de culpabilidad, inutilidad o impotencia.
- Sentimientos de irritabilidad, frustración o intranquilidad.
- Sentimientos de desesperanza o pesimismo.
- Pérdida de interés o diversión en las actividades y pasatiempos.
- Motricidad afectada: Fatiga, disminución de energía o sensación de lentitud en los movimientos.
- Dificultad para concentrarse, recordar o tomar decisiones.
- Dificultad para conciliar el sueño, despertarse temprano en la mañana o exceso de sueño.
- Cambios en el apetito o en el peso sin haberlos planificado.
- Dolores y molestias, dolor de cabeza, calambres o problemas digestivos.
- Intentos de suicidio o pensamientos sobre la muerte o el suicidio.

## Etiología

Varios factores pueden contribuir a la depresión (7).

1. Factores bioquímicos: disminución en los niveles de neurotransmisores (serotonina, norepinefrina y dopamina), la serotonina se relaciona con la posibilidad del suicidio y el apetito sexual, la norepinefrina produce una disminución de la energía y el interés por las actividades, y la dopamina es la que regula el movimiento fino y la experimentación del placer. Además, en las mujeres, los factores hormonales pueden contribuir a la depresión.
2. Factores genéticos: se puede heredar. Los familiares de primer grado de un enfermo deprimido (hermanos, padres, abuelos) podrían contribuir a la depresión.
3. Personalidad: las personas con baja autoestima son más propensas al estrés, más pesimistas y vulnerables a la depresión.
4. Factores ambientales: personas en situaciones de violencia, negación, abuso o pobreza son más vulnerables a la depresión.

## Diagnóstico

Para diagnosticar de depresión a una persona, ésta debe presentar un mínimo de cinco síntomas de la enfermedad casi todos los días, durante un período de 2 semanas (4). Otra prueba complementaria sería realizar un hemograma para mirar los niveles de electrolitos, hormona tiroideoestimulante (TSH), vitamina B12 y folato para descartar trastornos físicos que pueden producir depresión (8).

## Tipos de trastornos depresivos (CIE 10)

Los trastornos depresivos se pueden clasificar en:

- Depresión mayor: se presenta algún síntoma la mayoría del día durante por lo menos dos semanas (4).
- Trastorno depresivo persistente (distimia): los síntomas son menos graves, pero perduran mucho más tiempo, generalmente entorno a los 2 años (4).
- Depresión perinatal: ocurre cuando una mujer sufre de depresión durante la gestación o después del parto (4).
- Trastorno afectivo estacional: aparece y desaparece con las estaciones del año (4).
- Depresión con síntomas de psicosis: es una forma grave de la depresión en la que una persona también muestra síntomas de psicosis, por ejemplo delirios y alucinaciones (4).

## Tratamiento

Los posibles tratamientos para las personas con trastorno depresivo son:

- Tratamientos psicológicos (terapia cognitivo-conductual), ésta se utiliza para que las personas aprendan a cambiar los patrones de pensamientos y de conducta que no les sirven y no les son útiles. También se incluyen terapias dirigidas para tratar síntomas específicos como el sueño. (3,4)
- Tratamiento psicológico (terapia interpersonal), se centra en acontecimientos de la vida que generan un impacto en el estado de ánimo con la finalidad de ayudar a mejorar las habilidades de comunicación. (3,4)

- Fármacos, estos pueden tener efectos secundarios como problemas de insomnio, apetito y concentración entre otros. Hay varios tipos de antidepresivos, no todos tienen la misma sintomatología. Se debe utilizar el más adecuado para el paciente. (3,4)
- Terapia de estimulación cerebral, consiste en la activación o inhibición del cerebro con electricidad u ondas magnéticas. Las más frecuentes son terapia de estimulación electroconvulsiva y la estimulación magnética transcraneal repetitiva). (4)

## **Cerebro y depresión**

Se ha demostrado que las personas con trastorno depresivo tienen una disminución en los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Éste es un marcador que puede afectar la plasticidad y el crecimiento neuronal (12), reducir el volumen y la actividad de ciertas regiones del cerebro como el hipocampo, la corteza orbito frontal, el cíngulo anterior y posterior, la ínsula y los lóbulos temporales (13).

## **Ejercicio físico y depresión**

El término ejercicio físico (EF) se refiere a una “actividad física planificada, estructurada y repetitiva que tiene por objetivo la mejora o mantenimiento de uno o más componentes de la forma física”. Por lo que no es lo mismo que la actividad física, la cual se define como “cualquier movimiento corporal, producido por la musculatura esquelética, que tiene como resultado un gasto energético por encima del metabolismo basal”. Y tampoco es sinónimo de deporte, ya que este supone un “ejercicio físico realizado en un marco reglamentado y competitivo” (9).

Las personas con trastornos depresivos tienen los marcadores de inflamación y estrés oxidativo aumentados. Se ha observado que el EF promueve el aumento de enzimas antiinflamatorias y antioxidantes y por ello los niveles de interleucina 6 (IL-6) disminuyen y se asocian con reducciones en la depresión (11). Varios factores se ven beneficiados por la práctica de EF, entre ellos encontramos el factor psicológico ya que las personas con depresión aumentarán su autoestima y satisfacción con la vida (14). Los síntomas a nivel clínico tienen una mejora del funcionamiento global (15).

## JUSTIFICACIÓN

En la actualidad el EF es uno de los medios más efectivos para mejorar la salud de los seres humanos. Una vida físicamente activa es un factor protector y previene problemas cardiovasculares, enfermedades metabólicas, obesidad y diabetes entre muchas otras (16-17). Un estilo de vida inactivo con un bajo nivel de actividad física repercute en problemas a nivel de salud mental (35-37). Cuando hay un aumento del ejercicio físico, principalmente de tipo aeróbico, se pueden llegar a observar modificaciones en las estructuras cerebrales (38), estos cambios se refieren al volumen del cerebro y se pueden identificar de manera localizada en regiones cerebrales específicas (39).

Se estima que 280 millones de personas a nivel mundial se ven afectadas por trastornos depresivos (3). Desde 1990 hasta 2019 ha habido un aumento progresivo anual de personas que padecen este trastorno (5), éstas tienen una esperanza de vida reducida de unos 10 años en comparación con la población general debido a problemas de salud como los mencionados anteriormente (10).

A nivel cerebral, las personas con trastorno depresivo tienen reducidos los niveles del BDNF, los volúmenes del cerebro y la actividad en algunas regiones, se ha comprobado que el EF en sujetos sanos puede promover la plasticidad cerebral y aumentar los volúmenes (10).

Teniendo en cuenta el aumento progresivo anual, la elevada cifra de personas que sufren este trastorno y la pérdida de calidad de vida que representa, es necesario comprobar a través de una revisión sistemática el impacto del ejercicio físico en los cambios cerebrales en personas con depresión.

## OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es analizar los cambios cerebrales producidos por el ejercicio físico en personas con depresión.

A partir de éste se desarrollan los siguientes objetivos secundarios:

- Establecer en que parte del cerebro se producen los cambios.
- Concretar el tipo de ejercicio que produce los cambios en el cerebro.
- Evaluar los cambios de la materia gris en el cerebro.
- Determinar los cambios en el volumen de las estructuras del cerebro

## METODOLOGÍA

La pregunta metodológica planteada para este trabajo es la siguiente: ¿El ejercicio físico promueve cambios cerebrales en el volumen y materia gris en personas con depresión?

Siguiendo la estrategia PICO para la definición de los criterios de inclusión: P (población): personas con depresión, I (intervención): ejercicio físico, C (Comparación): otro tipo intervención O (Outcomes): cambios cerebrales.

Respecto a la búsqueda bibliográfica se efectuó a través de las bases de datos SportsDiscus, Pubmed MEDLINE, PEDro y CINAHL Complete. Como palabras clave se utilizaron la combinación de términos MeSH en inglés: “*physical exercise*”, “*exercise*”, “*aerobic exercise*”, “*hippocampal*”, “*brain structure*”, “*brain volumen*”, “*neural mechanisms*”, “*depression*” y “*humans*”. Aparte de las palabras clave se utilizó el termino booleano “AND”. Con la combinación de las palabras clave y el termino booleano: *hippocampal AND depression AND exercise* en Pubmed MEDLINE se encontraron 608 artículos, PEDro 2 artículos, CINAHL Complete 2 artículos y SPORTDiscus un artículo. Con la combinación de las palabras clave y el término booleano: *aerobic exercise AND neural mechanisms AND brain* en la base de datos de Pubmed MEDLINE se encontraron 964 artículos, en PEDro, CINAHL Complete y SPORTDiscus cero artículos (Tabla 1).

Los criterios de inclusión que se tienen en cuenta para la selección de artículos de la revisión sistemática son los siguientes: los artículos científicos deben contener el tópico de EF, depresión y cambios cerebrales, publicaciones escritas en lengua inglesa o castellana, población de estudio de ambos sexos con trastorno depresivo, población de estudio de cualquier rango de edad, artículos de ensayo clínico con randomización aleatoria o no y cualquier año de publicación de los artículos científicos.

Los criterios de exclusión que se tienen en cuenta para la exclusión de artículos son los siguientes: publicaciones que no estén relacionadas con el tópico, estudios en los cuáles la intervención se realice en animales, artículos de revisión sistemática, meta análisis y estudios observaciones y por último, artículos donde no se puede recuperar el texto completo.

Los tipos de estudios que se han incluido son ensayos clínicos de randomización aleatoria, donde el tema a investigar fuera el ejercicio físico en población con trastorno depresivo y los efectos del éste a nivel cerebral.

Para valorar la calidad y metodología de los artículos se administró la escala PEDro (Anexo 1) (23) y para el riesgo de sesgo la herramienta Cochrane Library (24). Para esta revisión se utilizó la lista de verificación Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). (Anexo 4)(25).

La información de los artículos seleccionados para realizar la revisión sistemática se almacena en el Software Mendeley Reference Manager 2.70.0 (21). Para realizar el diagrama de flujo se utiliza el programa Rayyan (22), se insertan el total de los registros de los artículos encontrados en las diferentes bases de datos en este programa. Para el análisis de la estadística descriptiva se ha utilizado el programa Excel Versión 15.0.5431.1000.

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo para analizar la tipología y diseño de estudio incluidos, primeramente se ha realizado una estadística descriptiva univariada en las cuales para las variables continuas como por ejemplo Impact Factor se ha estudiado su mediana y rango intercuartílico y para las variables categóricas como año de publicación, diseño de estudio, idioma, país de origen se expresan mediante frecuencias absolutas y relativas. (Tabla 2)

Las variables consideradas fueron: sexo, edad, tiempo de duración de la intervención, frecuencia de sesiones por semana, tipo de ejercicio físico realizado, el volumen o tamaño de las estructuras cerebrales y cantidad de materia gris.

## **RESULTADOS**

### **Resultados de búsqueda**

La estrategia de búsqueda se ha realizado en 4 bases de datos, estas son: Pubmed, PEDro, CINAHL Complete y SPORTDiscus. Se obtuvo un total de 1581 artículos de los cuales un 1,57% estaban duplicados y, por lo tanto se excluyeron, se observaron 1552 artículos de los cuales fueron 99,67% fueron excluidos, de estos el 60,31% fueron excluidos ya que se realizaban en animales, el 37,55% no eran ensayos clínicos, el 0,45% no se realizaron en personas depresivas, el 1,03% por título y un 0,64% por la lectura del abstracto. Un total de 5 artículos son los seleccionados para leer el texto completo y analizarlos. Posteriormente de revisar el texto completo de los estudios, se excluyeron 2 ya que en sus variables no constaba el volumen cerebral (Fig. 1). Finalmente, un total de 3 artículos cumplieron los criterios de inclusión para realizar la revisión sistemática, de los cuales 2 corresponden a la base de datos Pubmed MEDLINE y uno de PEDro

A nivel de dominancias respecto al año de publicación, el artículo con mayor antigüedad es del año 2014 y el más reciente del 2020, el 33% de los artículos se publicaron entre el 2014-2017 y el 67% entre el 2018-2021, el 100% de los artículos están escritos en lengua inglesa. Los tres artículos son ensayos clínicos aleatorizados, fueron escritos en diferentes países, entre ellos, Dinamarca (18), Estados Unidos (19) y China (20). El factor de impacto y el cuartil se buscó en el Journal Citation Report, la mediana del factor de impacto de los artículos es 1,48, uno de los tres artículos se sitúa en el cuartil (Q) 1 y los otros dos en el Q3 (Tabla 2).

### **Características de los estudios**

Respecto a la media de edad de la muestra, es muy heterogénea, ya que la media de menor edad está en 12,61 años y la de mayor, en 67,5 años. Por lo tanto, los artículos recogen a población joven como adulta. El sexo de mayor predominancia es el femenino, ya que en todos los artículos más de la mitad son mujeres. El ensayo clínico con mayor participación computa con un total de 79 participantes (18) y el de menor participación consta de 11 participantes (19) (Tabla 3).

El tipo de ejercicio en el grupo de intervención (GI) es homogéneo, ya que en los 3 artículos se realiza ejercicio aeróbico. En cambio en el grupo control (GC) el tipo de intervención es heterogénea ya que en todos los artículos varía, sólo una intervención está relacionada con el EF aunque en una intensidad muy baja, se realizan estiramientos y bajo impacto como lanzar y coger (18), otro artículo simplemente les administra medicación (19) y el tipo de intervención del último artículo son sesiones de psicoeducación (20). Todos ellos están realizados en un entorno supervisado (Tabla 3).

La duración del grupo de intervención como del grupo control es la misma en cada artículo y en los 3 tiene una duración de 3 meses, en uno de ellos lo especifican como 12 semanas (19) y en los otros dos se define como 3 meses (18,29). La duración, intensidad y frecuencia del grupo de intervención es muy similar. La frecuencia semanal son 3 veces por semana (18,19) y 4 veces por semana (20), la duración de las sesiones va desde los 30' (20) hasta 1h (19). Sólo un artículo tiene una frecuencia cardíaca máxima (FCM) fija, que es del 80% (18), en los otros dos la frecuencia es moderada, en uno de ellos se estipula entre el 60-75% (19) y el otro entre el 50-70% FCM (20) (Tabla 3).

## Resultados

Los resultados del estudio Krogh JRostrup EThomsen C et al. 2014 se midieron antes de realizar la intervención y al finalizar, es decir a los 3 meses. El resultado primario es el volumen del hipocampo derecho e izquierdo post intervención. No encontraron diferencias significativas respecto al resultado primario del estudio. La captación de oxígeno aumentó 3,90 ml/kg/min ( $p=0,03$ ) pero ese aumento no se asoció al cambio en el volumen total del hipocampo ( $p=0,85$ ). El volumen del hipocampo derecho no tuvo una diferencia significativa ( $p=0,31$ ), pero encontraron una asociación positiva entre el aumento del volumen y una disminución de la puntuación en el cuestionario HAM-D17. En el volumen del hipocampo izquierdo tampoco encontraron un cambio significativo ( $p=0,35$ ), pero lo asociaron con un aumento del rendimiento verbal. Tampoco encontraron una diferencia significativa en el volumen de materia gris ( $p=0,37$ ). En los niveles séricos de BDNF, VEGF e IGF-1 no hubo cambios significativos después de la intervención.

Referente al estudio Gujral SAizenstein HReynolds C et al. 2019, en la Escala de valoración de la depresión Montgomery-Asberg (MADRS) hubo una reducción significativa en los síntomas depresivos de los participantes, tanto para el GI con una reducción del 74,34 como para el GC con -63,85, en ambos grupos ( $p=0,001$ ). Hay un aumento significativo en el estado físico del grupo de ejercicio después de sesgar al único participante que mostró una disminución ( $p=0,04$ ), la mejora de la frecuencia cardiorrespiratoria se asocia con un grosor en la corteza cingulada anterior rostral ( $p=0,04$ ). Se observaron patrones similares pero no estadísticamente significativos para la corteza orbitofrontal medial derecha ( $p=0,06$ ).

Y por último, Lin KStubbs BZou W et al. 2020 no realizan una comparación entre grupos, sólo investigan los cambios neuronales estructurales después de la intervención de ejercicio. En cuanto a la materia gris del cerebro sólo encontraron un mayor volumen en el cíngulo anterior rostral izquierdo ( $p=0,02$ ), tanto en la corteza cingulada anterior rostral derecha como en la corteza cingulada anterior caudal izquierda la diferencia estadística no fue significativa ( $p>0,05$ ). Referente al volumen del grosor cortical se observaron cambios en el cíngulo anterior rostral derecho ( $p=0,01$ ), en la corteza cingulada anterior rostral izquierdo y en la corteza cingulada anterior caudal derecha las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ).

## **Evaluación del riesgo de sesgo**

Se utilizó la escala PEDro (23) para valorar la calidad metodológica de cada uno de los artículos, el de menor puntuación obtuvo un total de 5 puntos (20) (Anexo 3) y el ensayo clínico de mayor puntuación obtiene un total de 7 puntos (18) (Anexo 3).

Los resultados de la evaluación de la calidad metodológica (26) de los estudios incluidos en esta revisión se resumen en la Tabla 4. En los tres artículos el procedimiento para la asignación de grupos fue aleatorio. El cegamiento de los participantes no fue posible en ninguno de los artículos, ya que las características de las intervenciones con ejercicios complican el cegamiento. El personal de tratamiento tampoco fue cegado en ninguno de los artículos. En cambio, sí que fue posible cegar a los evaluadores de los resultados en los tres artículos. El informe selectivo de los resultados fue completo en todos los artículos.

## **DISCUSIÓN**

Este estudio revisó y sistematizó la evidencia de los efectos que provocan las intervenciones con ejercicio físico sobre los cambios cerebrales en humanos. En la literatura previa se ha confirmado que el ejercicio físico puede ayudar a mejorar los síntomas de las personas con trastornos del estado de ánimo, tanto jóvenes como adultos (27-29). Hay evidencia de que la región cerebral del hipocampo se ve afectada en la depresión, reduciendo hasta un 5% su volumen (31,32), en esta región se ve afectado el procesamiento cognitivo y afectivo (33).

El estudio de Krogh JRostrup EThomsen C et al. 2014 es el primero que evalúa el ejercicio del hipocampo respecto al ejercicio aeróbico en personas con depresión mayor. Hasta la fecha sólo se habían publicado tres ECA sobre el ejercicio y crecimiento del hipocampo, pero en personas sanas (Erickson et al., 2012, Panjok et al 2010., Scheewe et al., 2013), en ninguno de ellos la población de estudio era pacientes con depresión. Lin KStubbs BZou W et al. 2020 fueron los primeros en realizar el primer ECA que investiga los cambios estructurales del cerebro en adolescentes.

Hay discrepancias entre los autores sobre la efectividad del ejercicio físico en los cambios estructurales del cerebro. Krogh JRostrup EThomsen C et al. 2014 no observan mejoras significativas y por lo tanto no presentan cambios estadísticamente significativos. Por lo contrario Gujral

SAizenstein HReynolds C et al. 2019, Lin KStubbs BZou W et al. 2020 obtienen resultados significativos.

Tanto Gujral SAizenstein HReynolds C et al. 2019 como Lin KStubbs BZou W et al. 2020 confirmaron con su estudio, que el ejercicio físico en personas con depresión aumenta la corteza cingulada anterior. Coinciden en un aumento de la corteza cingulada anterior rostral, aunque Lin KStubbs BZou W et al. 2020 especifica que este cambio se produce en el lado derecho. Gujral SAizenstein HReynolds C et al. 2019 encontraron diferencias pero no significativas para la región de la corteza orbitofrontal medial derecha y Lin KStubbs BZou W et al. 2020 en la corteza cingulada anterior caudal derecha y la corteza cingulada anterior rostral izquierda. Respecto a la materia gris solo Lin KStubbs BZou W et al. 2020 hace referencia, obteniendo un aumento con un cambio estadístico en la región del cíngulo anterior rostral izquierdo, también encontraron cambios en la corteza cingulada anterior rostral derecha y la corteza cingulada caudal izquierda pero no fueron estadísticamente significativos.

De los 3 estudios, Krogh JRostrup EThomsen C et al. 2014 han sido los únicos que han hecho referencia a los cambios producidos en la región del hipocampo y los niveles séricos, aunque no encontraron diferencias significativas para ninguno de los dos valores. Comentan que el BDNF aumenta en respuesta a una sesión aguda de ejercicio físico y es posible que la estimulación continua del BDNF y otras neurotrofinas sean responsables del crecimiento del hipocampo.

Tanto Krogh JRostrup EThomsen C et al. 2014, Gujral SAizenstein HReynolds C et al. 2019 como Lin KStubbs BZou W et al. 2020 realizan una intervención de ejercicio aeróbico, por lo tanto el tipo de ejercicio que produce los cambios significativos en las regiones cerebrales es de tipo aeróbico.

Respecto a las limitaciones del estudio, el idioma (sólo inglés o español) es una restricción de la revisión sistemática ya que impidió encontrar otros posibles estudios publicados en otros idiomas en los cuales podrían responder la pregunta de investigación. En los artículos de Gujral SAizenstein HReynolds C et al. 2019 y Lin KStubbs BZou W et al. 2020 la muestra de estudio fue muy pequeña y no tienen suficiente poder estadístico y en el artículo de Krogh JRostrup EThomsen C et al. 2014 la asistencia fue de un 30%. Aparte, ninguno de los tres estudios ha cegado a los participantes, debido al tipo de intervención que se realiza es muy difícil sesgar este elemento y que los participantes no sepan el tipo de terapia que están recibiendo. Pasa lo mismo con el personal que realiza las intervenciones, es muy evidente el tipo de tratamiento que están aplicando a los participantes.

En referencia a las fortalezas, Gujral SAizenstein HReynolds C et al. 2019 obtuvo un 91% de asistencia en el estudio. Los 3 artículos están situados entre el Q1 y Q2.

## CONCLUSIONES

El objetivo general y principal de este trabajo era revisar sistemáticamente artículos para determinar si el ejercicio físico producía cambios en las estructuras cerebrales en personas con depresión. A partir de la revisión de los tres artículos seleccionados, se observan indicios de la efectividad del ejercicio físico sobre el cerebro en personas depresivas.

Respecto a los objetivos secundarios, se han podido alcanzar tres de los cuatro que se habían propuesto al inicio del estudio.

En primer lugar, se ha logrado establecer en que parte del cerebro se producen estos cambios, tanto Lin KStubbs BZou W et al. 2020 como Gujral SAizenstein HReynolds C et al. 2019 confirman cambios positivos en la estructura de la corteza cingulada anterior rostral.

En segundo lugar, se han podido observar las diferencias en los resultados con un tipo de intervención de ejercicio aeróbico, pero no se sabe si una intervención utilizando otra de las capacidades físicas podría tener un mayor resultado. Tampoco se concluye la duración de tratamiento más adecuada para así obtener cambios mayores.

En tercer lugar, se ha podido evaluar los cambios en la materia gris, aunque sólo Lin KStubbs BZou W et al. 2020 hace referencia sobre ello, existe un cambio positivo en la estructura del cíngulo anterior rostral izquierdo.

Y por último, se han determinado cambios en el volumen de las estructuras cerebrales, Gujral SAizenstein HReynolds C et al. 2019 asocia una mejora de la frecuencia cardiorrespiratoria con un aumento en el grosor cortical de la corteza cingulada anterior rostral y Lin KStubbs BZou W et al. 2020 encuentran un cambio en el grosor cortical del cíngulo anterior rostral derecho.

Sería necesario más investigación para poder evidenciar si realmente el ejercicio físico produce cambios en las estructuras cerebrales y así poder definir qué protocolo o programa sería óptimo.

## IMPLICACIÓN EN LA PRÁCTICA PROFESIONAL Y LÍNEAS DE FUTURO

Después de este periodo de investigación, se puede concluir que a pesar de las discrepancias en algunos resultados respecto a los cambios cerebrales que produce el ejercicio físico en personas con depresión, se debería recomendar a los pacientes que fuesen físicamente activos e incorporaran en su vida el ejercicio físico.

Por lo que se refiere a las líneas de futuro, se deberían de realizar más estudios de ensayo clínico para definir qué tipo de intervención es el más óptimo para encontrar efectos positivos. Para la obtención de un tratamiento adecuado se deberían de plantear al menos 3 estudios con diferentes tratamientos.

En primer lugar, un primer tratamiento podría ser un programa de ejercicio aeróbico, con una duración de 6 meses, 3 veces por semana sesiones supervisadas y dos días sesiones auto administradas. Las sesiones se realizarían en días discontinuos, con un total de 45' de caminata a una frecuencia moderada entre el 50-70% FC. Las sesiones auto administradas serían de 30' de caminata a una frecuencia entre el 50-70% de la FC. Con esta intervención se superaría la recomendación de la guía de prescripción de ejercicio físico para la salud.

Como segundo tratamiento para otro estudio, se podría realizar un programa de fuerza, con una duración de 6 meses, 3 veces por semana sesiones supervisadas, éstas se realizarían en días alternos. Un total de 45' por sesión, ejercicios de trabajo de fuerza tanto de extremidad superior, inferior y core. A una intensidad moderada o vigorosa, entre el 50-80% de 1RM, entre 8 y 12 repeticiones y 3 series por ejercicio.

Y por último, como tercer tratamiento podría ser un programa de fuerza combinado con ejercicio aeróbico, con una duración de 6 meses, 3 veces por semana sesiones supervisadas y dos sesiones auto administradas. Las sesiones presenciales se realizarían en días discontinuos, con un total de 45' por sesión, 2 días se entrenaría la fuerza y un día la capacidad aeróbica, los parámetros tanto de fuerza como de intensidad son los descritos en las intervenciones anteriores. Los dos días de ejercicio auto administrado, las sesiones serian de 60' de caminata entre el 50-70% de la FC. Con este tipo de intervención se llegaría a la recomendación general de ejercicio aeróbico y fuerza de la guía de ejercicio físico para la salud.

Para evaluar la capacidad cardiorrespiratoria se utilizaría el  $vo_2max$ , para la fuerza se realizaría la 1RM y para valorar los cambios a nivel cerebral se realizarían a través de RM.

Se considera que se debería de realizar más de un estudio para cada tipo de programa de entrenamiento para así confirmar y asegurar el beneficio del tratamiento y poder aplicarlo como protocolo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kendler, K. S. (2020). The Origin of Our Modern Concept of Depression-The History of Melancholia From 1780-1880: A Review. *JAMA Psychiatry*, 77(8), 863–868. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2019.4709>
2. Paykel, E. S. (2008). Basic concepts of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 279. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.3/ESPAYKEL>
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2021, September 13). *Depresión*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
4. National Institute of Mental Health. (2021). *NIMH » Depresión*. <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/depresion-sp>
5. GHDx. (2019). *Herramienta de resultados GBD | GHDx*. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>
6. *Depresión: MedlinePlus enciclopedia médica*. (n.d.). Retrieved February 13, 2022, from <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003213.htm>
7. Martin-Escudero, P. (2007). *Ejercicio físico y Depresión. Beneficios del ejercicio físico en la prevención y tratamiento de la depresión*. November, 45. [https://www.researchgate.net/publication/268486363\\_Ejercicio\\_fisico\\_y\\_Depresion\\_Beneficios\\_del\\_ejercicio\\_fisico\\_en\\_la\\_prevenccion\\_y\\_tratamiento\\_de\\_la\\_depresion](https://www.researchgate.net/publication/268486363_Ejercicio_fisico_y_Depresion_Beneficios_del_ejercicio_fisico_en_la_prevenccion_y_tratamiento_de_la_depresion)
8. *Trastornos depresivos - Trastornos psiquiátricos - Manual MSD versión para profesionales*. (n.d.). Retrieved February 14, 2022, from <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-psiqui%C3%A1tricos/trastornos-del-estado-de-%C3%A1nimo/trastornos-depresivos>
9. Generalitat de Catalunya. (2007, September). *Guia de prescripció d'exercici físic per a la salut*. [https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/sobre\\_lagencia/Plans\\_estrategics/PAFES/arxiu/guia\\_de\\_prescripcio\\_d\\_exercici\\_fisic\\_per\\_a\\_la\\_salut\\_pefs\\_.pdf](https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/sobre_lagencia/Plans_estrategics/PAFES/arxiu/guia_de_prescripcio_d_exercici_fisic_per_a_la_salut_pefs_.pdf)
10. Schuch, F. B., & Stubbs, B. (2019). The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression. *Current Sports Medicine Reports*, 18(8), 299–304. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000620>
11. Lavebratt, C., Herring, M. P., Liu, J. J., Wei, Y. bin, Bossoli, D., Hallgren, M., & Forsell, Y. (2017). Interleukin-6 and depressive symptom severity in response to physical exercise. *Psychiatry Research*, 252, 270–276. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2017.03.012>

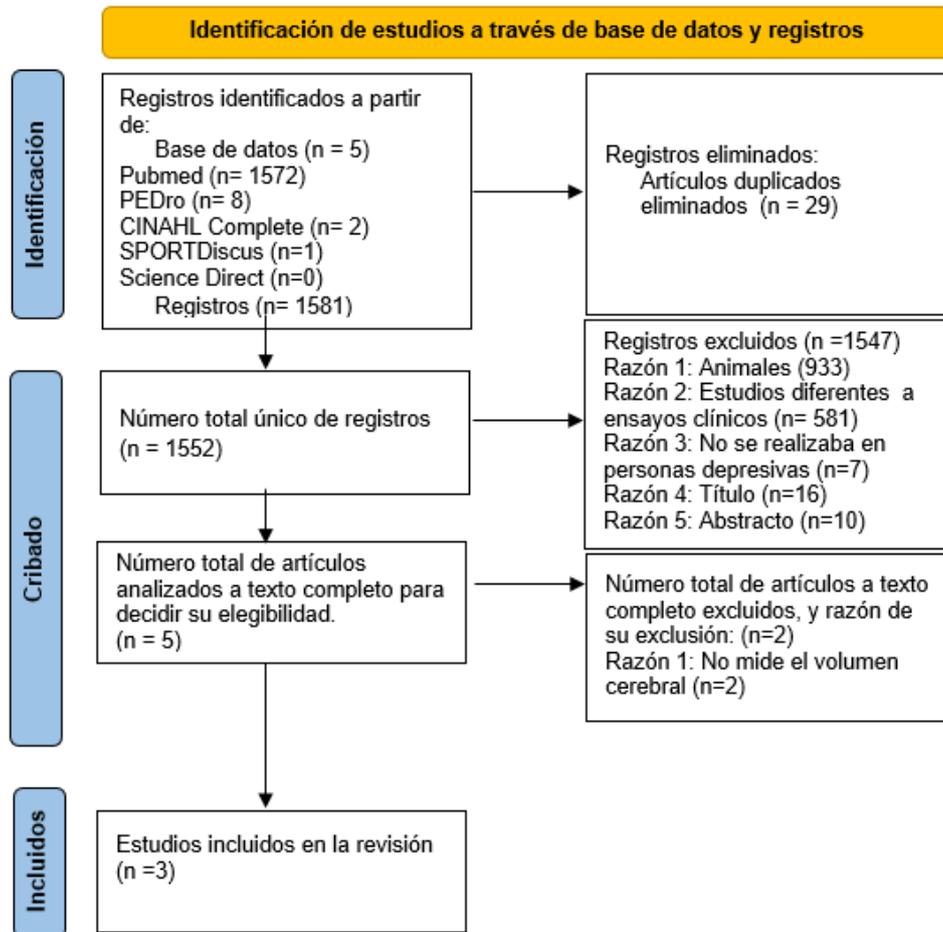
12. Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., & Schroeter, M. L. (2015). BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 174*, 432–440.  
<https://doi.org/10.1016/J.JAD.2014.11.044>
13. Suh, J. S., Schneider, M. A., Minuzzi, L., MacQueen, G. M., Strother, S. C., Kennedy, S. H., & Frey, B. N. (2019). Cortical thickness in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 88*, 287–302. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2018.08.008>
14. Schuch, F. B., Dunn, A. L., Kanitz, A. C., Delevatti, R. S., & Fleck, M. P. (2016). Moderators of response in exercise treatment for depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders, 195*, 40–49. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2016.01.014>
15. Rethorst, C. D., Tu, J., Carmody, T. J., Greer, T. L., & Trivedi, M. H. (2016). Atypical depressive symptoms as a predictor of treatment response to exercise in Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders, 200*, 156–158. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2016.01.052>
16. Donnelly, J. E., Blair, S. N., Jakicic, J. M., Manore, M. M., Rankin, J. W., & Smith, B. K. (2009). American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 41*(2), 459–471.  
<https://doi.org/10.1249/MSS.0B013E3181949333>
17. Warburton, D. E. R., & Bredin, S. S. D. (2018). Lost in Translation: What Does the Physical Activity and Health Evidence Actually Tell Us? *Lifestyle in Heart Health and Disease, 175–186*.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811279-3.00013-6>
18. Krogh, J., Rostrup, E., Thomsen, C., Elfving, B., Videbech, P., & Nordentoft, M. (2014). The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophines in patients with major depression—A randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders, 165*, 24–30.  
<https://doi.org/10.1016/J.JAD.2014.04.041>
19. Gujral, S., Aizenstein, H., Reynolds, C. F., Butters, M. A., Grove, G., Karp, J. F., & Erickson, K. I. (2019). Exercise for Depression: A Feasibility Trial Exploring Neural Mechanisms. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 27*(6), 611–616. <https://doi.org/10.1016/J.JAGP.2019.01.012>
20. Lin, K., Stubbs, B., Zou, W., Zheng, W., Lu, W., Gao, Y., Chen, K., Wang, S., Liu, J., Huang, Y., Guan, L., Wong, M. N. K., Wang, R., Lam, B. Y. H., & Xu, G. (2020). Aerobic exercise impacts the anterior cingulate cortex in adolescents with subthreshold mood syndromes: a randomized controlled trial study. *Translational Psychiatry, 10*(1).  
<https://doi.org/10.1038/S41398-020-0840-8>

21. *Gerente de referencias de Mendeley*. (n.d.). Retrieved May 7, 2022, from <https://www.mendeley.com/reference-manager/library/all-references>
22. *Rayyán*. (n.d.). Retrieved May 7, 2022, from <https://rayyan.ai/>
23. *Escala PEDro-Español*. (n.d.).
24. *Versión 5.1.0*. (n.d.). Retrieved May 13, 2022, from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
25. *PRISMA*. (n.d.). Retrieved May 13, 2022, from <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>
26. Ma, L. L., Wang, Y. Y., Yang, Z. H., Huang, D., Weng, H., & Zeng, X. T. (2020). Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Military Medical Research*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/S40779-020-00238-8>
27. Bailey AP, Hetrick SE, Rosenbaum S, Purcell R, Parker AG. Tratamiento de la depresión con actividad física en adolescentes y adultos jóvenes: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *psicol. Medicina*. 2018; 48 :1068–1083.
28. Lubans D, et al. Actividad física para la salud cognitiva y mental en la juventud: una revisión sistemática de los mecanismos. *Pediatría*. 2016; 138 :e20161642.
29. Carter TP, Morres IDM, Meade OP, Callaghan PP. El efecto del ejercicio sobre los síntomas depresivos en adolescentes: una revisión sistemática y un metanálisis. *Mermelada. Academia Niño Adolesc. Psiquiatría*. 2016; 55 :580–590.
30. Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF 3.º, Butters MA, Erickson KI. Efectos del ejercicio sobre la depresión: posibles mecanismos neurales . *Psiquiatría hospitalaria general* . 2017; 49 :2–10
31. Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, Fu CH. Atrofia del hipocampo en el primer episodio de depresión: un metanálisis de estudios de resonancia magnética . *Revista de trastornos afectivos* . 2011. noviembre; 134 ( 1–3 ): 483–7.
32. Kempton MJ, Salvador Z, Munafo MR, et al. Estudios de neuroimagen estructural en el trastorno depresivo mayor. Metanálisis y comparación con el trastorno bipolar . *Archivos de psiquiatría general* . 2011. julio; 68 ( 7 ): 675–90
33. Duman RS, Monteggia LM. Un modelo neurotrófico para los trastornos del estado de ánimo relacionados con el estrés . *Psiquiatría biológica* . 2006. 15 de junio; 59 ( 12 ): 1116–2
34. Eisch, A. J., & Petrik, D. (2012). Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission? *Science (New York, N.Y.)*, 338(6103), 72–75. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1222941>
35. Ho, A. J., Raji, C. A., Becker, J. T., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Hua, X.,...y Tompson, P. M. (2011). The effects of physical activity, education, and body mass index on the aging brain. *Human Brain Mapping*, 32(9), 1371-1382. doi:10.1002/hbm.21113

36. Marks, B. L., Katz, L. M., Styner, M., y Smith, J. K. (2011). Aerobic fitness and obesity: relationship to cerebral white matter integrity in the brain of active and sedentary older adults. *British Journal of Sport Medicine*, 45, 1208-1215. doi:10.1136/bjism.2009.068114
37. Wheeler, M. J., Dempsey, P. C., Grace, M. S., Ellis, K. A., Gardiner, P. A., Green, D. J., y Dunstan, D. W. (2017). Sedentary behavior as a risk factor for cognitive decline? A focus on the influence of glycemic control in brain health. *Alzheimer's & Dementia: Translational*
38. Ruscheweyh, R., Willemer, C., Kruger, K., Duning, T., Warnecke, T., Sommer, J.,... y Flöel, A. (2011). Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiology of Aging*, 32, 1304-1319. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.001
39. Thomas, A. G., Dennis, A., Bandettini, P. A., y Johansen-Berg, H. (2012). The effects of aerobic activity on brain structure. *Frontiers in Psychology*, 3(86), 1-9. doi:10.3389/fpsyg.2012.00086

## FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo de los artículos incluidos en la revisión sistemática con título: Cambios cerebrales y ejercicio físico en personas con depresión



## TABLAS

Tabla 1: Búsqueda bibliográfica

Bases de datos/palabras clave	Resultados totales	Resultados criterios inclusión, exclusión
"Hippocampal", "Depression", "Exercise"		
Pubmed MEDLINE	608	6
PEDro	2	2
CINAHL Complete	2	0
SPORTDiscus	1	0
"Aerobic exercise", "Neural Mechanisms", "Brain"		
Pubmed	964	52
PEDro	6	6
CINAHL Complete	0	0
SPORTDiscus	0	0

Tabla 2: Estadística descriptiva univariada de los artículos incluidos

2014-2017	1	33%
2018-2021	2	67%
<b>Diseño</b>		
Ensayo controlado aleatorio	3	100%
<b>Idioma</b>		
Inglés	3	100%
<b>País de origen</b>		
Dinamarca	1	33%
Estados Unidos	1	33%
China	1	33%
<b>Impact factor</b>		<b>MEDIANA</b>
Krogh JRostrup EThomsen C et al. 2014	n/a	1,48
Gujral SAizenstein HReynolds C et al. 2019	1,25	
in KStubbs BZou W et al. 2020	1,7	
<b>Cuartil</b>		
Q1	1	33%
Q2	2	67%
Q3	0	0%
Q4	0	0%

Tabla 3: Características y resultados de los estudios incluidos

REFERENCIA	EDAD		SEXO	MUESTR	CARACTERÍSTICAS GRUPO INTERVENCIÓN					CARACTERÍSTICAS GRUPO CONTROL			RESULTADOS		
	GI	GC	FEMENIN	A	N	Tipo ejercicio	Duración sesión, Frecuencia, Intensidad	Duración intervención	Supervisado/Docente	Medidas valoración depresión	Medidas	Tipos de intervención		Duración sesión, Frecuencia, Intensidad	Duración intervención
Krogh JRostrup EThomsen C et al. 2014	38,9	43,8	67,10%		79	Ejercicio aeróbico (Bicicleta)	45', 3 veces semana, 80% frecuencia cardíaca máxima	3 meses	Supervisado	HAM-D17	RM, BDNF, VEGF y IGF1, HAM-D17, Prueba recuerdo selectivo Buscke, prueba de figuras complejas Rey	Estiramientos + bajo impacto (lanzar y coger)	45', 3 veces semana	3 meses	<b>Consumo máximo oxígeno: p=0,03</b> a favor grupo ejercicio <b>Volumen hipocampo:</b> No cambios significativos en el volumen del hipocampo, tampoco en el de la materia gris. Volumen hipocampo derecho (p=0,31), volumen hipocampo izquierdo (p=0,35), volumen total del hipocampo (p=0,85), volumen materia gris (p=0,37) <b>BDNF, VEGF, y IGF-1</b> No cambios significativos post intervención.
Gujral SAizenstein HReynolds C et al. 2019	Jóvenes : 28,6 Adultos: 67,5	Jóvenes: 33,6 Adultos: 62,3	GI 55% GC 80%		39	Ejercicio aeróbico (cinta o bicicleta)	1h, 3 veces semana, 60-75% frecuencia cardíaca	12 semanas	Supervisado	Escala valoración de la depresión Montgomery-Asbert (MADRS)	Protocolo Balke modificado, RM	Medicación		12 semanas	<b>Aptitud cardiorespiratoria:</b> Aumento en el estado físico en el grupo de ejercicio después de excluir al único participante que mostró una disminución ( <b>p= 0,04</b> ). <b>Síntomas depresivos:</b> Ambos grupos disminución significativa ( <b>p=0,001</b> ) <b>Espesor cortical:</b> Mejora de CRF se asocia con aumento grosor cortical en el ACC R rostral (p=0,04). Se observaron patrones similares (no estadísticamente significativos) para la OFC medial de R (p=0,06)
Lin KStubbs BZou W et al. 2020	12,67	12,61	58,97%		11	Ejercicio aeróbico (carrera)	30', 4 veces semana, 50-70% frecuencia cardíaca máxima	3 meses	Supervisado	PHQ-9	RM	Psicoeducación, 3 secciones de psicología general, una sección de juego grupal, lectura de poesías y canto		3 meses	<b>Materia gris</b> GI: cambio significativo, mayor volumen de materia gris en el cíngulo anterior rostral izquierdo ( <b>0,02</b> ). No significativo volumen materia gris CAC izquierda. No significativo cambio volumen ACC rostral derecho (p>0,05) No significativo volumen materia gris ACC caudal izquierdo y derecho (p>0,05) <b>Volumen grosor cortical</b> Grosor cortical del cíngulo anterior rostral derecho aumentado ( <b>p=0,01</b> ) Grosor cortical del cíngulo anterior rostral izquierdo no significativo (p>0,05) Grosor cortical acc CAUDAL derecho e izquierdo no significativos (p>0,05)

Tabla 4: Resumen de la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants (performance bias)	Blinding of personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective outcome reporting (reporting bias)	Other sources of bias	
<b>Krogh JRostrup EThomsen C et al. 2014</b>	+	+	-	-	+	+	+	+	+
<b>Gujral SAizenstein HReynolds C et al. 2019</b>	+	+	-	-	+	-	+	-	?
<b>Lin KStubbs BZou W et al. 2020</b>	+	+	-	-	+	-	+	-	-

+ Low Risk  
 ? Unclear Risk  
 - High Risk

## ANEXOS

### Anexo 1- Escala de PEDro

#### Escala PEDro-Español

1. Los criterios de elección fueron especificados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos)	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
3. La asignación fue oculta	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
5. Todos los sujetos fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por "intención de tratar"	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:

#### Notas sobre la administración de la escala PEDro:

Todos los criterios: los puntos solo se otorgan cuando el criterio se cumple claramente. Si después de una lectura exhaustiva del estudio no se cumple algún criterio, no se debería otorgar la puntuación para ese criterio.

**Criterio 1:** este criterio se cumple si el artículo describe la fuente de obtención de los sujetos y un listado de los criterios que tienen que cumplir para que puedan ser incluidos en el estudio.

**Criterio 2:** se considera que un estudio ha usado una designación al azar si el artículo aporta que la asignación fue aleatoria. El método preciso de aleatorización no precisa ser especificado. Procedimientos tales como lanzar monedas y tirar los dados deberían ser considerados aleatorios. Procedimientos de asignación cuasi-aleatorios, tales como la asignación por el número de registro del hospital o la fecha de nacimiento, o la alternancia, no cumplen este criterio.

**Criterio 3:** la asignación oculta (enmascaramiento) significa que la persona que determina si un sujeto es susceptible de ser incluido en un estudio, desconocía a que grupo iba a ser asignado cuando se tomó esta decisión. Se puntúa este criterio incluso si no se aporta que la asignación fue oculta, cuando el artículo aporta que la asignación fue por sobres opacos sellados o que la distribución fue realizada por el encargado de organizar la distribución, quien estaba fuera o aislado del resto del equipo de investigadores.

**Criterio 4:** como mínimo, en estudios de intervenciones terapéuticas, el artículo debe describir al menos una medida de la severidad de la condición tratada y al menos una medida (diferente) del resultado clave al inicio. El evaluador debe asegurarse de que los resultados de los grupos no difieran en la línea base, en una cantidad clínicamente significativa. El criterio se cumple incluso si sólo se presentan los datos iniciales de los sujetos que finalizaron el estudio.

**Criterio 4, 7-11:** los resultados clave son aquellos que proporcionan la medida primaria de la eficacia (o ausencia de eficacia) de la terapia. En la mayoría de los estudios, se usa más de una variable como una medida de resultado.

**Criterio 5-7:** cegado significa que la persona en cuestión (sujeto, terapeuta o evaluador) no conocía a que grupo había sido asignado el sujeto. Además, los sujetos o terapeutas solo se consideran “cegados” si se puede considerar que no han distinguido entre los tratamientos aplicados a diferentes grupos. En los estudios en los que los resultados clave sean auto administrados (ej. escala visual analógica, diario del dolor), el evaluador es considerado cegado si el sujeto fue cegado.

**Criterio 8:** este criterio solo se cumple si el artículo aporta explícitamente tanto el número de sujetos inicialmente asignados a los grupos como el número de sujetos de los que se obtuvieron las medidas de resultado clave. En los estudios en los que los resultados se han medido en diferentes momentos en el tiempo, un resultado clave debe haber sido medido en más del 85% de los sujetos en alguno de estos momentos.

**Criterio 9:** el análisis por intención de tratar significa que, donde los sujetos no recibieron tratamiento (o la condición de control) según fueron asignados, y donde las medidas de los resultados estuvieron disponibles, el análisis se realizó como si los sujetos recibieran el tratamiento (o la condición de control) al que fueron asignados. Este criterio se cumple, incluso si no hay mención de análisis por intención de tratar, si el informe establece explícitamente que todos los sujetos recibieron el tratamiento o la condición de control según fueron asignados.

**Criterio 10:** una comparación estadística entre grupos implica la comparación estadística de un grupo con otro. Dependiendo del diseño del estudio, puede implicar la comparación de dos o más tratamientos, o la comparación de un tratamiento con una condición de control. El análisis puede ser una comparación simple de los resultados medidos después del tratamiento administrado, o una comparación del cambio experimentado por un grupo con el cambio del otro grupo (cuando se ha utilizado un análisis factorial de la varianza para analizar los datos, estos últimos son a menudo aportados como una interacción grupo x tiempo). La comparación puede realizarse mediante un contraste de hipótesis (que proporciona un valor "p", que describe la probabilidad con la que los grupos difieran sólo por el azar) o como una estimación de un tamaño del efecto (por ejemplo, la diferencia en la media o mediana, o una diferencia en las proporciones, o en el número necesario para tratar, o un riesgo relativo o hazard ratio) y su intervalo de confianza.

**Criterio 11:** una estimación puntual es una medida del tamaño del efecto del tratamiento. El efecto del tratamiento debe ser descrito como la diferencia en los resultados de los grupos, o como el resultado en (cada uno) de todos los grupos. Las medidas de la variabilidad incluyen desviaciones estándar, errores estándar, intervalos de confianza, rango intercuartílicos (u otros rangos de cuantiles), y rangos. Las estimaciones puntuales y/o las medidas de variabilidad deben ser proporcionadas gráficamente (por ejemplo, se pueden presentar desviaciones estándar como barras de error en una figura) siempre que sea necesario para aclarar lo que se está mostrando (por ejemplo, mientras quede claro si las barras de error representan las desviaciones estándar o el error estándar). Cuando los resultados son categóricos, este criterio se cumple si se presenta el número de sujetos en cada categoría para cada grupo.

## Anexo 2- Escala de PRISMA

Sección/tema	#	Ítem
<b>TÍTULO</b>		
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.
<b>RESUMEN</b>		
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.
<b>INTRODUCCIÓN</b>		
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).
<b>MÉTODOS</b>		
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I <sup>2</sup> ) para cada metaanálisis.

Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.
<b>RESULTADOS</b>		
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
<b>DISCUSIÓN</b>		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.
<b>FINANCIACIÓN</b>		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.

### Anexo 3- Escala PEDro artículos incluidos

	Krogh JRostrup EThomsen C et al. 2014	Gujral SAizenstein HReynolds C et al. 2019	Lin KStubbs BZou W et al. 2020
Los criterios de elección fueron especificados	Sí (Pag 2)	Sí (Pag 2)	Sí (Pag 2)
Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos	Sí (Pag 2)	Sí (Pag 2)	Sí (Pag 2)
La asignación fue oculta	No (Pag 2)	No (Pag 2)	No (Pag 2)
Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes	Sí (Pag 2)	Sí (Pag 2)	Sí (Pag 2)
Todos los sujetos fueron cegados	No (Pag 2)	No (Pag 4)	No (Pag 2)
Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados	No (Pag 2)	No (Pag 4)	No (Pag 2)
Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados	Sí (Pag 2)	No	Sí (Pag 2)
Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos previstos a los grupos	No	Sí	No (Pag 3)
Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo RAIZ() o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por "intención de tratar"	Sí (Pag 3)	No	No
Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave	Sí (Pag 3,4)	Sí	Sí
El estudio proporciona medidas puntuales y de uso para al menos un resultado clave	Sí (Pag 3,4)	Sí	No
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>5</b>

Anexo 4. Escala PRISMA de la revisión sistemática del TFG

Sección/tema	#	Ítem	Sí	No
<b>TÍTULO</b>				
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	X	
<b>RESUMEN</b>				
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	X	
<b>INTRODUCCIÓN</b>				
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	X	
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	X	
<b>MÉTODOS</b>				
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.		X
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	X	
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	X	
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	X	
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	X	
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	X	
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	X	
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	X	
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	X	
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I <sup>2</sup> ) para cada metaanálisis.		X
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	X	
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.		X
<b>RESULTADOS</b>				
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	X	
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	X	
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	X	
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).		X
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.		X
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	X	
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])		X
<b>DISCUSIÓN</b>				
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	X	
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	X	
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	X	
<b>FINANCIACIÓN</b>				
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.		X