

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**



**GRADO EN PSICOLOGÍA**

*2023-2024*

**Estrés y resiliencia: mecanismos conductuales y neurobiológicos**

(Trabajo empírico)

LUCÍA VILLABRILLE FERNÁNDEZ

Oviedo, junio de 2024

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DEL TRABAJO FIN DE GRADO**

*(De acuerdo con lo establecido en el artículo 8.3 del Acuerdo de 5 de marzo de 2020, del Consejo de Gobierno de la Universidad de Oviedo, por el que se aprueba el Reglamento sobre la asignatura Trabajo Fin de Grado de la Universidad de Oviedo)*

Dña. Lucía Villabrille Fernández, estudiante del Grado en Psicología de la Facultad de Psicología,

**DECLARO QUE:**

El Trabajo Fin de Grado titulado: “Estrés y resiliencia: mecanismos conductuales y neurobiológicos” que presento para su exposición y defensa, es original y he citado debidamente todas las fuentes de información utilizadas, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía.

En Oviedo, a 28 de mayo de 2024

Firmado: *Lucía Villabrille Fernández*

## Resumen

**Antecedentes:** En este estudio se intenta conocer cuáles son los efectos conductuales y cerebrales del aislamiento social en un modelo de rata adulta Wistar. Además, se analiza si un ambiente estimulante previo facilita una mayor protección favoreciendo una mayor resiliencia.

**Método:** Para el análisis se incluyeron tres grupos: conducta (COND; n = 10), aislamiento (AIS; n = 10) y enriquecimiento ambiental (EE+AIS; n = 8). Se evaluaron las respuestas de ansiedad y la valoración hedónica mediante el laberinto en cero elevado y la prueba de consumo de sacarosa. También se cuantificaron mediante citocromo c oxidasa las siguientes regiones cerebrales: córtex prefrontal, núcleo accumbens, hipocampo dorsal y ventral, y área tegmental ventral.

**Resultados:** El grupo AIS mostró una baja valoración hedónica y elevadas respuestas de ansiedad comparado con el resto de grupos. El grupo EE+AIS mostró diferencias estadísticamente significativas en todas las regiones menos en el hipocampo dorsal, comparado con el resto de grupos.

**Conclusiones:** El enriquecimiento ambiental alivia las consecuencias negativas del aislamiento, adquiriendo un efecto selectivo y protector, y promoviendo mayor resiliencia al estrés.

**Palabras clave:** aislamiento social, enriquecimiento ambiental, estrés, resiliencia, rata.

## Abstract

**Background:** In this study it was aimed to know the brain and behavioural effects of social isolation on a Wistar rat model. Moreover, it was analysed if a previous enriched environment enables a greater protection promoting major resilience.

**Method:** Three groups were included for the analysis: behaviour (COND; n = 10), social isolation (AIS; n = 10) and environmental enrichment (EE+AIS; n = 8). Anxiety responses and hedonic value were assessed by the zero elevated maze and the sucrose preference test. Besides, the following brain regions were quantified by cytochrome c oxidase: prefrontal cortex, nucleus accumbens, dorsal and ventral hippocampus, and ventral tegmental area.

**Results:** The AIS group showed a low hedonic value and high anxiety responses compared to the rest of the groups. The EE+AIS group showed statistically significant differences in all brain regions except for the dorsal hippocampus, compared to the rest of the groups.

**Conclusions:** The environmental enrichment soothes the negative consequences of social isolation, obtaining a protective and selective effect, promoting a greater resilience to stress.

**Keywords:** social isolation, environmental enrichment, stress, resilience, rat.

## Introducción

Las personas somos seres sociales por naturaleza. Como seres sociales, anhelamos la interacción y el vínculo con otros (Saporta et al., 2022). Esta sensación de pertenencia, entendida como el sentimiento de profunda conexión con grupos sociales, espacios y experiencias individuales y colectivas, es una necesidad humana universal (Allen et al., 2021). Cuando esta necesidad no es satisfecha, surge la soledad. Sentirse solo, aislado o excluido socialmente refleja una discrepancia entre el deseo de contacto e interacción social que se experimenta y el que realmente se disfruta, lo cual conlleva una insatisfacción con la calidad de las relaciones interpersonales. La cuestión radica en el constructo psicológico de la soledad, esto es, la vivencia de dicha soledad. No es lo mismo estar solo o vivir solo, que sería la soledad objetiva o aislamiento social, que sentirse solo, o soledad subjetiva (Martínez-Selva, 2020; Surkalim et al., 2022).

Asimismo, las personas solitarias tienden a ser rechazadas por los grupos, lo que refuerza la soledad subjetiva y la convierte en objetiva. Para ejemplificar esto, un estudio llevado a cabo con universitarios mostró correlaciones estadísticamente significativas entre la depresión, la soledad, la confianza interpersonal, la autoestima y la evitación social (Yuan et al., 2022). Según Saporta et al. (2022), los individuos solitarios no se ven atraídos por claves sociales positivas. De acuerdo con el autor, esto podría explicar la perpetuación de la soledad, a pesar de las oportunidades sociales que podrían estar disponibles para las personas que están solas. Por otra parte, Martínez-Selva (2020) considera que el rechazo y la exclusión pueden, en general, potenciar la conducta antisocial y los sentimientos de ansiedad y frustración.

La cultura afecta profundamente a la soledad, considerándose el individualismo como un determinante de peso (Heu et al., 2019). Además, un reciente modelo conceptual (Lim et al., 2020) expone distintos factores de riesgo, tales como la edad, el estilo de vida o los eventos vitales desencadenantes (divorcio, migración, viudedad, etc.). Esta situación podría relacionarse con la pandemia COVID-19, que también ha contribuido a esta soledad (Okruszek et al., 2020; Santini et al., 2021). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2024), 1 de cada 4 adultos experimentan aislamiento social, y en el caso de los adolescentes entre un 5% al 15%. Es la propia OMS la que, con la creación de la Comisión de Conexión Social, pretende que este problema sea reconocido y dotado de recursos como una prioridad de salud pública mundial. A nivel nacional, desde el Ministerio de Derechos Sociales y Agenda 2030, se incluye la soledad no deseada como reto en las directrices generales de Desarrollo Sostenible 2030 (Gobierno de España, 2021).

La soledad transitoria resulta una experiencia común, pero el aislamiento o la soledad crónica amenaza a la salud y el bienestar de las personas, como apuntan diversos estudios (Hong et al., 2024).

Para muchos, la soledad va también asociada a una estimulación escasa o monótona y a la pérdida de interés por lo que sucede en el ambiente. Esto se ha visto que puede inducir al consumo de sustancias nocivas y la ideación suicida (Martínez-Selva, 2020; McClelland et al., 2020), facilitar la aparición de problemas de estrés, ansiedad y depresión (Luo et al., 2023; Okruszek et al., 2020; Santini et al., 2021; Wang et al., 2018). También se ha visto vinculada a problemas cardiovasculares (Hodgson et al., 2020), así como a problemas de sueño (Griffin et al., 2020; Santini et al., 2021). Los procesos cognitivos como la atención, la memoria y el razonamiento también se ven afectados por la soledad (Martínez-Selva, 2020; Lara et al., 2019).

Teniendo en cuenta esto, el modelo animal de aislamiento social en roedores resulta un método apropiado para inducir esta forma de estrés. En ratas adultas se inicia a las 7-8 semanas y puede durar entre 2-12 semanas. En estudios previos (Barrot et al., 2005; Wallace et al., 2009), el aislamiento en ratas adultas mostró déficits conductuales de tipo depresivo y ansiógeno, según Atrooz et al. (2021). Hilado con esto, se ha visto que el aislamiento, durante el periodo crítico de desarrollo cerebral postnatal, indujo conductas de ansiedad y evitación social. Estos resultados fueron relacionados con la reducción en la expresión de proteínas asociadas a sinapsis del córtex prefrontal (Hermes et al., 2011). Conforme a la revisión de Arakawa (2018), el aislamiento social engloba dos efectos en la conducta. El primer efecto sería la privación de contacto social con los compañeros de jaula necesario para mantener un desarrollo normal. El segundo efecto sería la privación de la oportunidad de transmitir información acerca de los estímulos ambientales. Por ejemplo, los roedores pueden saber si una comida novedosa es segura al detectar moléculas de olor liberadas por el aliento de otro compañero de jaula. Si existe aislamiento, se pierde la oportunidad de advertir esto.

En relación a los mecanismos neurobiológicos en humanos, según Martínez-Selva (2020), la soledad y vivir solos van asociados a un aumento de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal, que se traduce en mayores niveles de cortisol. Unos niveles altos y prolongados de esta hormona están vinculados al estrés crónico. Esto a su vez influye en trastornos afectivos y contribuyen a otros síntomas físicos como la fatiga, alteraciones del sueño y trastornos en el peso (Geiker et al., 2018; Griffin et al., 2020; Santini et al., 2021). El exceso de cortisol afectará a la eficacia del sistema inmunitario y aumentará, por tanto, la propensión a enfermar al disminuir las defensas del organismo. La soledad hace que se experimente cualquier tipo de estrés con más intensidad y que empeore el estado psicológico de quienes se enfrentan a acontecimientos vitales importantes. Esto genera estados de tensión psicológica, que pueden influir en un estado de hipervigilancia hacia las señales de rechazo u otras amenazas sociales percibidas, sean o no reales. Estas señales desencadenan las reacciones

hormonales en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la consecuente respuesta inflamatoria del sistema inmunitario (Begega et al., 2023; Belleau et al., 2019; Rojas-Carvajal et al., 2022). Dicha inflamación contribuye a varias enfermedades y condiciones patológicas, como las previamente mencionadas.

En las personas que se sienten solas se observa una disminución de la densidad de materia blanca, crucial para las sinapsis entre neuronas, en zonas relacionadas con la empatía y otras implicadas en las sensaciones y conocimientos del propio cuerpo. La experiencia de desconexión o exclusión social, o la falta de contactos sociales, se percibe como una amenaza y desencadena la misma reacción fisiológica que una amenaza física.

Por otro lado, prescindir de contactos sociales en edades tempranas lleva a desarrollar conductas diferentes que activan regiones cerebrales diferentes acompañadas de cambios fisiológicos, también diferentes (Martínez-Selva, 2020).

El enriquecimiento ambiental (EE) es un paradigma usado en roedores, teniendo su aplicación un efecto beneficioso en la prevención de efectos adversos de diferentes formas de estrés crónico, entre ellas el aislamiento (Güven et al., 2022). Según Smail et al. (2020), el enriquecimiento ambiental incrementa la neurogénesis, el desarrollo dendrítico y la expresión de factores de crecimiento neurotróficos, así como la plasticidad sináptica y la flexibilidad cognitiva (Queen et al., 2020). Todo ello interviene en lo que se conoce como neuroplasticidad cerebral y contribuye a la resiliencia (Pascual-Leone y Bartres-Faz, 2021).

Como en humanos, la actividad física, la interacción social y la estimulación sensoriomotora son los componentes principales del EE en ratas (por ejemplo, jaulas grandes con diferentes juguetes), ejerciendo múltiples cambios a nivel cerebral y conductual (Rojas-Carvajal, 2022).

A partir de la revisión de Rojas-Carvajal et al. (2022), varios estudios demuestran que el EE altera la expresión de los genes regulando múltiples mecanismos neurales como la plasticidad o el perfil epigenético. Asimismo, ejerce una modulación en la respuesta al estrés e induce efectos antidepressivos y ansiolíticos. Con todo ello, el EE favorecería una mayor resiliencia con un efecto protector.

La resiliencia es explicada por Lambert et al. (2020) como la capacidad de un individuo para recuperarse o adaptarse tras la exposición a un estresor. Aparte de representar un proceso de adaptación ante la adversidad (amenazas, traumas, estrés, etc.), la resiliencia depende de la calidad de las relaciones humanas y vínculos sociales, así como del compromiso con la comunidad (Pascual-Leone y Bartres-Faz, 2021). Es por tanto que se vincula con el enriquecimiento ambiental.

Con todo esto presente, los objetivos de este trabajo fueron:

- (1) Analizar los efectos a nivel conductual del aislamiento social en un modelo de rata Wistar adulta. Para ello se aplicaron las pruebas de consumo de sacarosa y laberinto en cero elevado.
- (2) Evaluar a nivel cerebral el efecto de esta situación de aislamiento social.
- (3) Aplicar un protocolo del enriquecimiento ambiental previo al aislamiento, para determinar el efecto preventivo/protector de un ambiente enriquecido.

## **Método**

### **Sujetos**

Se emplearon 28 sujetos adultos machos Wistar suministrados por la Universidad de Sevilla. Una vez llegados a las instalaciones de la Universidad de Oviedo, se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz-oscuridad (8:00-20:00 luz/20:00-8:00 oscuridad), con relativa humedad del 65-70% y una temperatura de  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ . Todos los procedimientos fueron llevados a cabo durante el día y cumpliendo con la Directiva del Consejo de la Comunidad Económica Europea 2010/63/CEE y el Real Decreto 25/2013, relativo a la protección de animales utilizados para fines experimentales y otros fines científicos. Se ha realizado todo esfuerzo para minimizar el número de animales empleados, así como su sufrimiento.

### **Procedimiento**

#### ***Enriquecimiento ambiental (EE)***

El paradigma experimental del enriquecimiento ambiental se usó para explorar cómo un ambiente complejo y estimulante puede generar un impacto en la salud global. Este tipo de enriquecimiento se basa en estimulación social, física y cognitiva incluyendo jaulas más grandes que las estándar, abundante lecho, ruedas para correr, laberintos, juguetes y cobijos, los cuales fueron reorganizados regularmente para incrementar la novedad y la conducta exploratoria (Begega et al., 2023).

Dicho protocolo se aplicó durante cuatro semanas consecutivas, donde se agruparon a los sujetos en una jaula (100 cm × 95 cm × 54 cm) con diferentes tipos de cuerdas, plataformas de madera, tubos de plástico y objetos de distintas formas (Figura 1). Cada semana, la organización de estos estímulos fue cambiando, y algunos de ellos fueron sustituidos por unos nuevos para asegurar la presencia de estímulos novedosos. Este grupo estuvo formado por 8 sujetos en la jaula. El resto de

los grupos fueron distribuidos en cuatro sujetos por jaula estándar. Este enriquecimiento ambiental favorece el ejercicio y la interacción tanto con el entorno como con otros sujetos. Para asegurar su bienestar, se pesaron semanalmente, además de haber limpiado la jaula minuciosamente.



**Figura 1.** *Imagen del protocolo de enriquecimiento ambiental en rata*

### ***Aislamiento***

En el caso del modelo en roedores se utiliza el aislamiento social como modelo para analizar las consecuencias de la soledad no deseada en personas. Para ello, las ratas adultas fueron mantenidas en su jaula habitual durante 4 semanas consecutivas, pero solas. Únicamente fueron mantenidas en condiciones carentes de estimulación de otro tipo.

### ***Prueba de consumo de sacarosa***

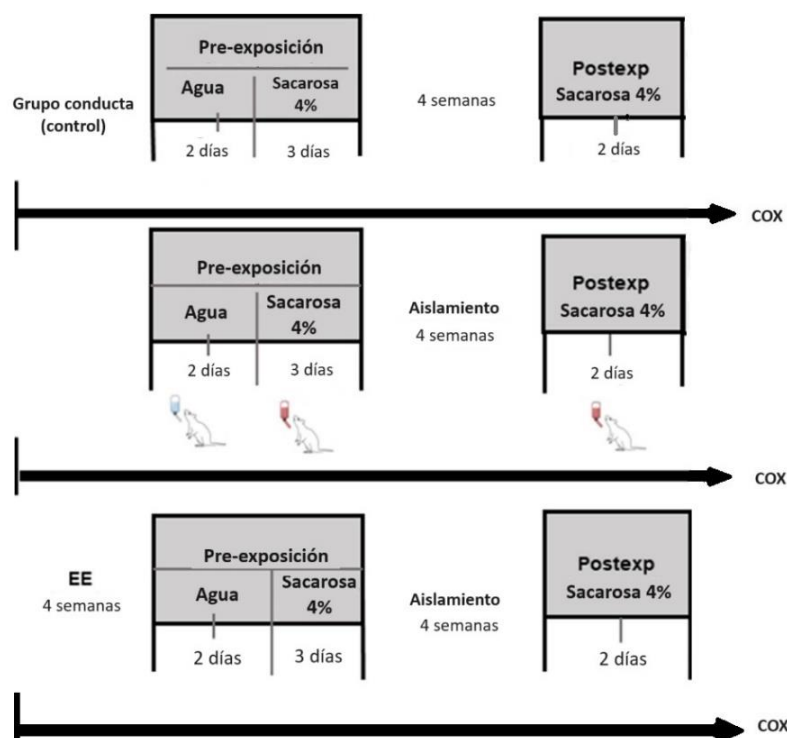
En esta prueba se evaluó el consumo de una solución de sacarosa al 4%. Para ello, los sujetos fueron privados de agua cuatro horas antes de comenzar, sin privación de comida. Cada sesión diaria duró 10 minutos. Esta prueba tuvo lugar en una habitación con luz tenue con ocho bebederos hechos a medida (42 cm × 25 cm × 20 cm). Los bebederos de agua (50 ml) pudieron insertarse en cada jaula, y un *lickometer* sensible al contacto fue registrando cada *lick* o lameteo, con el control del software MED-PC (Med Associates, Fairfax, VT).

La anhedonia se define como la pérdida de interés o satisfacción en aquellas actividades que resultan placenteras. El protocolo de anhedonia consiste en analizar cómo cambia la valoración hedónica de la solución azucarada. Para ello se registraron las siguientes respuestas: consumo total de la solución, número total de lameteos y *cluster*. Esta última variable se define como la agrupación de lameteos.



El procedimiento para evaluar la anhedonia consistió en dos fases. En la fase Pre los sujetos recibieron una solución de 4% de sacarosa durante tres días consecutivos (Pre 1, Pre 2 y Pre 3). Esta fase 1 se desarrolló antes de que los grupos fuesen sometidos a la condición de aislamiento social durante cuatro semanas. Transcurrido este tiempo se registraron de nuevo las respuestas en la fase Post. Esta fase estuvo formada por dos días consecutivos donde también se les proporcionó dicha solución.

En este caso, los grupos AIS y EE+AIS pasaron por el protocolo de aislamiento social durante cuatro semanas para valorar su efecto en la evaluación hedónica de la solución azucarada. Es decir, el grupo AIS fue expuesto al aislamiento entre la fase Pre y Post. El grupo EE fue expuesto a un enriquecimiento previo a la fase Pre y al aislamiento entre las dos fases. El grupo COND pasó por las fases de pruebas de conducta, pero sin el protocolo de aislamiento ni de enriquecimiento ambiental. (Figura 2)



**Figura 2.** Representación gráfica del diseño experimental de la prueba de consumo de sacarosa  
 Nota. Grupos experimentales (COND, AIS, EE+AIS). Fase Pre de consumo de sacarosa. Modelo de aislamiento (4 semanas) y fase Post de consumo de sacarosa.

Adaptado de Begega et al. (2023).

### ***Laberinto en Cero Elevado***

El laberinto en cero elevado es una variante del laberinto en cruz elevado, y se usa para evaluar la ansiedad y conductas fóbicas. Consiste en una plataforma circular construida en Perspex, 6,1 cm de ancho y 40 cm de diámetro, elevada 72,4 cm del suelo y dividida en cuatro cuadrantes del mismo tamaño. Dos de estas partes están protegidas por paredes negras acrílicas verticales (20,3 cm de alto), dando a los sujetos sensación de protección. Las otras dos secciones están desprovistas de paredes, proporcionando mayor exposición ambiental.

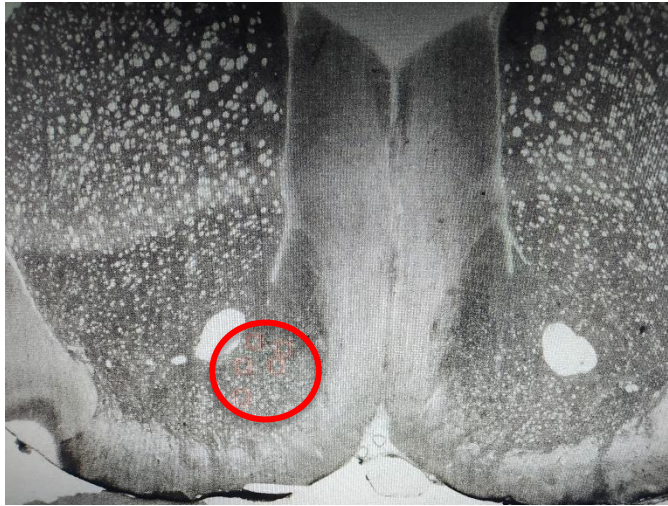
La prueba se llevó a cabo en una sesión de cinco minutos, una semana después de la prueba de consumo de sacarosa. La sesión fue grabada con una cámara conectada a un ordenador provisto de un programa de seguimiento de vídeo (Ethovision Pro, Noldus Information Technologies, Wageningen, Países Bajos). Las siguientes variables fueron registradas: a) tiempo en brazo cerrado, b) latencia en brazo abierto, c) postura contraída, d) postura normal y e) *stretched*.

### ***Procesamiento y cuantificación densitométrica de la actividad citocromo c oxidasa (COX)***

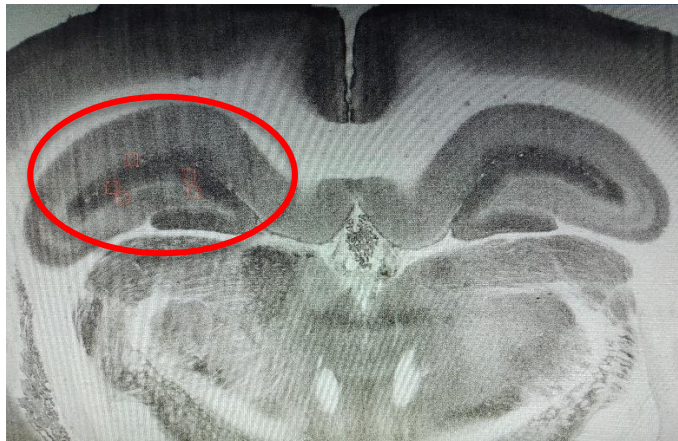
Una vez finalizada la prueba del laberinto se procedió a la extracción y procesamiento del cerebro. La citocromo c oxidasa (COX) es una enzima implicada en la producción de energía (ATP) a nivel celular. Por ello, se registró la actividad mitocondrial como reflejo de la actividad neuronal. Para la cuantificación de la actividad de dicha enzima se empleó la densitometría en las siguientes regiones cerebrales: corteza prefrontal (corteza cingulada anterior, área prelímbica e infralímbica), núcleo accumbens, hipocampo dorsal y ventral, y área tegmental ventral (Paxinos y Watson, 2006). Estas regiones pueden verse en la Figura 3, Figura 4, Figura 5, Figura 6 y Figura 7.



**Figura 3.** *Corteza prefrontal*



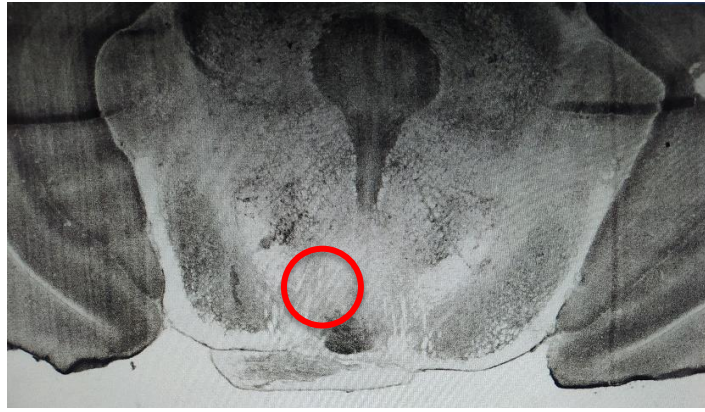
**Figura 4.** *Núcleo Accumbens*



**Figura 5.** *Hipocampo dorsal*



**Figura 6.** *Hipocampo ventral*



**Figura 7.** *Área tegmental ventral*

### **Diseño**

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en tres grupos diferentes: conducta (COND,  $n = 10$ ), alojados en condiciones normales sin ninguna intervención y sometidos a pruebas conductuales (preferencia de sacarosa y laberinto en cero elevado); aislamiento (AIS,  $n = 10$ ), sometidos a aislamiento social y a las pruebas conductuales previamente mencionadas; enriquecimiento ambiental (EE+AIS,  $n = 8$ ) expuestos a dicho protocolo antes del aislamiento y de las pruebas conductuales. Los grupos de sujetos de cada condición fueron divididos aleatoriamente en tres jaulas ( $55 \text{ cm} \times 20 \text{ cm} \times 35 \text{ cm}$ ) con acceso ilimitado a comida y agua.

### **Análisis de datos**

Los datos fueron analizados con SPSS 27 (SPSS Inc. Chicago, USA).

En la prueba de anhedonia se analizaron tres variables: consumo total de la solución de sacarosa cada día, número total de lameteos y *cluster*. Este último es definido como una serie de *licks* separados por pausas de no más de 0.5 segundos de intervalo. Los datos de consumo, *licks* totales y tamaño de *cluster* en la fase Pre (3 días) y Post (2 días) fueron analizados mediante análisis de varianza (ANOVAs) con “Grupo” como factor intersujeto y “Días” como factor intrasujeto. Es decir, se trata de un modelo lineal general de medidas repetidas.

Los datos obtenidos en el laberinto en cero elevado fueron analizados mediante análisis multivariado de varianza (MANOVA).

Para la cuantificación de la actividad de citocromo c oxidasa se aplicó un MANOVA. En este caso, las regiones cuantificadas fueron el córtex prefrontal (corteza cingulada, área prelímbica e infralímbica), núcleo accumbens, hipocampo dorsal y ventral, y área tegmental ventral. En cada una



de ellas se realizaron alrededor de 25 medidas por sujeto obteniéndose la media de cada región por sujeto, siendo esta la puntuación analizada.

Previamente se aplicó a todas las medidas la prueba de homogeneidad de varianzas, la prueba de Levene. Posteriormente se aplicaron las pruebas de Bonferroni y Games-Howell para los análisis post hoc.

## Resultados

### Prueba de consumo de sacarosa: respuestas de anhedonia

Los ANOVAs de los datos de la fase Pre (días 1-3) mostraron diferencias estadísticamente significativas en las variables “Grupos” ( $F_{6, 40} = 6,122, p = 0,001, \eta^2 = 0,479$ ), “Días” ( $F_{6, 16} = 4,107, p = 0,011, \eta^2 = 0,606$ ) y “Días  $\times$  Grupos” ( $F_{12, 34} = 2,392, p = 0,023, \eta^2 = 0,458$ ).

En cuanto a la medida de consumo (Tabla 1), se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos COND y EE+AIS ( $p = 0,001$ ), con mayor consumo del grupo EE+AIS. Respecto a la medida de lameteos o *licks* (Tabla 2), entre los grupos COND y AIS se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,002$ ), con mayor número de *licks* en el grupo AIS. También se encontraron estas diferencias entre los grupos COND y EE+AIS ( $p = 0,001$ ), con mayor número de lameteos del grupo EE+AIS.

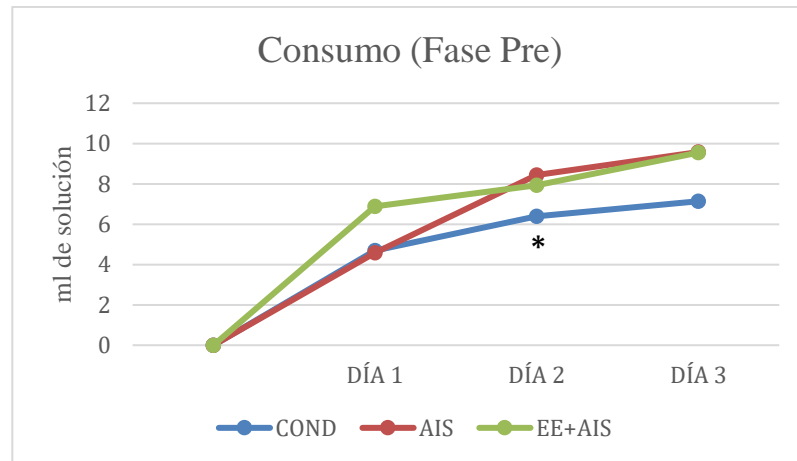
En la medida de *cluster* (Tabla 3), entre los grupos COND y EE+AIS se mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,001$ ), con mayor agrupamiento de *licks* del grupo EE+AIS. De igual modo se encontraron estas diferencias entre los grupos AIS y EE+AIS ( $p = 0,001$ ), con mayor agrupamiento del grupo EE+AIS. La fase Pre puede verse con mayor detalle en la Tabla 4.

Tras el análisis de la interacción “Días  $\times$  Grupos”, se mostraron diferencias estadísticamente significativas de consumo en el día 2 entre los grupos COND y EE+AIS ( $p = 0,001$ ), con mayor consumo de la solución del grupo EE+AIS (Figura 8).

En la medida de lameteos (Figura 9), en el día 1 se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos COND y EE+AIS ( $p = 0,001$ ) con mayor número de lameteos del grupo EE+AIS. En el día 2 se mostraron diferencias entre los grupos COND y EE+AIS ( $p = 0,001$ ), y los grupos AIS y EE+AIS ( $p = 0,003$ ) con mayor número de lameteos del grupo EE+AIS. En el día 3 se observaron diferencias entre los grupos COND y EE+AIS ( $p = 0,001$ ), con mayor número de lameteos del grupo EE+AIS.

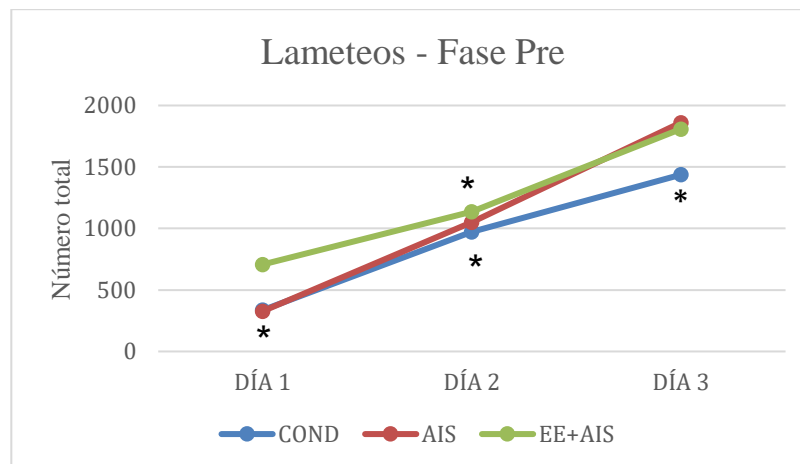
En cuanto a la medida de *cluster* (Figura 10), en el día 1 se mostraron diferencias entre los grupos COND y EE+AIS ( $p = 0,001$ ) y entre AIS y EE+AIS ( $p = 0,001$ ), con mayor agrupación de lameteos

del grupo EE+AIS. En el día 2 se mostraron diferencias entre los mismos grupos que en el día 1. En el día 3 se mostraron diferencias entre los grupos CONT y EE+AIS ( $p = 0,019$ ), con mayor agrupación de lameteos del grupo EE+AIS.



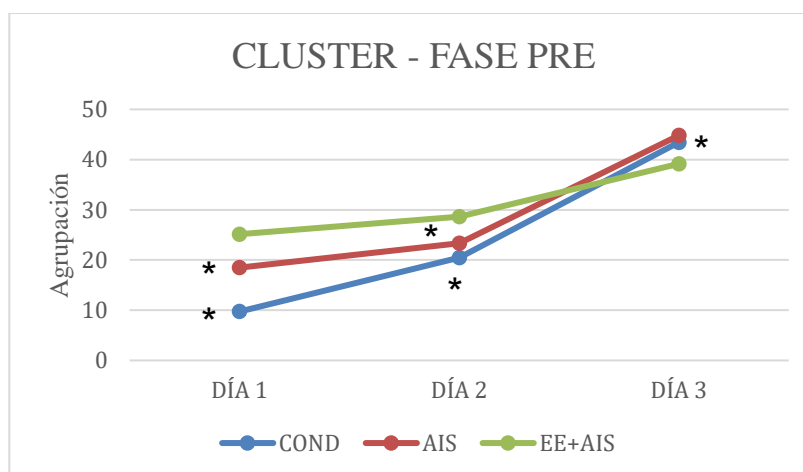
**Figura 8.** Representación del consumo total de cada grupo a lo largo de la fase Pre

Fuente: elaboración propia.



**Figura 9.** Representación del número total de lameteos de cada grupo a lo largo de la fase Pre

Fuente: elaboración propia



**Figura 10.** Representación del cluster de cada grupo a lo largo de la fase Pre

Fuente: elaboración propia

En el análisis estadístico llevado a cabo con los datos de la fase Post (días 1-2) (Tabla 5) se encontraron diferencias estadísticamente significativas únicamente en la variable “Grupos” ( $F_{6, 42} = 5,201, p = 0,001, \eta^2 = 0,426$ ).

En relación con la medida de consumo de sacarosa, entre los grupos COND y EE+AIS se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,001$ ). Asimismo, los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos AIS y EE+AIS ( $p = 0,001$ ). En ambos casos hubo mayor consumo del grupo EE+AIS.

En la medida de *licks*, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos AIS y EE+AIS ( $p = 0,002$ ), con mayor número de *licks* en el grupo EE+AIS.

Por último, en la medida de *cluster* no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

### Laberinto en Cero Elevado: respuestas de ansiedad

En el caso de las respuestas de ansiedad (Tabla 6), los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas en las variables “Tiempo en brazo cerrado” ( $F_{2, 26} = 302,094, p = 0,001, \eta^2 = 0,959$ ), “Postura contraída” ( $F_{2,26} = 6,678, p = 0,005, \eta^2 = 0,339$ ), “Postura normal” ( $F_{2,26} = 69,702, p = 0,001, \eta^2 = 0,843$ ) y “*Stretched*” ( $F_{2,26} = 171,050, p = 0,001, \eta^2 = 0,929$ ). En la variable “Latencia brazo abierto” no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 7).

En la variable “Tiempo en brazo cerrado”, estas diferencias se observaron entre los grupos COND y AIS ( $p = 0,001$ ). También se observaron diferencias entre los grupos COND y EE+AIS ( $p = 0,001$ ) y entre los grupos AIS y EE+AIS ( $p = 0,001$ ). En las tres comparaciones pasó más tiempo en el brazo cerrado el grupo AIS.

En la variable “Postura contraída” se mostraron diferencias entre los grupos AIS y EE+AIS ( $p = 0,001$ ), con mayor efecto en el grupo EE+AIS.

En la variable “Postura normal”, se hallaron diferencias entre los grupos COND y AIS ( $p = 0,001$ ), entre los grupos CONT y EE+AIS ( $p = 0,001$ ) y entre los grupos AIS y EE+AIS ( $p = 0,001$ ). En las dos primeras comparaciones tuvo mayor efecto el grupo COND. En la tercera comparación tuvo mayor efecto el grupo EE+AIS.

En la variable “*Stretched*”, las diferencias estadísticamente significativas se observaron entre los grupos COND y AIS ( $p = 0,001$ ), con mayor efecto en el grupo AIS. También se encontraron diferencias entre los grupos CONT y EE+AIS ( $p = 0,001$ ), con mayor efecto en el grupo EE+AIS. Entre los grupos AIS y EE+AIS se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,001$ ), con mayor efecto en el grupo AIS.

### **Cuantificación de la actividad de citocromo c oxidasa**

Se aplicó un MANOVA para la cuantificación de la actividad de citocromo c oxidasa en las regiones cerebrales (Tabla 8), mostrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $F_{14, 40} = 3,972, p = 0,001, \eta^2 = 0,582$ ) (Tabla 9). La cuantificación de las distintas regiones cerebrales puede verse en la Figura 11.

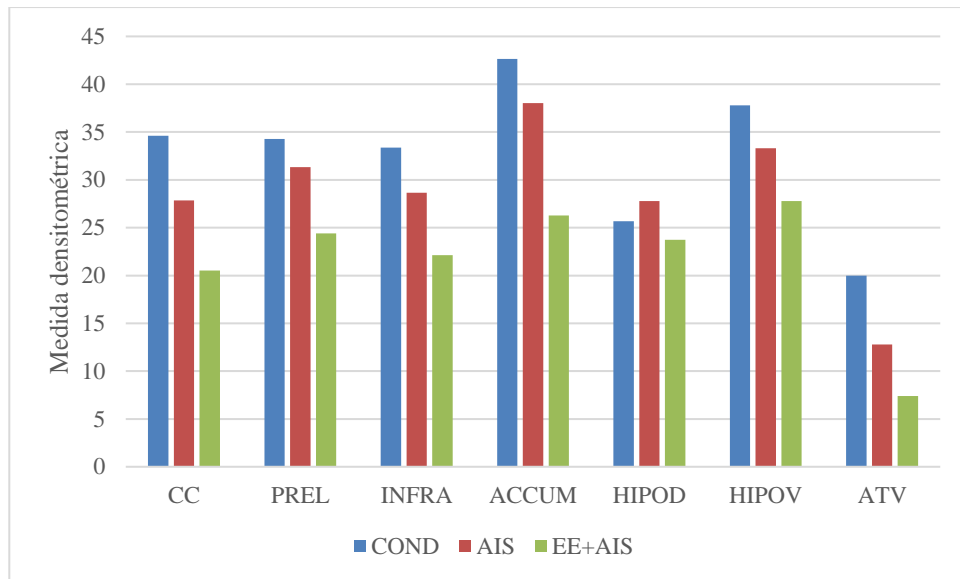
Estas diferencias se observaron entre los grupos AIS y COND en el área cingulada anterior (CC) ( $p = 0,005$ ), el hipocampo ventral (HIPOV) ( $p = 0,041$ ) y el área tegmental ventral (ATV) ( $p = 0,005$ ). En este caso, hubo mayor actividad citocromo c oxidasa en el grupo COND. Es decir, el grupo COND tuvo mayor actividad cerebral en las tres regiones mencionadas ( $\eta^2 = 0,582$ ).

Entre los grupos AIS y EE+AIS también se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,001$ ) en todas regiones, menos en el área tegmental ventral. El grupo AIS mostró una mayor actividad cerebral en dichas regiones.

Entre los grupos EE+AIS y COND existen diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,001$ ) en todas las regiones, excepto en el hipocampo dorsal (HIPOD). El grupo COND mostró una mayor actividad en todas las regiones cerebrales.

A partir de la prueba de Levene se observó igualdad de varianzas en el hipocampo dorsal y el área tegmental ventral.





**Figura 11.** Cuantificación de la actividad de COX

*Nota.* CC: corteza cingulada; PREL: área prelímbica; INFRA: área infralímbica; ACCUM: núcleo accumbens; HIPOD: hipocampo dorsal; HIPOV: hipocampo ventral; ATV: área tegmental ventral.

Fuente: elaboración propia

## Discusión

El objetivo principal de este trabajo fue observar los efectos del enriquecimiento ambiental frente al aislamiento en la actividad cerebral y conductual en un modelo en roedores. De esta manera se pudo valorar la resiliencia de un contexto enriquecido, y por tanto, su efecto protector. También se comprobó si existe menor vulnerabilidad a ciertos trastornos psicológicos, como la depresión o la ansiedad.

En la prueba de consumo de sacarosa, los resultados indican que el aislamiento social reduce el consumo general de la solución azucarada, característico de la anhedonia, siendo un síntoma muy relevante en trastornos depresivos. Esto se explica porque existen diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo conducta (es decir, el grupo control) y el grupo aislamiento.

Las respuestas de ansiedad observadas en el laberinto en cero elevado muestran mayor efecto en el grupo aislamiento en las variables “Tiempo en brazo cerrado” y “Stretched”. Esto se debe a que en la postura *stretched* el roedor estira la cabeza a modo de asomarse para explorar el espacio, valorarlo y retroceder. Es decir, el sujeto rehúsa explorar el brazo abierto y prefiere permanecer en el brazo cerrado como respuesta de ansiedad.

Los resultados de la actividad de citocromo c oxidasa muestran que el aislamiento induce cambios funcionales en el área tegmental ventral, la cual participa en el sistema de reforzamiento; en el hipocampo ventral, que se asocia a conductas de ansiedad y miedo; y la corteza cingulada anterior, la cual interviene en funciones ejecutivas. Esto indica que el aislamiento hace que se reduzca la actividad en el sistema de reforzamiento y que haya menor flexibilidad cognitiva.

Cuando el ambiente enriquecido se presenta previamente al aislamiento social, tiene carácter protector con un efecto muy selectivo, pues solo afecta al hipocampo dorsal al no mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Esta región en particular está implicada en la integración de información contextual. De este modo, el efecto del enriquecimiento contribuye a la integración de la información espacial de forma adecuada en contextos de estrés.

Hoy en día se considera que las ciudades y las zonas urbanas pueden influir en el sentimiento de soledad. El ambiente poco enriquecido y el estilo de vida de las ciudades contribuye a ser un estresor. Algunos de los principales factores que caracterizan este estilo de vida son las condiciones laborales y de vivienda empobrecidas, el sedentarismo y el acceso limitado al ejercicio físico y a las actividades recreativas (Rojas-Carvajal et al., 2022). Debido a esto, existen programas para evitar dicha soledad, al estimular la interacción social con el acceso a zonas verdes y la promoción de actividades al aire libre (Coventry et al., 2019).

La propuesta de hacer uso de espacios más verdes y bosques para aliviar el estrés del día a día en la vida urbana ha sido un continuo desde 1982, con el concepto acuñado en Japón “*Shinrin-Yoku*”, que se traduce como “baños de bosque”. Esta terapia de bosque ha demostrado tener beneficios en el bienestar físico y psicológico (Rajoo et al., 2020). Aquellas personas que viven en áreas con mayor vegetación y biodiversidad tienen menor tendencia a experimentar estrés, ansiedad y síntomas depresivos (Rojas-Carvajal et al., 2022). En adultos se ha visto que los paseos de corta duración (20-30 minutos) en zonas verdes mostraron una reducción de estrés y un incremento en el estado de ánimo, con sensaciones subjetivas de mayor energía (Coventry et al., 2019). Incluso aquellos que viven cerca de parques y bosques mostraron menor tendencia al suicidio, viéndose como un efecto protector (Helbich et al, 2020). Igualmente, un estudio de Liao et al. (2019) demostró que los niños de dos años criados en contextos con ambientes verdes mostraron un desarrollo físico y mental mejorado. En definitiva, la mayor disponibilidad de parques y áreas urbanas verdes durante la infancia y la adultez está asociado a menor declive cognitivo durante la vejez (Cherrie et al, 2018).

La mera contemplación de áreas urbanas verdes puede ejercer efectos positivos en el estado de ánimo, como sugiere la asimetría alfa del lóbulo frontal asociada a emocionalidad positiva. Esta asimetría, entendida como una reducción de la actividad del lóbulo frontal derecho, está asociada con el sistema

de motivación y recompensa en estímulos apetitivos percibidos. Dichos resultados se vieron en electroencefalogramas obtenidos cuando se expusieron a estos espacios (Olszewska-Guizzo et al., 2020).

Según Rojas-Carvajal et al. (2022), los elementos que forman un ambiente enriquecido para las personas incluyen el acceso a espacios verdes; ejercicio físico regular y actividades recreativas al aire libre; interacciones sociales significativas y positivas; y mínima exposición a contaminantes (luz artificial, ruido y partículas en suspensión).

Los programas de enriquecimiento ambiental en personas han sido implementados para proporcionar un desarrollo óptimo y para prevenir o paliar diferentes trastornos al incrementar la interacción social, la actividad física y la estimulación sensoriomotora (Queen et al., 2020). Estos programas incluyen una combinación de contacto social, estimulación multisensorial, juegos, escalada, clases de gimnasia, subir y bajar escaleras, música y arte (Rojas-Carvajal et al., 2022). Dichas intervenciones han sido incorporadas con éxito como un tratamiento coadyuvante para la conducta antisocial, esquizofrenia, el espectro autista y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Ball et al., 2019).

Tanto es así que la Organización de las Naciones Unidas (ONU, 2023) y el Gobierno de España (2021), en sus Objetivos para el Desarrollo Sostenible (ODS), incluyen el Objetivo 11: Ciudades y Comunidades Sostenibles. Dicha propuesta guarda relación con la discusión de este trabajo, pues según el Ministerio de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030, se persigue “el desarrollo de zonas urbanas y rurales inclusivas y resilientes”. Para ello se tiene como meta el acceso a zonas verdes y espacios públicos seguros, entre muchas otras.

### **Conclusión**

Con el presente trabajo se puede concluir que (1) existe un efecto selectivo del enriquecimiento ambiental en el hipocampo dorsal frente al aislamiento, y (2) esto supondría una mayor protección frente a los efectos del aislamiento social. El hipocampo dorsal es una región relacionada con la información espacial y contextual, y el efecto positivo del enriquecimiento ambiental sobre el hipocampo podría mantener su funcionamiento normal durante un mayor tiempo induciendo una mayor resiliencia al estrés.

## Referencias

- Allen, K. A., Kern, M. L., Rozek, C. S., McInerney, D. M., y Slavich, G. M. (2021). Belonging: A review of conceptual issues, and integrative framework, and directions for future research. *Australian Journal of Psychology*, 73(1), 87-102. <https://doi.org/10.1080/00049530.2021.1883409>
- Arakawa, H. (2018). Ethological approach to social isolation effects in behavioral studies of laboratory rodents. *Behavioral Brain Research*, 341, 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.022>
- Atrooz, F., Alkadhi, K. A., y Salim, S. (2021). Understanding stress: Insights from rodent models. *Current Research in Neurobiology*, 2, 100013. <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2021.100013>
- Ball, N. J., Mercado III, E., y Orduña, I. (2019). Enriched environments as a potential treatment for developmental disorders: A critical assessment. *Frontiers in Psychology*, 10, 466. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00466>
- Barrot, M., Wallace, D. L., Bolaños, C. A., Graham, D. L., Perrotti, L. I., Neve, R. L., Chambliss, H., Yin, J. C., y Nestler, E. J. (2005). Regulation of anxiety and initiation of sexual behavior by CREB in the nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(23), 8357-8362. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500587102>
- Begega, A., López, I. C., Izquierdo, M. C., Jove, C. I., Moreno-Fernández, R. D., y López, M. (2023). Reorganization of brain networks and 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>
- Begega, A., Jove, C. I., López, M., y Moreno, R. D. (2023). Impact of environmental enrichment on the GABAergic neurons and glucocorticoid receptors in the hippocampus and nucleus accumbens of Wistar rats: Pro-resilient effects. *Brain Research Bulletin*, 200, 110699. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110699>

- Belleau, E. L., Treadway, M. T., y Pizzagalli, D. A. (2019). The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology. *Biological Psychiatry*, 85(6), 443-453. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.031>
- Cherrie, M. P. C., Shortt, N. K., Mitchell, R. J., Taylor, A. M., Redmond, P., Thompson, C. W., Starr, J. M., Deary, I. J., y Pearce, J. R. (2018). Green space cognitive ageing: A retrospective life course analysis in the Lothian Birth Cohort 1936. *Social Science & Medicine*, 196, 56-65. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.10.038>
- Coventry, P. A., Neale, C., Dyke, A., Pateman, R., y Cinderby, S. (2019). The mental health benefits of purposeful activities in public green spaces in urban and semi-urban neighbourhoods: A mixed-methods pilot and proof of concept study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(5), 2712. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152712>
- Geiker, N. R. W., Astrup, A., Hjorth, M. F. Sjödin, A., Pijls, L., y Markus, C. R. (2018). Does stress influence sleep patterns, food intake, weight gain, abdominal obesity and weight loss interventions and vice versa?. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(1), 81-97. <https://doi.org/10.1111/obr.12603>
- Gobierno de España (15 julio de 2021). Ministerio de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030. *Directrices generales de la estrategia de desarrollo sostenible 2030*. <https://www.agenda2030.gob.es/agenda2030/documento/desarrollo-sostenible.htm>
- Griffin, S. C., Williams, A. B., Ravyts, S. G., Mladen, S. N., y Rybarczyk, B. D. (2020). Loneliness and sleep: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychology Open*, 7(1). <https://doi.org/10.1177%2F2055102920913235>
- Güven, E. B., Pranic, N. M., y Unal, G. (2022). The differential effects of brief environmental enrichment following social isolation in rats. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 22(4), 818-832. <https://doi.org/10.3758/s13415-022-00989-y>

- Helbich, M., O'Connor, R. C., Nieuwenhuijsen, M., y Hagedoorn, P. (2020). Greenery exposure and suicide mortality later in life: A longitudinal register-based case-control study. *Environmental International*, 143, 105982. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105982>
- Hermes, G., Li, N., Duman, C., y Duman, R. (2011). Post-weaning chronic social isolation produces profound behavioral dysregulation with decreases in prefrontal cortex synaptic-associated protein expression in female ats. *Physiology & behaviour*, 104(2), 354-359. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.12.019>
- Heu, L. C., van Zomeren, M., y Hansen, N. (2019). Lonely alone or lonely together? A cultural-psychological examination of individualism–collectivism and loneliness in five European countries. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 45(5), 780-793. <https://doi.org/10.1177/0146167218796793>
- Hodgson, S., Watts, I., Fraser, S., Roderick, P., y Dambha-Miller, H. (2020). Loneliness, social isolation, cardiovascular disease and mortality: a synthesis of the literature and conceptual framework. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 113(5), 185-192. <https://doi.org/10.1177/0141076820918236>
- Hong, J. H., Nakamura, J. S., Sahakari, S. S., Chopik, W. J., Shiba, K., VanderWeele, T. J., y Kim, E. S. (2024). The silent epidemic of loneliness: identifying the antecedents of loneliness using a lagged exposure-wide approach. *Psychological Medicine*, 1-14. <https://doi.org/10.1017/s0033291723002581>
- Lambert, K., Hunter, R. G., Bartlett, A. A., Lapp, H. E., y Kent, M. (2020). In search of optimal resilience ratios: differential influences of neurobehavioral factors contributing to stress-resilience spectra. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 56, 100802. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100802>
- Lara, E., Martín-María, N., De la Torre-Luque, A., Koyanagi, A., Vancampfort, D., Izquierdo, A., y Miret, M. (2019). Does loneliness contribute to mild cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Ageing Research Reviews*, 52, 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.03.002>

- Liao, J., Zhang, B., Xia, W., Cao, Z., Zhang, Y., Liang, S., Hu, K. E., Xu, S., y Li, Y. (2019). Residential exposure to green space and early childhood neurodevelopment. *Environmental International*, 128, 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.070>
- Lim, M. H., Eres, R., y Vasan, S. (2020). Understanding loneliness in the twenty-first century: an update on correlates, risk factors, and potential solutions. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 55(7), 793-810. <https://doi.org/10.1007/s00127-020-01889-7>
- Luo, M. (2023). Social isolation, loneliness, and depressive symptoms: A twelve-year population study of temporal dynamics. *The Journals of Gerontology: Series B*, 78(2), 280-290. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbac174>
- Martínez-Selva, J. M. (2020). *Psicología de la Soledad*. Universidad de Murcia.
- McClelland, H., Evans, J. J., Nowland, R., Ferguson, E., y O'Connor, R. C. (2020). Loneliness as a predictor of suicidal ideation and behaviour: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of Affective Disorders*, 274, 880-896. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.004>
- Naciones Unidas (13 de septiembre de 2023). *Objetivo 11: Lograr que las ciudades sean más inclusivas, seguras, resilientes y sostenibles*. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/cities/>
- Okruszek, Ł., Aniszewska-Stańczuk, A., Piejka, A., Wiśniewska, M., & Żurek, K. (2020). Safe but lonely? Loneliness, anxiety, and depression symptoms and COVID-19. *Frontiers in Psychology*, 11, 579181. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.579181>
- Olszewska-Guizzo, A., Sia, A., Fogel, A., y Ho, R. (2020). Can exposure to certain urban green spaces trigger frontal alpha asymmetry in the brain? – Preliminary findings from a passive task EEG study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2), 394. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020394>
- Organización Mundial de la Salud. (15 de noviembre de 2024). *Comisión de Conexión Social de la OMS*. <https://www.who.int/groups/commission-on-social->





- Wallace, D. L., Han, M. H., Graham, D. L., Green, T. A., Vialou V., Iñiguez, S. D., Cao, J. L., Kirk, A., Chakravarty, S., Kumar, A., Krishnan, V., Neve, R. L. Cooper, D. C., Bolaños, C. A., Barrot, M., McClung, C. A., y Nestler, E. J. (2009). CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits. *Nature neuroscience*, 12(2), 200-209. <https://doi.org/10.1038/nn.2257>
- Wang, J., Mann, F., Lloyd-Evans, B., Ma, R., y Johnson, S. (2018). Associations between loneliness and perceived social support and outcomes of mental health problems: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 18(1), 156. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1736-5>
- Yuan, Y., Jiang, S., Yan, S., Chen, L., Zhang, M., Zhang, J., Luo, L., Jeong, J., Lv, Y., y Jiang, K. (2022). The relationship between depression and social avoidance of college students: A moderated mediation model. *Journal of Affective Disorders*, 300, 249-254. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.119>

## ANEXOS

**Tabla 1**

*Resultados de consumo de la solución de sacarosa. Media y desviación estándar*

	Fase de estudio				
	PRE			POST	
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2
COND	4,69 ( $\pm$ 0,65)	4,59 ( $\pm$ 1,61)	6,88 ( $\pm$ 2,17)	8,16 ( $\pm$ 1,49)	9,68 ( $\pm$ 2,67)
AIS	6,40 ( $\pm$ 0,97)	8,44 ( $\pm$ 2,10)	7,94 ( $\pm$ 2,08)	8,60 ( $\pm$ 2,33)	9,54 ( $\pm$ 1,38)
EE+AIS	7,14 ( $\pm$ 2,30)	9,58 ( $\pm$ 2)	9,55 ( $\pm$ 2,64)	12,46 ( $\pm$ 3,17)	14,34 ( $\pm$ 2,38)

**Tabla 2**

*Resultados de lameteos de la solución de sacarosa. Media y desviación estándar*

	Fase de estudio				
	PRE			POST	
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2
COND	336,22 ( $\pm$ 220,82)	327,67 ( $\pm$ 230,41)	707,33 ( $\pm$ 530,07)	1244,11 ( $\pm$ 384,27)	1517,22 ( $\pm$ 600,08)
AIS	971,57 ( $\pm$ 225,74)	1050 ( $\pm$ 561,09)	1137 ( $\pm$ 269,97)	1113 ( $\pm$ 304,06)	1245,29 ( $\pm$ 283,27)
EE+AIS	1437,38 ( $\pm$ 593,06)	1861,25 ( $\pm$ 433,81)	1809,25 ( $\pm$ 444,99)	1783,89 ( $\pm$ 321,85)	2084,44 ( $\pm$ 586,86)

**Tabla 3***Resultados de cluster de la solución de sacarosa. Media y desviación estándar*

	<b>Fase de estudio</b>				
	<b>PRE</b>			<b>POST</b>	
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2
COND	9,73 ( $\pm$ 5,09)	18,48 ( $\pm$ 5,87)	25,14 ( $\pm$ 8,04)	22,30 ( $\pm$ 4,87)	27,80 ( $\pm$ 8, 35)
AIS	20,44 ( $\pm$ 6,85)	23,36 ( $\pm$ 13,16)	28,65 ( $\pm$ 8,96)	18,68 ( $\pm$ 7,94)	27,34 ( $\pm$ 10,76)
EE+AIS	43,45 ( $\pm$ 14,38)	44,82 ( $\pm$ 9,47)	39,16 ( $\pm$ 11,32)	32,70 ( $\pm$ 11,85)	35,14 ( $\pm$ 16,80)

**Tabla 4***Resultados de respuestas de anhedonia. Pruebas ANOVA en fase Pre*

	<b>Valor de F</b>	<b>gl1</b>	<b>gl2</b>	<b>Significación</b>	<b>Eta parcial al cuadrado</b>
Consumo	11,28	2	21	<0,001	0,52
Lameteos	39,18	2	21	<0,001	0,79
Cluster	25,12	2	21	<0,001	0,71

**Tabla 5***Resultados de respuestas de anhedonia. Pruebas ANOVA en fase Post*

	<b>Valor de F</b>	<b>gl1</b>	<b>gl2</b>	<b>Significación</b>	<b>Eta parcial al cuadrado</b>
Consumo	14,14	2	22	<0,001	0,56
Lameteos	9,06	2	22	0,001	0,45
Cluster	3,62	2	22	0,044	0,25

**Tabla 6***Resultados laberinto en cero elevado. Estadísticos descriptivos: media y desviación estándar*

	<b>COND</b>	<b>AIS</b>	<b>EE+AIS</b>
Tiempo brazo cerrado	57,78 ( $\pm 6,62$ )	289,11** ( $\pm 6,98$ )	208,40 $\blacktriangle$ ( $\pm 6,62$ )
Latencia brazo abierto	9,75 ( $\pm 3,07$ )	1,51 ( $\pm 3,24$ )	1,26 ( $\pm 3,07$ )
Postura contraída	49,80 ( $\pm 9,64$ )	0,24** ( $\pm 10,16$ )	15,45 $\blacktriangle$ ( $\pm 9,64$ )
Postura normal	230,04 ( $\pm 12,73$ )	12,29** ( $\pm 13,42$ )	112,44 $\blacktriangle$ ( $\pm 12,73$ )
Stretched	20,20 ( $\pm 9,93$ )	286,44** ( $\pm 10,46$ )	160,49 $\blacktriangle$ ( $\pm 9,93$ )

Nota. \*\*Variables que muestran diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ) entre el grupo AIS y el resto de grupos.

$\blacktriangle$  Variables que muestran diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ) entre el grupo EE+AIS y el resto de grupos.

**Tabla 7***Resultados del laberinto en cero elevado. Pruebas de efectos inter-sujetos*

	<b>Valor de F</b>	<b>gl1</b>	<b>gl2</b>	<b>Significación</b>	<b>Eta parcial al cuadrado</b>
Tiempo brazo cerrado	302,09	2	26	<0,001	0,96
Latencia brazo abierto	2,44	2	26	0,107	0,16
Postura contraída	6,68	2	26	0,005	0,34
Postura normal	69,70	2	26	<0,001	0,84
Stretched	171,05	2	26	<0,001	0,93

**Tabla 8***Resultados de COX. Estadísticos descriptivos: media y desviación estándar*

	Regiones cerebrales						
	CC	PREL	INFRA	ACCUM	HIPOD	HIPOV	ATV
COND	34,62 (±4,79)	34,26 (±6,17)	33,38 (±5,63)	42,66 (±6,87)	25,68 (±3,80)	37,79 (±4,83)	19,97 (±4,76)
AIS	27,85** (±3,11)	31,34** (±2,67)	28,64** (±3,03)	38,02** (±4,91)	27,78** (±2,20)	33,29** (±1,14)	12,80* (±4,04)
EE+AIS	20,17# (±2,12)	24,39# (±1,86)	22,12# (±1,88)	26,28# (±3,95)	23,73 (±1,33)	27,78# (±5,10)	7,39# (±2,34)

*Nota.* \* Regiones que muestran diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,005$ ) entre el grupo AIS y el resto de grupos.

\*\* Regiones que muestran diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ) entre el grupo AIS y el resto de grupos.

# Regiones que muestran diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,005$ ) entre el grupo EE+AIS y el grupo conducta

**Tabla 9***Resultados de COX. Pruebas de efectos inter-sujetos*

	Valor de F	gl1	gl2	Significación	Eta parcial al cuadrado
CC	34,01	2	25	<0,001	0,73
PREL	12,97	2	25	<0,001	0,51
INFRA	17,91	2	25	<0,001	0,59
ACCUM	20,58	2	25	<0,001	0,62
HIPOD	4,95	2	25	0,015	0,28
HIPOV	21,83	2	25	<0,001	0,64
ATV	23,11	2	25	<0,001	0,65

*Nota.* CC: corteza cingulada; PREL: área prelímbica; INFRA: área infralímbica; ACCUM; núcleo accumbens; HIPOD: hipocampo dorsal; HIPOV: hipocampo ventral; ATV: área tegmental ventral.