

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



GRADO EN PSICOLOGÍA

2022-2023

**IMPACTO DEL ENRIQUECIMIENTO AMBIENTAL SOBRE EL
CEREBRO ENVEJECIDO: IMPLICACIONES CLÍNICAS**

(Investigación empírica)

Marina González Vallina

Oviedo, julio 2023

Resumen

El envejecimiento es un proceso biológico irreversible asociado a un deterioro fisiológico, cognitivo y físico. Se busca siempre un envejecimiento saludable, llevando a cabo un estilo de vida basado en una buena alimentación, actividad física y ejercicios cognitivamente estimulantes. Para evaluar cómo afectan estos aspectos en las redes cerebrales del cerebro envejecido, se analizan las redes cerebrales y sus conexiones en 4 grupos de ratas de distintas edades (dos adultos y dos viejos) y sometidos a distintos protocolos, dos grupos control y otros dos sometidos a una intervención de enriquecimiento ambiental. Los resultados indican que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque las diferencias no se reflejan tanto en las regiones cerebrales sino en las conexiones que se establecen entre ellas. Los grupos que fueron sometidos al protocolo de enriquecimiento ambiental vieron cómo las conexiones neuronales entre regiones se habían fortalecido y habían creado otras nuevas. Se concluye de esta manera lo beneficioso que resulta para los humanos un estilo de vida saludable y la realización de ejercicios de estimulación cognitiva para reforzar la reserva cognitiva de manera que actúe como factor de protección ante patologías como las demencias o la enfermedad de Alzheimer.

Abstract

Ageing is a biological irreversible process associated with physiological, cognitive and physical deterioration. Healthy ageing is always sought through a lifestyle based on a good diet, physical activity and cognitively stimulating exercise. To assess how these aspects affect brain networks in the ageing brain, brain networks and their connections are analysed in four groups of rats of different ages (two adult and two old) and subjected to different protocols, two control groups and two groups subjected to an environmental enrichment intervention. The results indicate that there are statistically significant differences between the groups, although the differences are not so much in the brain regions but in the connections established between them. The groups that underwent the environmental enrichment protocol saw the neural connections between regions strengthened and new ones created. It is thus concluded that a healthy lifestyle and cognitive stimulation exercises are beneficial for humans to reinforce cognitive

reserve in order to act as a protective factor against pathologies such as dementia or Alzheimer's disease.

Palabras clave: envejecimiento, enriquecimiento ambiental, conexiones cerebrales, reserva cognitiva.

Introducción

Según el IMSERSO, en enero de 2022, el número de población envejecida en España alcanzaba los 9.063.493, un 19,09 % de toda la población. Principado de Asturias es la tercera comunidad autónoma con más personas mayores de España, un 21,8%. (Causapié, 2011). Se calcula que para el año 2050 el número de ancianos se aproximará a los 2100 millones (Phillips, 2017) y según las Naciones Unidas la esperanza de vida alcanzará los 77,1 años.

El envejecimiento se trata de un proceso biológico, irreversible que se asocia a un deterioro fisiológico, cognitivo y físico (Bettio et al., 2017).

Las teorías sobre el envejecimiento y los cambios producidos por el paso de los años hacen referencia a cómo los procesos cognitivos, la personalidad y las estrategias de adaptación ayudan a reaccionar de manera favorable ante esta etapa de la vida al igual que ayudan en el funcionamiento del individuo respecto a su conducta (García & Maya, 2014).

Este proceso de envejecimiento muestra unas claras diferencias interindividuales. De hecho, hay personas que ya muestran signos de envejecimiento en edades más tempranas, mientras que otras personas no muestran ningún signo relevante de déficits a edades avanzadas como los 90 años. Estos signos pueden afectar a diferentes procesos como la memoria episódica, el aprendizaje espacial, la memoria de trabajo o la atención (Bettio et al., 2017), además de la velocidad de procesamiento de la información (Mattson & Arumugam, 2018).

Todo ello, afecta a la toma de decisiones, la percepción sensorial y la coordinación motora (Mattson & Arumugam, 2018) y pueden presentar diferente gravedad sintomatológica. Esto no significa que el envejecimiento sea una condición patológica, sino que es una fase del ciclo vital que se ve acompañado de una serie de cambios tanto fisiológicos como mentales.

Durante este proceso, el cerebro sufre una serie de cambios estructurales y funcionales en diferentes regiones del cerebro. Estos pueden darse a nivel macroscópico, como, por ejemplo, una reducción en el volumen y peso cerebral, así como una reducción de los ventrículos. Además, hay cambios microscópicos entre los que se encuentran la pérdida neuronal y de células gliales, al igual que la pérdida de mielina y sinapsis. Estos cambios también afectan a diferentes neurotransmisores como la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y el GABA, debido a la pérdida de receptores de ellos mismos y el escaso número de enzimas relacionados con la síntesis de neurotransmisores (Peña-Casanova, 2007).

Sin embargo, se habla del envejecimiento saludable. En este caso es un proceso que fomenta y mantiene la capacidad funcional. Esta abarcaría la capacidad intrínseca de la persona, las características del ambiente que influyen en ella y las interacciones que se dan entre las personas y las demandas del contexto que permite el bienestar en la vejez, abarca cuestiones como la felicidad, la satisfacción vital y la realización. (Cabaco et al., 2017).

En el caso del envejecimiento saludable, se recomienda una actuación temprana de carácter preventivo. Esta actuación debe de introducirse durante todas las etapas vitales y de esta manera se ponen en práctica todas las recomendaciones y hábitos de vida saludables que se señalan para alcanzar un envejecimiento saludable. El campo de actuación no solo se enfoca en el individuo sino también en su ámbito social más cercano. Así se ha propuesto que las ciudades deben de tener en cuenta las necesidades de las personas mayores, haciendo unas ciudades más amigables e inclusivas para ellos. (Causapié, 2011).

Es importante promover una sociedad accesible, inclusiva y amable para todas las personas. Este entorno favorece envejecer bien ya que propicia el buen trato y las relaciones sociales entre las generaciones. En el Principado de Asturias se ha elaborado un programa para crear una conciencia positiva sobre la vejez, como etapa vital que ofrece nuevas oportunidades de desarrollo personal y social (Euguren, 2018).

Sin embargo, el envejecimiento patológico cada vez es más frecuente. Muchas personas en la vejez son diagnosticadas con alguna enfermedad crónica y entre ellas y cada vez más, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. La demencia tipo Alzheimer

es la quinta causa de muerte en las personas (Cui et al., 2018). Además del deterioro de la persona que manifiesta esta enfermedad, también hay una clara afectación en el entorno en donde convive, mostrando un alto grado de dependencia y un mayor impacto emocional y físico sobre los cuidadores de las personas que las padecen.

Una clara diferencia entre aquellos individuos que presentan un envejecimiento patológico y un envejecimiento normativo son los cambios cognitivos que se producen en procesos como la memoria. Una persona con demencia tipo Alzheimer es incapaz de codificar y almacenar nueva información y a medida que avanza la enfermedad, el almacenamiento a largo plazo y la memoria remota también se ven afectadas (Cohen et al., 2019).

La demencia es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente (Yang et al., 2021). Produce un deterioro cognitivo global y progresivo que incluye afecciones neuropsicológicas como la memoria, el lenguaje, la capacidad visuoespacial, la atención y el juicio y el razonamiento.

La pérdida de las funciones es tan grave que a medida que la enfermedad avanza interfiere más en la calidad de la vida diaria. Está catalogada como una enfermedad irreversible y progresiva del cerebro que lentamente afecta a la memoria y a los procesos relacionados; con el tiempo este deterioro avanza impidiendo la capacidad de llevar a cabo las tareas más simples. (Cabaco et al., 2017).

Cada vez es más común que en el transcurso del envejecimiento las personas sufran demencias. Es por eso por lo que muchas investigaciones en este campo se están dirigiendo a estudiar los mecanismos que subyacen las enfermedades neurodegenerativas y los deterioros cognitivos (Mora, 2013). Se ha demostrado que los factores ambientales (ejercicio, ocupación laboral, CI, nivel educativo, actividades de ocio, actividad social...) pueden influir en la progresión de los síntomas y los cambios cerebrales (Mattson & Arumugam, 2018). Este es el motivo por lo que los factores del estilo de vida tienen un papel decisivo a la hora de lograr un envejecimiento saludable.

Un estilo de vida saludable basado en la dieta, la actividad física y actividades de estimulación cognitiva, han demostrado ser factores de protección contra este tipo de enfermedades. Actualmente el tratamiento que se utiliza es puramente farmacológico

pero múltiples estudios han demostrado los beneficios de un buen estilo de vida tanto para aquellos que la padecen como los que la previenen.

Con lo que respecta a la dieta, se ha demostrado que la reducción de la ingesta entre un 20% y 40% sin llegar a la malnutrición disminuye el ritmo de envejecimiento del cerebro (Mora, 2013). El contenido nutricional, el nivel, la frecuencia de la ingesta y el ayuno intermitente producen cambios en el metabolismo energético y la neuroplasticidad cerebral (Phillips, 2017).

Para el ejercicio físico, especialmente de tipo aeróbico, estudios longitudinales han comprobado el beneficio que produce. Se observa que estimula la neuroplasticidad con un aumento de brain derived neurotrophic factor, BDNF y regula el estrés oxidativo para reducir el riesgo de sufrir enfermedades neurodegenerativas. Además, también aumenta la neurogénesis y el número de conexiones, sobre todo en el giro dentado del hipocampo (Phillips, 2017).

Las mejoras de las capacidades cognitivas como la atención, la memoria o las funciones ejecutivas, así como velocidad de procesamiento y capacidad ejecutiva, que son atribuibles a la actividad física, están mediadas por aumentos en el volumen cerebral y la conectividad de la red. También en aquellos adultos que padecen deterioro cognitivo leve, DCL o demencia se pueden beneficiar del ejercicio físico. (Cheng, 2016).

En cuanto a la estimulación cognitiva, entra en juego el concepto de reserva cognitiva.” Se define como una capacidad individual para utilizar procesos cognitivos y redes neuronales de una manera efectiva, que permita disminuir al mínimo el impacto de los cambios asociados al envejecimiento y a los procesos neuropatológicos.” (Arenaza-Urquijo, 2014). La reserva cognitiva no solo se relaciona con la estimulación cognitiva, sino que también con la presencia o no de síntomas de deterioro cognitivo.

La reserva interfiere de forma continuada a lo largo de la vida además de que explica la adaptabilidad a los cambios y patologías del envejecimiento. Puede estar influida por factores genéticos y ambientales. Se habla de tres componentes pertenecientes a la reserva: medidas de cambios cerebrales, medidas de cambios asociado a la cognición y una variable que correlacione las dos anteriores (Stern et al., 2023).

También es importante incluir el concepto de reserva cerebral. Está definida como “una capacidad del cerebro para afrontar los cambios cerebrales producidos por el envejecimiento normal o por un proceso neuropatológico, que contribuye a disminuir sus manifestaciones clínicas. Ésta modula la relación entre lesiones cerebrales y sus manifestaciones clínicas, limitando el impacto negativo de estas lesiones en el área cognitiva” (Arenaza-Urquijo, 2014). Hace referencia a variables como el tamaño cerebral, el número de neuronas o la densidad sináptica que presenta el cerebro (Arenaza-Urquijo, 2014).

Varios estudios han analizado variables como el CI, la educación, el nivel de estudios, la ocupación laboral, actividades de ocio realizadas y relaciones sociales para ver su influencia en la reserva cognitiva. Concluyen que estas variables, favorecen la reserva cognitiva y correlacionan positivamente con ella, es decir, niveles más altos de educación o de una ocupación laboral cognitivamente demandante, se asocian a una mayor reserva cognitiva y a un menor riesgo de sufrir demencia (Phillips, 2017) (Steffener & Stern, 2012), (Evans et al., 2019).

Las tareas cognitivamente estimulantes son muy importantes para potenciar la reserva cognitiva. Sin embargo, es difícil determinar cuál es el papel de los distintos componentes que forman parte de la ejecución de la tarea, puesto que pueden intervenir diferentes procesos como la motivación, la concentración, el tipo de tarea, la información, la variedad de ejercicios y la cantidad de componentes transversales que tienen, hacen difícil llegar a unas conclusiones claras para evaluar los efectos directos que tienen sobre el cerebro y los efectos individuales de cada uno de los componentes (Cheng, 2016).

Por el contrario, las tareas duales han demostrado una mejora cognitiva y cambios en la activación cerebral (Bherer, 2015). Una de estas actividades es el Tai-Chi o las tareas que implican ejercicio físico y estimulación cognitiva de manera simultánea (Yang et al., 2021).

En las últimas décadas, se ha relacionado la reserva cognitiva con la reserva cerebral. Los modelos de experimentación animal nos han permitido establecer esta relación y conocer los mecanismos neurobiológicos implicados en esta reserva. Para ello, se ha aplicado un protocolo de enriquecimiento ambiental. El enriquecimiento

ambiental “se trata de un entorno experimental en el que los animales experimentan interacciones cognitivas y sociales mejoradas, así como habilidades sensoriales y motoras, lo que potencia el aprendizaje y la memoria” (Mora, 2013).

Los animales que se encuentran en estos ambientes muestran una mejora de aprendizaje y la memoria, acompañado con varios cambios cerebrales como la creación de nuevas neuronas en el giro dentado del hipocampo, un aumento de tamaño y de peso del cerebro y de la formación de nuevas sinapsis en distintas zonas cerebrales. Estos animales muestran una mayor expresión de los genes del factor de BDNF en varias zonas del cerebro que parece el responsable de los cambios comentados previamente (Mora, 2013).

En el caso de animales envejecidos, el enriquecimiento ambiental también ha disminuido los efectos del deterioro cognitivo, acompañado por una menor pérdida de contactos sinápticos y un aumento de la densidad espinal o la neurogénesis. Además, ha correlacionado con un mejor rendimiento en diferentes tareas de aprendizaje (Mora, 2013).

Objetivos

El objetivo general de este trabajo de investigación es evaluar la influencia del enriquecimiento ambiental en las redes cerebrales de un cerebro envejecido en un modelo de rata macho *Rattus Norvegicus* cepa Wistar.

Dentro de los objetivos más específicos se plantea, por un lado, evaluar las diferencias cerebrales asociadas a la edad; para ello se compara la actividad neuronal un grupo de ratas macho adulta (4 meses) con grupo de ratas viejas (18 meses).

En segundo lugar, se evaluará el efecto del enriquecimiento ambiental en cada grupo, para poder determinar cuáles son las consecuencias del ambiente estimulante asociadas a la edad. Ello nos permite conocer la respuesta cerebral y sus limitaciones a este programa de estimulación.

Otro de los objetivos específicos de la investigación es comparar la conectividad cerebral en un grupo de ratas macho adulta (4 meses) frente a un grupo de ratas macho viejas (18 meses). Además, se evaluará el efecto de un programa de enriquecimiento

ambiental en ambas edades, para conocer cómo la funcionalidad cerebral puede verse modificada y sus repercusiones en el funcionamiento cerebral.

Hipótesis

1.- El grupo de ratas adultas mostrará una configuración de red cerebral diferente al grupo de ratas viejas.

1.- En el caso del enriquecimiento ambiental, el grupo de ratas adultas mostrará una configuración más compleja que el grupo de ratas viejas sometidas a este protocolo.

Método

Se establecen cuatro grupos, dos de ellos están formados por ratas viejas (18 meses) y otros dos por ratas adultas (3/4 meses). Cada grupo está formado por 10 ratas. A uno de los grupos de ratas viejas se le aplicó un protocolo de enriquecimiento y al otro no se le realizó ningún tipo de entrenamiento. De esta misma manera se hizo lo mismo con los grupos de rata adulta, obteniendo al final dos grupos control y dos grupos sometidos a enriquecimiento ambiental.

Grupo 1: “Control viejo”

Grupo 2: “Enriquecimiento viejo”

Grupo 3: “Control adulto”

Grupo 4: “Enriquecimiento adulto”

En el caso del Enriquecimiento ambiental, hay tres factores que hay que tener en cuenta: factor social, factor cognitivo y factor físico. Para ello, se agrupan 10 sujetos en una misma jaula con diferentes tipos de objetos como, por ejemplo, ruedas, cuerdas, tubos de plástico o plataformas de madera. Estos objetos se cambian cada 2/3 días para fomentar la curiosidad y la exploración (factor cognitivo). Además, las ruedas de actividad, las plataformas o puentes potenciaban la actividad física (factor físico).

En este ambiente estimulante se observa que hay un aumento de la actividad neuronal que a su vez exige una mayor cantidad de energía en forma de ATP. Esta energía está proporcionada por el metabolismo oxidativo (Begega et al., 2023)

Para medir esta mayor actividad cerebral se han seleccionado las siguientes regiones cerebrales: cingulada anterior, prelímbica, infralímbica, núcleo accumbens,

CA1, CA3 y giro dentado y se ha usado la técnica histoquímica de la citocromo C oxidasa (COX) debido a la relación que existe entre la actividad eléctrica neuronal y el metabolismo energético oxidativo.

La citocromo C oxidasa es la enzima terminal mitocondrial de la cadena transportadora de electrones y cataliza la oxidación de la Citocromo C oxidasa facilitando una mayor producción de ATP. Está considerada como un indicador directo de la actividad neuronal.

La tinción de este enzima se realiza mediante la técnica histoquímica de la citocromo C oxidasa. Para ello, cada grupo de ratas, finalizado el protocolo de Enriquecimiento ambiental, es guillotinado y se extrae el cerebro. Este se preserva con la congelación y posteriormente se almacena en -40°C . Las secciones de las regiones cerebrales de interés se obtienen con cortes de 30 micrómetros de grosor realizados en criostato (Leica). Posteriormente se seleccionan las tinciones y se procede a su tinción.

Para ello, se selecciona el portaobjetos con las secciones congeladas y se introduce en una solución de tampón fosfato con sacarosa y glutaraldehído durante 5 minutos para favorecer la adhesión del tejido. Posteriormente se procede con tres lavados de la sección en tampón fosfato con sacarosa durante 5 minutos.

Después se introduce en una solución TRIS durante cinco minutos y se lava en tampón fosfato durante 2 minutos. Más tarde, se incuba en oscuridad y agitación lenta a 37°C en solución de tinción durante una hora. Se bloquea la reacción con un baño de formol y se deshidrata el tejido en baños de cinco minutos en alcoholes de concentración creciente. Por último, se introduce en Xileno durante 10 minutos y se procede al montaje con cubreobjetos para conservar de forma adecuada el tejido y la cuantificación de la citocromo C oxidasa (COX).

Análisis de datos.

Para el análisis de las diferencias entre los diferentes grupos experimentales se ha utilizado el programa IBM SPSS Satatistics (Versión 29.0.1.0 (171). Posteriormente, el análisis de las redes cerebrales se realizó con el programa JASP versión 0.17.2.1 software libre. Tras cuantificar la actividad COX en las diferentes regiones cerebrales

(cingulada anterior, prelímbica, infralímbica, núcleo accumbens, CA1, CA3 y giro dentado) se realizó un análisis de datos multivariante (MANOVA).

En el análisis de red, las variables dependientes han sido las regiones del cerebro analizadas (cingulada, prelímbica, infralímbica, núcleo accumbens, CA1, CA3 y giro dentado) y la variable independiente los grupos. Se utilizó una correlación parcial y el límite a partir del cual comienzan a ser significativos es 0,4 (menor que 0,4 pueden ser falsos positivos).

Resultados

Para analizar la actividad de la citocromo C oxidasa se muestran los valores de la media y desviación típica de cada región cerebral en los diferentes grupos. En la cingulada anterior el grupo que tiene una mayor actividad neuronal media es el grupo de “enriquecimiento viejo” (32,43, $\pm 6,95$) pero, los datos se alejan mucho de la media total como indica la desviación estándar.

En el área prelímbica el grupo de “enriquecimiento viejo” también muestra más actividad neuronal, con una media y desviación típica de 32,12, $\pm 3,20$. Sin embargo, la desviación estándar es más baja, por lo tanto, los datos no son tan dispersos y esto sugiere que son más precisos. En la región infralímbica ocurre lo mismo, también es el grupo de “enriquecimiento viejo” el que más actividad metabólica tiene, 28,47, $\pm 2,93$ y la desviación típica es la más baja de todos los grupos analizados, indicando que los datos son menos dispersos.

En cambio, en el núcleo accumbens, el grupo de “enriquecimiento adulto” es el que presenta más actividad, con una media y desviación estándar de 29,49, $\pm 4,70$. Esta última, no es la más elevada de los grupos, pero aun así indica que hay bastante dispersión entre los datos.

En el CA1 del hipocampo, el grupo que tiene más actividad metabólica es el grupo de “control adulto” con una media y una desviación típica de 21,2, $\pm 4,53$ que señala que los datos tienen cierta dispersión. Del mismo modo ocurre con el “grupo control” adulto en el CA3 que tiene una media y desviación estándar de 20,75, $\pm 4,77$ que apunta que hay mucha dispersión de los datos de la media. Por último, en el giro dentado, el grupo “control viejo” muestra más actividad neuronal, tiene una media y una desviación típica de 28,24, $\pm 5,35$. La desviación

típica no es de las más elevadas, sin embargo, indica que los datos están alejados de la media.

Tabla 1

Resultados de estadísticos descriptivos

Regiones	Grupos	Media	Desv. Estándar	N
Cingulada	Control viejo	25,7399	4,69677	10
	Enriquecimiento viejo	32,4311	6,95768	10
	Control adulto	25,6050	4,39744	10
	Enriquecimiento adulto	24,0159	3,534492	10
	Total	26,9480	5,86158	40
Prelímbica	Control viejo	26,7571	4,19839	10
	Enriquecimiento viejo	32,1202	3,20780	10
	Control adulto	25,7978	4,22862	10
	Enriquecimiento adulto	22,8171	3,26387	10
	Total	26,8730	4,96032	40
Infralímbica	Control viejo	25,1356	4,57311	10
	Enriquecimiento viejo	28,4761	2,93330	10
	Control adulto	25,9840	4,15625	10
	Enriquecimiento adulto	24,0928	3,82196	10
	Total	25,9221	4,10601	40
Accumbens	Control viejo	25,0722	5,82820	10
	Enriquecimiento viejo	27,3516	6,73802	10
	Control adulto	24,7408	2,80705	10
	Enriquecimiento adulto	29,4998	4,70420	10
	Total	26,6661	5,38724	40
CA1	Control viejo	21,0939	5,38724	10
	Enriquecimiento viejo	19,4703	5,51711	10
	Control adulto	21,2146	4,53071	10

	Enriquecimiento adulto	20,5583	2,94780	10
	Total	20,5843	4,06632	40
CA3	Control viejo	19,5741	5,44828	10
	Enriquecimiento viejo	14,9635	4,08767	10
	Control adulto	20,7576	4,77938	10
	Enriquecimiento adulto	18,6069	2,47906	10
	Total	18,4755	4,71249	40
GD	Control viejo	28,2475	5,35530	10
	Enriquecimiento viejo	27,1688	7,31970	10
	Control adulto	28,0435	6,07203	10
	Enriquecimiento adulto	26,7279	2,59664	10
	Total	27,5469	5,42628	40

La Traza de Pillai nos muestra que existen diferencias significativas entre los distintos grupos. $F_{(21,96)} = 3,36$; $\eta^2 = 0,42$

Tabla 2

Resultados de pruebas multivariantes

Efecto	Valor	F	gl de hipótesis	gl de error	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Traza de Pillai	1, 271	3,360	21,000	96,000	<,001	,424

Para ver las diferencias que hay en la actividad COX entre los grupos y entre las distintas regiones cerebrales se usó el estadístico de Bonferroni.

En el área cingulada existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo “control viejo” y el grupo de “enriquecimiento viejo” ($p=,033$). Del mismo modo, existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de “enriquecimiento viejo” con el grupo “control adulto” ($p=,028$) y con el grupo de “enriquecimiento adulto” ($p=,004$). No obstante, no existen diferencias entre el grupo “control adulto” y

“control viejo” ($p=1,00$), ni en “control adulto” y “enriquecimiento adulto” ($p=1,00$), ni tampoco entre “control viejo” y “enriquecimiento adulto” ($p=1,00$).

En el área prelímbica existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de “control viejo” con el grupo de “enriquecimiento viejo” ($p=,018$) y entre el grupo de “enriquecimiento viejo” con “control adulto” ($p=,004$), al igual que “enriquecimiento viejo” y “enriquecimiento adulto” ($p=<,001$). A pesar de esto, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de “control viejo” y “control adulto” ($p=1,00$), tampoco entre “control viejo” y “enriquecimiento adulto” ($p=,148$), ni entre “control adulto” y “enriquecimiento adulto” ($p=,507$), ni entre “enriquecimiento adulto” y “control viejo” ($p=,148$).

El área infralímbica del prefrontal, no muestra diferencias estadísticamente significativas en la actividad COX entre los distintos grupos. “Control viejo” y “enriquecimiento viejo” ($p=,388$), “control viejo” y “control adulto” ($p=1,00$) y entre “control viejo” y “enriquecimiento adulto” ($p=1,00$). Entre “enriquecimiento viejo” y el “control adulto” tampoco hay diferencias estadísticamente significativas ($p=,981$), ni tampoco entre “enriquecimiento viejo” y “enriquecimiento adulto” ($p=,102$). Por último, entre el grupo “control adulto” y “enriquecimiento adulto” no existen diferencias estadísticamente significativas ($p=1,00$).

Lo mismo sucede en el núcleo accumbens, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Ni entre el grupo “control viejo” y “enriquecimiento viejo” ($p=1,00$), ni entre “control viejo” y “control adulto” ($p=1,00$), ni tampoco entre “control viejo” y “enriquecimiento adulto” ($p=,398$). Si se compara el grupo de “enriquecimiento viejo” y “control adulto” tampoco existen diferencias ($p=1,00$) y lo mismo ocurre entre el grupo “enriquecimiento viejo” y “enriquecimiento adulto” ($p=1,00$). Al comparar el grupo de “control adulto” y el grupo de “enriquecimiento adulto” tampoco existen diferencias estadísticamente significativas ($p=,296$).

En el CA1 del hipocampo dorsal, sucede lo mismo que con las anteriores regiones, en ninguno de los grupos de “control viejo” existen diferencias estadísticamente significativas al compararlo con los otros grupos. Ni en “enriquecimiento viejo” ($p=1,00$), ni en “control adulto” ($p=1,00$) ni en

“enriquecimiento adulto” ($p=1,00$). Lo mismo sucede al comparar el grupo de “enriquecimiento viejo” con el grupo “control adulto” ($p=1,00$) y el grupo de “enriquecimiento viejo” y “enriquecimiento adulto” ($p=1,00$). Tampoco hay diferencias entre el grupo de “control adulto” y “enriquecimiento adulto” ($p=1,00$)

En la región CA3 del hipocampo muestra también diferencias significativas entre grupos, destacando así el grupo de “enriquecimiento viejo” con el grupo de “control adulto” ($p=,030$). No obstante, si comparamos el resto de los grupos, no hay diferencias estadísticamente significativas: grupos “control viejo” con “enriquecimiento viejo” ($p=,138$), “control viejo” con “control adulto” ($p=1,00$), ni “control viejo” con “enriquecimiento adulto” ($p=1,00$). En el caso de los grupos “enriquecimiento viejo” y “enriquecimiento viejo” ($p=,412$) y “control adulto” y “enriquecimiento adulto” ($p=1,00$) tampoco existen diferencias estadísticamente significativas.

Por último, en el giro dentado no hay diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos. Si se comparan todos los grupos analizados previamente: “control viejo” con “enriquecimiento viejo”, “control viejo” con “control adulto”, “control viejo” con “enriquecimiento adulto”, “enriquecimiento viejo” con “control adulto”, “enriquecimiento viejo” con “enriquecimiento adulto” y “control adulto” con “enriquecimiento adulto”, la significación es igual a 1, ($p=1,00$)

Tabla 3

Resultados pruebas Post hoc de Bonferroni

Región cerebral	Grupos	Grupos	Sig.
Cingulada	Control viejo	Enriquecimiento viejo	,033
		Control adulto	1,00
		Enriquecimiento adulto	1,00
	Enriquecimiento viejo	Control adulto	,028
		Enriquecimiento adulto	,004
		Control adulto	1,00
Prelímbica	Control viejo	Enriquecimiento viejo	,018
		Control adulto	1,00
		Enriquecimiento adulto	,148

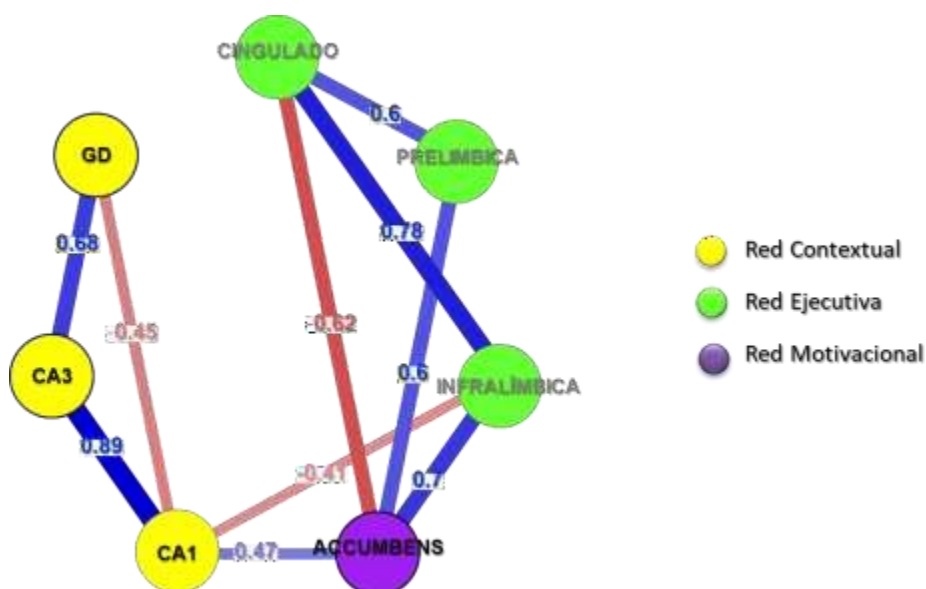
	Enriquecimiento viejo	Control adulto	,004
		Enriquecimiento adulto	<,001
	Control adulto	Enriquecimiento adulto	,507
Infralímbica	Control viejo	Enriquecimiento viejo	,388
		Control adulto	1,00
		Enriquecimiento adulto	1,00
	Enriquecimiento viejo	Control adulto	,981
		Enriquecimiento adulto	,102
	Control adulto	Enriquecimiento adulto	1,00
Accumbens	Control viejo	Enriquecimiento viejo	1,00
		Control adulto	1,00
		Enriquecimiento adulto	,398
	Enriquecimiento viejo	Control adulto	1,00
		Enriquecimiento adulto	1,00
	Control adulto	Enriquecimiento adulto	,296
CA1	Control viejo	Enriquecimiento viejo	1,00
		Control adulto	1,00
		Enriquecimiento adulto	1,00
	Enriquecimiento viejo	Control adulto	1,00
		Enriquecimiento adulto	1,00
	Control adulto	Enriquecimiento adulto	1,00
CA3	Control viejo	Enriquecimiento viejo	,138
		Control adulto	1,00
		Enriquecimiento adulto	1,00
	Enriquecimiento viejo	Control adulto	,030
		Enriquecimiento adulto	,412
	Control adulto	Enriquecimiento adulto	1,00
GD	Control viejo	Enriquecimiento viejo	1,00
		Control adulto	1,00
		Enriquecimiento adulto	1,00
	Enriquecimiento viejo	Control adulto	1,00
		Enriquecimiento adulto	1,00
	Control adulto	Enriquecimiento adulto	1,00

Tras este análisis de las diferencias de actividad metabólica neuronal en las distintas regiones en cada grupo, se realizó el estudio de las redes cerebrales formadas

en cada grupo. Para ello, se aplicó el programa JASP. En este caso, los nodos representan las regiones del cerebro que se han analizado (cingulada anterior, prelímbica, infralímbica, CA1, CA3 y giro dentado) y las aristas indican las relaciones que existen entre los nodos. Estas relaciones entre las áreas cerebrales se han analizado mediante correlaciones parciales. Estas correlaciones pueden ser positivas (la actividad COX aumenta/ disminuyen en las dos áreas cerebrales analizadas) o negativas (la actividad COX aumenta en un área y disminuye en otra).

Figura 1

Relaciones funcionales entre las diferentes regiones en el grupo control viejo



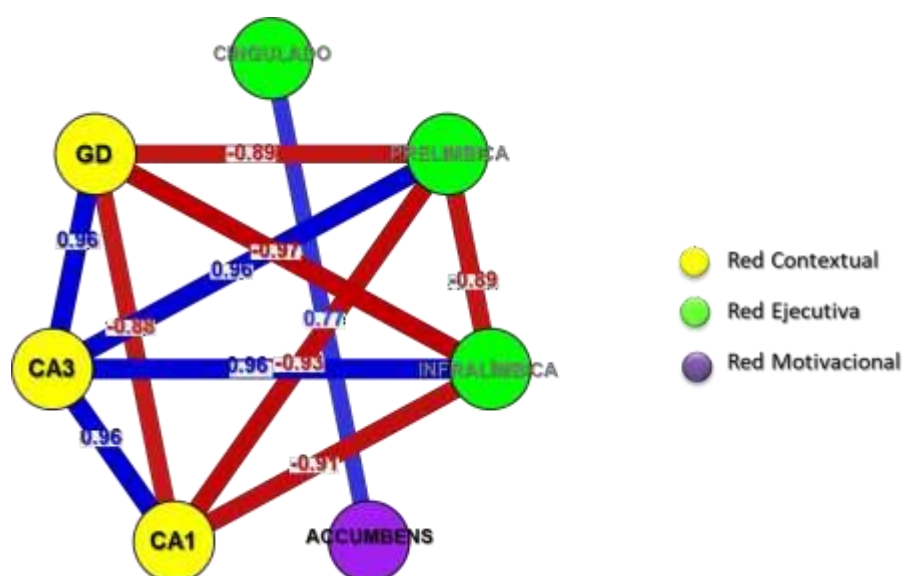
El primer gráfico corresponde al grupo de “control viejo”. Se observa que existe una correlación positiva entre las diferentes regiones del hipocampo, esto quiere decir que cuanto más actividad hay en un área, más actividad hay en la otra, CA1 con CA3 (0,89), CA3 y giro dentado (0,68). Sin embargo, la correlación entre en CA1 y el giro dentado es negativa (-0,45), esto significa que cuanto más actividad hay en un área, menos hay en la otra.

Las relaciones que hay en la red ejecutiva (prefrontal) muestra una correlación positiva entre la cingulada y la infralímbica (0,78), y también entre la cingulada y la

prelímbrica (0,6). Además de estas relaciones en la red ejecutiva, el área prelímbrica e infralímbrica se relacionan positivamente con la red motivacional (núcleo accumbens), (0,6) y (0,7) respectivamente. Así, el área cingulada anterior, se relaciona de forma negativa con el núcleo accumbens (-0,62), mientras que el CA1 del hipocampo dorsal correlaciona positivamente con el núcleo accumbens (0,47) y negativamente con el área prefrontal infralímbrica (-0,41).

Figura 2

Relaciones funcionales entre las diferentes regiones en el grupo enriquecimiento viejo



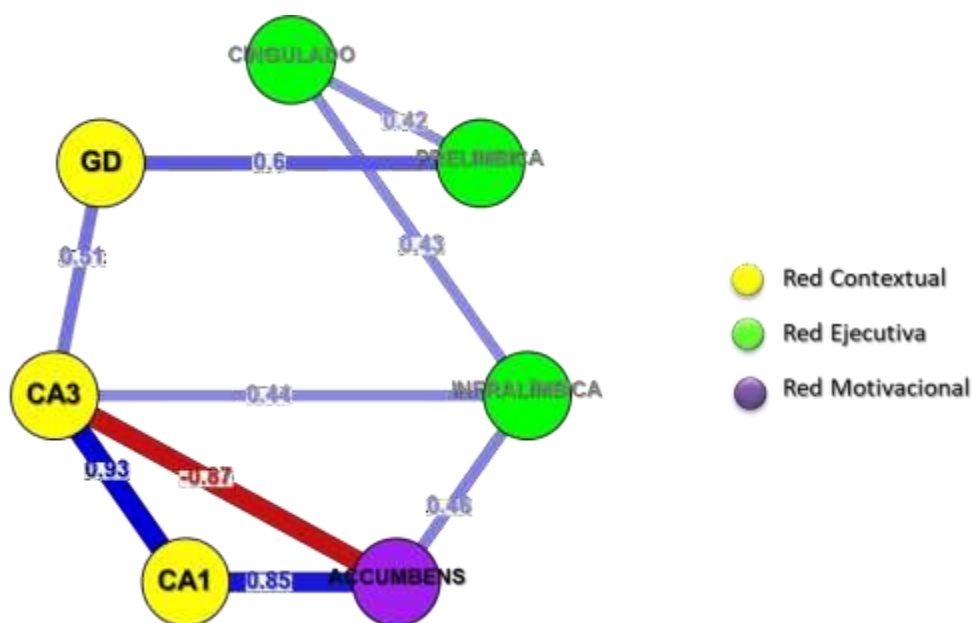
Sin embargo, el grupo de “enriquecimiento viejo” muestra una correlación positiva en la red contextual (hipocampo dorsal), es decir, cuanto más actividad haya en el CA1, más habrá en el CA3 (0,96) y de la misma manera ocurre entre el CA3 y giro dentado (0,96). Sin embargo, el CA1 correlaciona negativamente con el giro dentado (-0,88), esto quiere decir que cuanto más actividad haya en el CA1, menor será la actividad del giro dentado. El resto de las relaciones que se establecen entre el CA1 y otras regiones son negativas, como se ve con el área prefrontal prelímbrica (-0,93) y el área prefrontal infralímbrica (-0,91).

En la red ejecutiva, la cingulada solo se relaciona de manera positiva con el núcleo accumbens (0,77), no existe ninguna relación entre estas dos regiones cerebrales con el resto de las áreas analizadas. El área prelímbrica correlaciona positivamente con el

CA3 (0,96) y de manera negativa con el giro dentado (-0,89) y con el prefrontal infralímbico (-0,89). A su vez, el prefrontal infralímbico se correlaciona de forma positiva con el CA3 (0,96) y de forma negativa con el giro dentado (-0,97).

Figura 3

Relaciones funcionales entre las diferentes regiones en el grupo control adulto



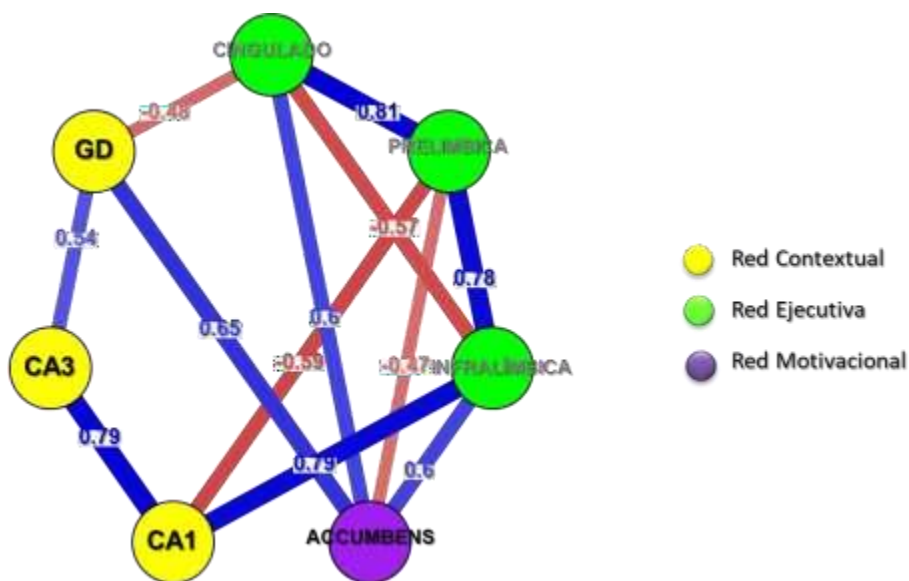
El esquema de red del grupo de “control adulto” indica que existe una correlación positiva en la red contextual, es decir, la actividad metabólica aumenta en un área al aumentar en la otra con la que se relaciona como es entre CA1 y CA3 (0,93) y entre CA3 y el giro dentado (0,51). El CA1 también mantiene una relación positiva con el núcleo accumbens (0,85). Sin embargo, el CA3 correlaciona negativamente con esta área (-0,87). Este último, también está relacionado con el prefrontal infralímbico pero de forma muy débil (0,44).

El giro dentado mantiene una relación positiva con la red ejecutiva en el área prelímbica (0,6). La cingulada se relaciona de manera positiva con el área prelímbica (0,43) y con la infralímbica (0,42). Por último, en núcleo accumbens correlaciona positivamente con la infralímbica (0,46).

En este grupo salvo las relaciones que existen entre las diferentes regiones del hipocampo y el núcleo accumbens, el resto de las relaciones que se establecen son muy débiles ya que no tienen una correlación superior a 0,6, algunas rozando el 0,4.

Figura 4

Relaciones funcionales entre las diferentes regiones en el grupo enriquecimiento adulto



Este último gráfico corresponde al grupo de “enriquecimiento adulto” existe una correlación positiva entre todas las áreas de la red contextual: el CA1 y CA3 (0,79) y entre CA3 y el giro dentado (0,54). En la red ejecutiva, la cingulada anterior correlaciona positivamente con el área prelámbica (0,81) y con el núcleo accumbens (0,6). La cingulada también correlaciona negativamente con diferentes regiones como el prefrontal infralímbico (-0,57) y el giro dentado (-0,48). Este último también correlaciona de manera positiva con el núcleo accumbens (0,65), por lo tanto, cuanto más actividad hay en el núcleo accumbens, más hay en el giro dentado.

El prefrontal infralímbico se relaciona positivamente con el prefrontal prelámbico (0,78), con el giro dentado (0,65), con el CA1 (0,79), con el núcleo accumbens (0,6) y correlaciona de forma negativa con el prefrontal prelámbico (-0,47). Este último, correlaciona negativamente con el CA1 (-0,59).

Discusión

La hipótesis de la que parte este trabajo es que el grupo de ratas adultas tendrá una configuración de red cerebral diferente al grupo de ratas viejas. Por otro lado, la aplicación de un ambiente estimulante, como el enriquecimiento ambiental; induce cambios en esta configuración cerebral, pudiendo ser este el mecanismo cerebral asociado a la compensación funcional en el caso del grupo de ratas viejas.

Además, la edad será un factor clave para alcanzar esta configuración cerebral. Así, grupo de enriquecimiento ambiental adulto mostrará una configuración más compleja que el grupo de ratas viejas enriquecidas. También se pretende evaluar la influencia que tiene el enriquecimiento ambiental en las redes cerebrales de un cerebro envejecido.

Los datos obtenidos por el análisis multivariante no muestran diferencias estadísticamente significativas en las regiones del cerebro entre los distintos grupos (control viejo, control adulto, enriquecimiento viejo y enriquecimiento adulto), salvo en los casos de la cingulada anterior, el área prelímbica y el CA3 del hipocampo dorsal donde sí las hay. Y no muestran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de “control adulto” y “enriquecimiento adulto” en ninguna de las regiones examinadas.

A pesar de ello, al analizar los sistemas de red se puede observar que existen diferencias en las relaciones que se establecen entre las diferentes regiones analizadas. Esto quiere decir que hay diferencias en las configuraciones de las redes, tanto en los grupos de control como en aquellos sometidos a una intervención de enriquecimiento ambiental.

A través de los datos aportados por el análisis de redes, se observan diferencias en las redes cerebrales entre el grupo “control adulto” y el grupo “control viejo”. En el grupo de control viejo las conexiones entre las diferentes regiones de la red contextual (hipocampo dorsal) son mucho más débiles que en el grupo “control adulto”. Sin embargo, las diferentes áreas analizadas de la red ejecutiva (prefrontal) mantienen más conexiones y son más robustas en el grupo “control viejo” que en el grupo “control adulto”. Lo mismo sucede con el núcleo accumbens que salvo unas fuertes conexiones

que mantiene con el CA1 y el CA3 del hipocampo en el grupo “control adulto”, tiene más conexiones en el cerebro del grupo “control viejo”.

Numerosos estudios achacan estas diferencias en las redes cerebrales a la pérdida de conexiones sinápticas, a la pérdida de neuronas y al descenso neuroplasticidad que se producen durante el envejecimiento, así como de la neurogénesis (Bartsch & Wulff, 2015).

El hipocampo es la región más susceptible a estos cambios. Se ha visto que existen alteraciones en la expresión genética que regula la neuroplasticidad, además de una reducción de la neurogénesis afectando de esta manera a la plasticidad neuronal (Bartsch & Wulff, 2015). También se ha visto que a medida que se va envejeciendo, disminuye el volumen del hipocampo y esa disminución se relaciona con déficits cognitivos como son la pérdida de la memoria verbal, la pérdida de la memoria visual, y con la enfermedad de Alzheimer (Bakhtiari et al., 2022). También se ve afectado el brain derived neurotrophic factor (BDNF), el factor neurotrófico responsable de la neuroplasticidad que se ha observado cómo disminuye con la edad en regiones como el hipocampo (Mora, 2013). La pérdida de neuroplasticidad dificulta la capacidad cerebral para adaptarse a los cambios.

Durante el envejecimiento también disminuye la neurogénesis, produciendo así una reducción de la creación de nuevas neuronas y conexiones implicadas en los procesos de aprendizaje.

La región prefrontal se encarga de llevar a cabo funciones ejecutivas como la inhibición de impulsos, la atención, la memoria de trabajo y la formulación de metas u objetivos, entre otras. Básicamente implicarían aquellas capacidades que permiten a una persona relacionarse de manera independiente y realizar conductas autosuficientes (Lopera Restrepo, 2008), lo que es fundamental para el desarrollo de la vida diaria de las personas. La pérdida de conexiones en esta región se traducirá en una serie de dificultades que experimentarán las personas durante el envejecimiento.

Una de las explicaciones que se podría dar al hecho de que el cerebro del grupo control envejecido y al de enriquecimiento viejo tenga unas conexiones más fuertes y mayor actividad metabólica en la región prefrontal es por un proceso de compensación neural. Esto quiere decir que se ponen en uso unas estructuras o unas redes cerebrales

que de manera normal no se utilizarían para compensar el deterioro. El hecho de usar una red compensatoria provoca que el rendimiento no sea tan correcto como si se usase la red original (Steffener & Stern, 2012). En el caso del envejecimiento el tipo de compensación que se utilizaría en las redes sería la compensación por reorganización, reclutan mecanismos alternativos para responder a las necesidades (Cabeza et al. 2019).

Es sorprendente la mayor actividad metabólica neuronal en el caso de las redes cerebrales de las ratas viejas. Esto puede deberse a la falta de recursos que tienen debido a la pérdida neuronal y de conexiones sinápticas por lo que necesitan más energía y más actividad metabólica para alcanzar los déficits (Grandi, 2017).

Las redes cerebrales de los grupos sometidos a enriquecimiento ambiental (grupos 2 y 6) y las conexiones que existen entre las regiones son mucho más intensas y las correlaciones se aproximan más a 1 o -1 que en los grupos control. Esto quiere decir que hay una mayor actividad metabólica en las regiones, además de una mayor conectividad en las regiones analizadas (CA1, CA3 y giro dentado y las áreas del prefrontal). Tienen una configuración mucho más compleja y con más conexiones que los otros grupos no enriquecidos.

Las conexiones que mantiene el grupo de “enriquecimiento viejo” son mucho más intensas que el grupo de “enriquecimiento adulto”. Sin embargo, el cerebro que pertenece al grupo de “enriquecimiento viejo” pierde conexiones con otras redes como la motivacional y con la región de la cingulada anterior de la red ejecutiva.

En el grupo de “enriquecimiento viejo”, parece que la intervención ayuda a reforzar las conexiones ya existentes en la red contextual. Esto se debe a que el hipocampo es una de las regiones que muestra una mayor neuroplasticidad cerebral. Uno de esos mecanismos es la potenciación a largo plazo (LTP). Sin embargo, es una zona muy sensible al envejecimiento y a sus efectos (Bartsch & Wulff, 2015).

Como se ha visto, el protocolo de enriquecimiento en el cerebro envejecido potencia las conexiones en el hipocampo y en el prefrontal además de tener un efecto preventivo en el proceso de envejecimiento para evitar mayores pérdidas de capacidad cognitiva.

Hay una clara mejoría en el grupo de enriquecimiento ambiental adulto. El grupo control adulto tiene fuertes conexiones neuronales en el hipocampo, sin embargo, el

resto de las regiones tienen poca conectividad entre sí. Si se analiza el grupo del enriquecimiento adulto se puede ver como no solo ha aumentado la intensidad de las conexiones, sino que se han creado otras nuevas y la conectividad entre regiones se ha visto aumentada. Esto indica que la intervención de enriquecimiento ambiental favorece la creación de nuevas redes neuronales y un mejor rendimiento de las regiones como el hipocampo, la corteza prefrontal o el núcleo accumbens.

La neuroplasticidad existe a lo largo del ciclo vital del individuo, sin embargo, se va reduciendo paulatinamente en el caso del envejecimiento. El cerebro adulto es mucho más neuroplástico que uno ya envejecido. Esto permite que se adapte mejor a situaciones novedosas. Tiene la capacidad para aprender y adquirir nuevas habilidades a partir de las exigencias ambientales. Además, esta plasticidad permite cambiar y modificar las redes cerebrales según las demandas del ambiente (Bartsch & Wulff, 2015).

Es por esto por lo que la exposición a un entrenamiento prolongado y a estimulación cognitiva va a demostrar mejoras en el funcionamiento cerebral y este tendrá una capacidad óptima para enfrentarse a retos y dificultades que puedan ir sucediendo a lo largo de la vida.

Se utilizan modelos animales para estudiar los efectos del enriquecimiento y a pesar de las diferencias estructurales que existen entre un cerebro humano y un cerebro de roedor, dichos modelos ayudan a explorar los mecanismos subyacentes de los procesos cerebrales y a estudiar los beneficios que produce un protocolo de enriquecimiento en las personas (Jobson et al., 2021).

En los seres humanos no hay una intervención de enriquecimiento ambiental como tal, como en los roedores. Simplemente siguiendo un estilo de vida saludable basado en dieta sana, actividad física y estimulación cognitiva, bastaría para obtener efectos protectores contra el envejecimiento.

La dieta es un factor importante del que se ha hablado antes. Algunos nutrientes como el omega-3 y las vitaminas E y C protegen las membranas del daño oxidativo y reducen el ritmo de envejecimiento. Además, provoca cambios en la plasticidad sináptica y un aumento de la neurogénesis en el hipocampo (Mora, 2013).

El ejercicio físico es un aspecto muy importante para el buen funcionamiento cerebral y para su estructura. Existe una sólida relación entre los niveles de actividad física y la mejora del aprendizaje y la memoria, además de darse un aumento del volumen del hipocampo (Phillips, 2017).

También, las diversas investigaciones sugieren que el ejercicio físico favorece mayores niveles de BDNF, el factor neurotrófico que facilita el mantenimiento de la sinapsis y de las conexiones. Además, aumenta la neurogénesis adulta, la plasticidad sináptica y el aprendizaje en el giro dentado del hipocampo (Phillips, 2017). En estudios con humanos se ha visto como esta regulación del BDNF a través de la actividad física es fundamental no solo para las acciones comentadas previamente, sino que también para la resistencia neuronal al estrés, la diferenciación y maduración de neuronas y la activación de otras neuronas (Mahalakshmi et al., 2020)

La estimulación cognitiva es muy importante para potenciar la reserva cognitiva y la reserva cerebral. Las actividades aportan beneficios neuroprotectores y neuroplásticos durante el envejecimiento como un mayor volumen cerebral o una mayor integración de la sustancia blanca (Arenaza-Urquijo, 2014). Las tareas duales o ejercicios multimodales son las mejores actividades para potenciar la reserva cognitiva (Yang et al., 2021).

La reserva cognitiva es una capacidad muy importante en humanos porque permite amortiguar el efecto del envejecimiento en las funciones cognitivas. Un concepto muy similar a esta sería el de la resiliencia que hace referencia a la capacidad del cerebro para mantener la cognición y la función con el envejecimiento (Stern et al., 2023).

Actualmente se están desarrollando numerosos test para medir la resiliencia de las personas mayores y su capacidad de afrontamiento. Un ejemplo de este tipo de pruebas sería el test (RS-14) (Windle et al., 2008).

Conclusión

Efectivamente, se confirma la hipótesis de que las redes cerebrales de ratas adultas son diferentes a aquellas redes cerebrales de ratas viejas. Del mismo modo, también se confirma que un protocolo de enriquecimiento ambiental produce cambios en las redes cerebrales.

Se puede decir que el enriquecimiento ambiental es una intervención beneficiosa que protege las redes cerebrales de las ratas viejas del deterioro que pueden sufrir a causa del envejecimiento.

En el caso de los humanos, llevar a cabo un estilo de vida saludable basado en la dieta, el ejercicio y la estimulación cognitiva, puede favorecer un envejecimiento saludable, disminuyendo el riesgo de demencias y enfermedades neurodegenerativas.

Se recomendaría iniciar este protocolo de forma temprana para así potenciar la reserva cognitiva y la reserva cerebral, una capacidad que permite lidiar con los cambios cognitivos y cerebrales respectivamente ante cambios que se producen a causa del envejecimiento, ya pueda ser saludable o patológico.

Referencias

- Arenaza-Urquijo, E. M. y Bartrés-Faz, D. (2014). Reserva cognitiva. En D, Redolar Ripoll, *Neurociencia cognitiva* (pp. 185-200). Editorial Médica Panamericana
- Alvarado García, A. M. y Salazar Maya, Á. M. (2014). Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos*, 25(2), 57-62. <https://doi.org/10.4321/s1134-928x2014000200002>
- Bakhtiari, A., Vestergaard, M. B., Benedek, K., Fagerlund, B., Mortensen, E. L., Osler, M., Lauritzen, M., Larsson, H. B. W., & Lindberg, U. (2022). Changes in hippocampal volume during a preceding 10-year period do not correlate with cognitive performance and hippocampal blood–brain barrier permeability in cognitively normal late-middle-aged men. *GeroScience*, 45(2), 1161-1175. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00712-2>
- Bartsch, T., & Wulff, P. (2015). The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience*, 309, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.084>
- Begega, A., Cuesta Lopez, I., Cuesta Izquierdo, M., Jove, C. I., Moreno-Fernández, R. D., & López, M. (2023). Reorganization of Brain Networks as a Substrate of Resilience: An Analysis of Cytochrome c Oxidase Activity in Rats. *Neuroscience*, 516, 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.01.012>

- Bettio, L. E. B., Rajendran, L., & Gil-Mohapel, J. (2017). The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 79, 66–86. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.030>
- Bherer, L. (2015). Cognitive plasticity in older adults: Effects of cognitive training and physical exercise. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1337(1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/nyas.12682>
- Cabaco, A. S., Fernández, L. M. ^a, Villasán Rueda, A., & Carrasco Calzada, A. (2017). Envejecimiento activo y reserva cognitiva: guía para la evaluación y la estimulación *Studia Zamorensia (segunda etapa)*, 16(16), 195-204. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6256946.pdf>
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., Reuter-Lorenz, P. A., Rugg, M. D., Steffener, J., & Rajah, M. N. (2019). Reply to ‘Mechanisms underlying resilience in ageing.’ *Nature Reviews Neuroscience*, 20(4), 247. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0139-z>
- Cheng, S. T. (2016). Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Current Psychiatry Reports*, 18 (9), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0721-2>
- Cohen, R. A., Marsiske, M. M., & Smith, G. E. (2019). Neuropsychology of aging. In *Handbook of Clinical Neurology*, 167, 149–180. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00010-8>
- Cui, M. Y., Lin, Y., Sheng, J. Y., Zhang, X., & Cui, R. J. (2018). Exercise intervention associated with cognitive improvement in Alzheimer’s disease. *Neural Plasticity*, 2018, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2018/9234105>
- Causapié, P., Balbontín, A., Porrás, M., Mateo, A. (2011) *Envejecimiento Activo Libro Blanco. IMSERSO*. https://imserso.es/documents/20123/102884/8088_8089libroblancoenv.pdf/358004b5-399a-236b-bf30-bb88e8946059

- Eguren, N., Menéndez, L.M., Gómez, J., Calderero, E., González, M.B., Llana, M.A.C., Mediavilla, A.E., Mojardín, M., Salinas, I., Pandiella, M.T., Marcos, M.R., García, E., Agudo, S., Rosal, M.I., Álvarez, S., Rodríguez, B., Álvarez, E., Rodríguez, A. (2018). Estrategia de envejecimiento activo (Estrena). Consejería de Servicios y Derechos Sociales del Principado de Asturias.
<https://socialasturias.asturias.es/estrategia-asturiana-de-envejecimiento-activo>
- Evans, I. E. M., Llewellyn, D. J., Matthews, F. E., Woods, R. T., Brayne, C., Clare, (2019). Social isolation, cognitive reserve, and cognition in healthy older people. *PLOS ONE*, 13(8), 1691-1700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201008>
- Grandi, F., & Ustárroz, J. T. (2017). Neurociencia cognitiva del envejecimiento: modelos explicativos. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 52(6), 326-331. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.02.005>
- Jobson, D. D., Hase, Y., Clarkson, A. N., & Kalaria, R. N. (2021). The role of the medial prefrontal cortex in cognition, ageing and dementia. *Brain communications*, 3(3). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab125>
- Lopera Restrepo, F. (2008). Funciones Ejecutivas: Aspectos Clínicos. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatria y Neurociencias*, 8(1), 59-76.
<https://dialnet.unirioja.es/download/articulo/3987492.pdf>
- Mahalakshmi, B., Maurya, N., Lee, S. D., & Bharath Kumar, V. (2020). Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5895. <https://doi.org/10.3390/ijms21165895>
- Mattson, M. P., & Arumugam, T. V. (2018). Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metabolism*, 27(6), 1176–1199. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.011>
- Mayores a un clic - Instituto de Mayores y Servicios Sociales. (s. f.). Instituto de Mayores y Servicios Sociales. <https://imserso.es/espacio-mayores/estadisticas/mayores-un-clic#:~:text=Las%20personas%20mayores%20superan%20los,de%20enero%20de%202022%20INE%20>

- Mora, F. (2013). Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(1), 45-52.
<https://doi.org/10.31887/dcns.2013.15.1/fmora>
- Phillips, C. (2017). Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plasticity*, 2017, 1-22. <https://doi.org/10.1155/2017/3589271>
- Oliva, S. F. (2004b). Aspectos neurológicos del envejecimiento: la lucha para retrasar el deterioro cerebral. *Offarm: farmacia y sociedad*, 23(9), 106-109.
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5325233>
- Steffener, J., & Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochimica Et Biophysica Acta: Molecular Basis Of Disease*, 1822(3), 467-473. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.012>
- Stern, Y., Albert, M. S., Barnes, C., Cabeza, R., Pascual-Leone, A., & Rapp, P. (2023). A framework for concepts of reserve and resilience in aging. *Neurobiology of Aging*, 124, 100-103. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.015>
- Windle, G., Markland, D. A., & Woods, R. T. (2008). Examination of a theoretical model of psychological resilience in older age. *Aging and Mental Health*, 12(3), 285–292. <https://doi.org/10.1080/13607860802120763>
- Yang, S., Lee, H. C., Huang, C., & Chen, J. (2021). Efficacy of Tai Chi-Style Multi-Component Exercise on Frontal-Related Cognition and Physical Health in Elderly With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in aging*, 2(636390). <https://doi.org/10.3389/fragi.2021.636390>