

XIV Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXIX Jornadas de Investigación. XVIII Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. IV Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. IV Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2022.

Un estilo de vida estimulante como objetivo terapéutico ante la Enfermedad de Alzheimer, desde una mirada traslacional.

Colavitta, María Florencia.

Cita:

Colavitta, María Florencia (2022). *Un estilo de vida estimulante como objetivo terapéutico ante la Enfermedad de Alzheimer, desde una mirada traslacional. XIV Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXIX Jornadas de Investigación. XVIII Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. IV Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. IV Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-084/311>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/eoq6/6UH>

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

UN ESTILO DE VIDA ESTIMULANTE COMO OBJETIVO TERAPÉUTICO ANTE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, DESDE UNA MIRADA TRASLACIONAL

Colavitta, María Florencia

Pontificia Universidad Católica Argentina. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente en la población de adultos mayores a nivel mundial, y se cree que el estilo de vida puede condicionar en gran parte el curso del cuadro. Ante la escasa eficacia de las terapias farmacológicas para tratar la EA, surge la necesidad de investigar estrategias no farmacológicas, así como los mecanismos mediante los cuales ejercen sus beneficios. Sin embargo, limitaciones éticas y metodológicas restringen la posibilidad de su estudio en seres humanos. Los modelos animales son una herramienta útil para discernir los mecanismos neurobiológicos que subyacen a los efectos positivos de diversos tipos de estimulación propios de un estilo de vida saludable en la EA. No obstante, es difícil concebir un modelo animal que remede las complejas variables del estilo de vida humano. Ante este panorama, tanto los estudios de laboratorio como los ensayos clínicos se vuelven esenciales para el mejor entendimiento y tratamiento de la EA, y es necesaria una propuesta interdisciplinaria y traslacional que permita descifrar cómo distintos factores del estilo de vida ejercen poder terapéutico sobre la enfermedad.

Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer - Estilo de vida - Enriquecimiento ambiental - Modelos animales

ABSTRACT

A STIMULATING LIFESTYLE AS A THERAPEUTIC TARGET AGAINST ALZHEIMER DISEASE FROM A TRANSLATIONAL PERSPECTIVE

Alzheimer disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder in the elderly population worldwide, and it is believed that lifestyle can largely determine its course and progression. Given the low efficacy of pharmacological therapies to treat the disease, there is a need to investigate non-pharmacological strategies and the biological mechanisms by which they exert their benefits. However, ethical and methodological limitations restrict the possibility of its study in humans. Animals thus constitute a useful tool for the search for neurobiological mechanisms that underlie the positive effects of various types of stimulation present in a healthy lifestyle on AD. Nevertheless, it is difficult to design an animal model study that mimics the complex variables of human lifestyle. Given this scenario, both

laboratory studies and clinical trials become essential for a better understanding of AD, and an interdisciplinary and translational approach is necessary to decipher the processes by which lifestyle factors exert their therapeutic power.

Keywords

Alzheimer disease - Lifestyle - Environmental enrichment - Animal models

Contenido del Trabajo

La Enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia son actualmente consideradas una prioridad de salud pública a nivel mundial (Rosenberg et al., 2020). La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que 50 millones de personas mayores de 60 años viven con demencia, cifra que aumentará aproximadamente a 152 millones para 2050 (OMS, 2020). Se estima que la mayor parte de los casos serán tipo EA, ya que esta es la causa más común de demencia (Alzheimer's Association, 2022). Actualmente, el diagnóstico definitivo sólo puede lograrse de manera post-mortem mediante autopsia cerebral, por lo cual el diagnóstico es principalmente clínico, consistiendo en la examinación del funcionamiento cognitivo y el estado mental del paciente (Khan et al., 2020). El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, por sus siglas en inglés) la considera un trastorno neurocognitivo de inicio insidioso y de progresión gradual donde al menos uno de los dominios cognitivos -atención, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades perceptuales motoras, y/o reconocimiento social- debe demostrarse objetivamente alterado mediante un examen neuropsicológico para su diagnóstico, tras excluir otros cuadros que pudieran ser causales del deterioro (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).

Se han propuesto diversos mecanismos etiopatogénicos en la EA, como la acumulación de placas de beta-amiloide, la degeneración neurofibrilar, la disfunción sináptica y el consecuente desbalance en la neurotransmisión, la neuroinflamación, la disrupción en la microbiota intestinal, el estrés oxidativo, y mutaciones genéticas (Khan et al., 2020). Debido a su etiología multifactorial, los tratamientos farmacológicos actuales no son lo suficientemente eficaces. Es por ello que, más que la monoterapia, se sugiere el abordaje con tratamientos con diversos tipos de fármacos, así como con otras medidas no farmacológicas adicionales (Cummings et

al., 2019). Actualmente, los fármacos más ampliamente utilizados en la práctica clínica para el deterioro cognitivo en la EA en estadios leves o moderados son los inhibidores de acetilcolinesterasa (O'Brien et al., 2017). También se han estudiado los efectos de otras drogas no específicas para el tratamiento del deterioro cognitivo, como estatinas (Wolozin, 2012), vitamina E (Farina et al., 2017), insulina intranasal (Craft et al., 2020), y suplementos nutricionales, como el *Gingko biloba* (Kandiah et al., 2019), que no son recomendadas por su todavía escasa evidencia científica de seguridad y efectividad (O'Brien et al., 2017). La falla de los abordajes farmacológicos actuales en relación a la cura, retraso o mejoramiento sustancial del cuadro clínico (Han et al., 2019), si bien existen reportes de resultados positivos moderados (Xu et al., 2021), ha conducido a un creciente interés en la búsqueda de abordajes no farmacológicos que puedan enlentecer la progresión y disminuir la incidencia de la EA y del deterioro cognitivo en general (Rosenberg et al., 2020). Ante este panorama, han surgido diversas propuestas de intervenciones que atienden a diversos factores del estilo de vida, combinando técnicas de diversas áreas como alimentación, música y ejercicio físico, entre otras. A estos programas se los denomina, por este motivo, multicomponente (Aschiero y Grasso, 2020).

A pesar de los estudios sobre las intervenciones multicomponente, es imposible estudiar los efectos de un ambiente estimulante de manera controlada en seres humanos, ni tampoco sus efectos a nivel neurobiológico. Si bien estudios han reportado que este tipo de intervenciones no farmacológicas han sido beneficiosas sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes con EA (Shigihara et al., 2020), la experimentación del efecto del ambiente sobre los cambios a nivel cerebral en seres humanos constituye una limitación ética y metodológica. En este sentido, los modelos animales son útiles para la investigación del efecto de variables experimentales específicas en un ambiente controlado sobre medidas conductuales y neurobiológicas (Kempermann, 2019). Un abordaje experimental en animales que permite estudiar los efectos de la exposición a un ambiente estimulante versus empobrecido/estándar (es decir, no estimulante) es el paradigma de Enriquecimiento Ambiental, el cual analiza el efecto conjunto de un ambiente compuesto por cuatro componentes básicos de estimulación -*físico, cognitivo, sensorial y social*- que simulan aquellos presentes en un estilo de vida saludable (Vásquez et al., 2014). El desafío actual es poder trasladar los conocimientos sobre la EA obtenidos en el laboratorio a la práctica clínica, para efectivamente poder ofrecer resultados concretos a la población (Puzzo y Conti, 2021). Por lo tanto, ambos estudios, tanto experimentales como clínicos, se vuelven necesarios para el esclarecimiento de los factores del estilo de vida que podrían constituir factores protectores frente a la progresión del deterioro cognitivo y la EA.

Los estudios de enriquecimiento ambiental con modelos animales de EA reportan resultados contradictorios, aunque en general, todos concluyen en que una vida enriquecida con estímulos

varios, conlleva beneficios a nivel biológico y conductual (Kempermann, 2019). Numerosa evidencia señala principalmente la neuroplasticidad como el fenómeno subyacente a las mejoras conductuales, y dado que en muchas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la EA, la neuroplasticidad se ve específicamente afectada, los cambios en el estilo de vida que puedan incrementar o estimular los mecanismos neuroplásticos se convierten en una potencial variable terapéutica no farmacológica temprana para retrasar el inicio de los síntomas, o prevenir la progresión del cuadro (Llorens-Martín, 2018).

Cada uno de los tipos de estimulación ejerce un efecto distinto sobre las variables neurobiológicas o conductuales. Sin embargo, cómo afectan cada uno de los factores del estilo de vida sobre los cambios neurobiológicos, cognitivos y conductuales, requiere una mayor investigación (Robison et al., 2020). En primer lugar, la estimulación física en roedores con EA es lograda principalmente mediante la colocación de un elemento que promueva el movimiento físico voluntario, como una rueda de ejercicio, dentro de la jaula (Vásquez et al., 2014). Los resultados principalmente sugieren una disminución de la neuroinflamación y la neurodegeneración hipotalámica, hipocampal y cortical, así como la normalización del metabolismo de la glucosa (Do et al., 2018; Hüttenrauch et al., 2016; Liu et al., 2020), un aumento de la neurogénesis hipocampal (Gerberding et al., 2019), disminución de la carga de patología amiloide (Thomas et al., 2020) y del estrés oxidativo (García-Mesa et al., 2011), y a nivel conductual, disminución de conductas ansiosas (García-Mesa, 2011), y fundamentalmente, favorecimiento del rendimiento cognitivo, fundamentalmente mnémico (Hüttenrauch et al., 2016). Es interesante señalar que la intensidad del ejercicio físico parece ser determinante para la significatividad de los beneficios cognitivos, los cuales no parecen ser robustos si la actividad física es de baja intensidad (Thomas et al., 2020). El correlato humano de este componente de estimulación es observable en actividades como correr, trekking, natación, danza, yoga, entre otros (Serra et al., 2018). En ensayos clínicos de EA, se ha reportado un aumento de proteínas neurotróficas como el factor de crecimiento derivado del cerebro, o BDNF, por sus siglas en inglés (Gaitán et al., 2021), una leve normalización de los marcadores de neuroinflamación (Jenssen et al., 2019), y mejoras en síntomas neuropsiquiátricos, así como en el rendimiento cognitivo (Sobol et al., 2018) y en la autonomía funcional (Vidoni et al., 2019). En términos generales, la actividad física es altamente recomendada como estrategia potencial en la prevención de la demencia (Hüttenrauch et al., 2016). No obstante, los beneficios parecen depender del subtipo de demencia, y los resultados con respecto a la EA parecen ser contradictorios, sugiriendo que tal vez la actividad física estaría impactando indirectamente sobre la EA tras mejorar algunos factores de riesgo, como los vasculares. Esto dificulta el discernimiento sobre si el ejercicio físico en sí resulta protector sobre la EA o sobre una demencia de origen vascular (Hansson et al., 2019; Pedrinolla et al., 2020).

En cuanto al componente cognitivo, en estudios con modelos animales se estimula generalmente mediante la exposición de los roedores a objetos periódicamente renovados que promueven el aprendizaje y la memoria, así como también a tests cognitivos (Chen et al., 2018). Los resultados de la estimulación cognitiva en animales muestran un aumento en el rendimiento mnémico (Yeung et al., 2015), mayores marcadores de plasticidad sináptica, y una reducción de la patología amiloide (Generu et al., 2013). El correlato de la estimulación cognitiva en el estilo de vida humano es la realización de actividades como la lectura, la escritura y la participación en actividades de interés novedosas, entre otros (Serra et al., 2018). Asimismo, actualmente existen estrategias que insertan las nuevas tecnologías como opción terapéutica: resulta novedoso un abordaje que utilizó un tipo de estimulación cognitiva computarizada mediante realidad virtual en una muestra con EA, demostrando un mejoramiento del rendimiento cognitivo global en pacientes con demencia, aunque los resultados no son contundentes (Oliveira et al., 2021). Los ensayos clínicos que investigan el efecto de la estimulación cognitiva en adultos mayores en general, y en EA en particular, se sustentan esencialmente en el concepto de reserva cognitiva, el cual refiere a la capacidad cerebral de tolerar un mayor nivel de patología y del deterioro funcional, debido el capital acumulado a lo largo de la vida a través de actividades cognitivamente estimulantes, propias de un estilo de vida saludable y enriquecido. Esto quiere decir que, a mayor reserva cognitiva, acumulada mediante este tipo de actividades a lo largo de la vida, mayor compensación de la patología, demorando su manifestación clínica (Stern et al., 2020). De esta manera, la promoción y protección de la reserva cognitiva resulta un prometedor abordaje terapéutico (Vásquez et al., 2014).

En el paradigma de enriquecimiento ambiental, la estimulación social se logra mediante la exposición de los animales a varios compañeros de jaula (Vásquez et al., 2014). Sin embargo, esta variable no ha sido suficientemente estudiada aislada de este paradigma. No obstante, un estudio reveló que, aunque cada componente del enriquecimiento ambiental por separado puede impactar sobre los cambios neuropatológicos y cognitivos, la combinación de la estimulación social y física es la más efectiva para producir estos efectos beneficiosos (Robison et al., 2020). El correlato de la estimulación social en el estilo de vida humano puede ser la participación en hobbies, juegos y actividades donde participen otros individuos (Serra et al., 2018). Los ensayos clínicos que han considerado específicamente el efecto de las intervenciones y estimulaciones sociales, han concluido en que una mayor actividad social se ve relacionada con la prevención del declive cognitivo y el retraso del inicio de los síntomas, mientras que la soledad se ve asociada con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad (Hsiao et al., 2018). Debe considerarse que, a medida que la EA progresa, las personas que la padecen tienden a retraerse cada vez más socialmente, y la disminución de la red social está asociada con una mayor pro-

bilidad de experimentar un cuadro más grave, conduciendo a un círculo vicioso que empeora la progresión del trastorno. Es por ello que, por ser considerado un factor protector, se remarca la necesidad de mantener los vínculos y actividades sociales en la EA, si bien aún se desconocen los mecanismos biológicos que sostienen su efectividad terapéutica (Dyer et al., 2020).

Por último, la estimulación sensorial, en modelos animales, es lograda mediante objetos con diferentes texturas y olores (Chen et al., 2018). No se han encontrado estudios que analicen exclusivamente la estimulación sensorial aislada: todas se enmarcan dentro del modelo de enriquecimiento ambiental. Sin embargo, en ensayos clínicos sí se ha estudiado el impacto de la estimulación sensorial sobre la EA a partir de varios factores tales como la música, demostrando su potencial valor terapéutico para el rendimiento cognitivo, los síntomas neuropsiquiátricos y la calidad de vida (Lyu et al., 2018). Incluso existe un espacio de estimulación multisensorial denominado Snoezelen, que consiste en un entorno interactivo diseñado para activar distintos sistemas sensoriales: táctiles, vibratorios, visuales, auditivos, gustativos, olfativos y vestibulares. Un estudio ha demostrado que la exposición a este tipo de salas ha demostrado efectos positivos sobre la ansiedad, depresión y agitación en personas con demencia, con diferencias significativas respecto de otras personas con demencia expuestas a sesiones de reminiscencia (Solé et al., 2019). Además de sus beneficios sobre el ajuste emocional, también se ha demostrado la efectividad de los programas de estimulación multisensorial sobre el funcionamiento cognitivo, asociándose con mejoras en la atención y la memoria, así como para retrasar el inicio del deterioro cognitivo y la evolución a demencia (Jaramillo et al., 2021).

Si bien son escasas las investigaciones que analizan por separado el impacto de los factores de un ambiente estimulante en animales, estas reconocen que el efecto aislado de las variables analizadas no es significativo si no se ve comprendido en un ambiente estimulante en su conjunto (Robison et al., 2020), sugiriendo que un ambiente globalmente enriquecido es necesario para ejercer un efecto significativo sobre la progresión de la enfermedad. No obstante, aunque se haya reportado que un estilo de vida saludable puede prolongar el bienestar y contrarrestar los efectos patológicos de la EA tanto en animales como en humanos, resultan todavía en gran parte desconocidas a los investigadores las bases biológicas subyacentes a estos efectos (Kempermann, 2019). Los estudios con animales que exploran el enriquecimiento ambiental (es decir, el efecto conjunto de estos factores), reportan su impacto significativo sobre diversas variables, como el aumento de factores neurotróficos (Stozicka et al., 2020), cambios en la carga amiloide, prevención de tauopatía (Griñán-Ferré et al., 2018) y disminución en los niveles de acetilcolinesterasa (Zhang et al., 2018). En la Tabla 1 se muestran los principales resultados a nivel biológico y conductual de algunas investigaciones recientes realizadas en modelos murinos de EA tras la exposición al enriquecimiento ambiental.

Tabla 1. Principales resultados de investigaciones recientes sobre enriquecimiento ambiental en modelos animales de EA.

Titulo	Resultados biológicos	Resultados conductuales	Referencia
<i>Enriched Environment Significantly Reduced Senile Plaques in a Transgenic Mice Model of Alzheimer's Disease.</i>	Reducción de la densidad de placas seniles en hipocampo, pero sin modificación de la densidad de los oligómeros de beta-amiloide.	Mejoramiento en la memoria espacial.	(Balthazar et al., 2018).
<i>Limited Effects of Prolonged Environmental Enrichment on the Pathology of 5XFAD Mice.</i>	En enriquecimiento ambiental no es suficiente para detener la progresión de la patología de la EA de inicio temprano/familiar.	No reduce los niveles de ansiedad ni el rendimiento en la memoria de trabajo. Sin embargo, los ratones muestran una mejor supervivencia respecto de aquellos expuestos a ambientes estándar.	(Hüttenrauch et al., 2016).
<i>Early Enriched Environment Exposure Protects Spatial Memory and Accelerates Amyloid Plaque Formation in APPSwe/PS1L166P Mice</i>	Mayor número de placas amiloides en hipocampo y corteza entorrinal de roedores expuestos a ambientes enriquecidos respecto de aquellos expuestos a ambientes estándar, pero estas diferencias estuvieron sólo presentes hasta los 6 meses de edad.	El déficit en la memoria y el aprendizaje espacial generado por la patología tipo EA es revertido tras la exposición temprana al ambiente enriquecido.	(Montarolo et al., 2013).
<i>Modulating adult neurogenesis affects synaptic plasticity and cognitive functions in mouse models of Alzheimer's Disease.</i>	Las placas amiloides tendieron a aumentar en aquellos expuestos al enriquecimiento ambiental. No se hallaron diferencias respecto del grupo control en las medidas de plasticidad sináptica, aunque sí se halló un aumento de la neurogénesis.	Reducción de conductas ansiosas, y mejoramiento de memoria espacial.	(Zhang et al., 2021).
<i>Mid-life environmental enrichment increases synaptic density in CA1 in a mouse model of Aβ-associated pathology and positively influences synaptic and cognitive health in healthy ageing.</i>	Sin modificaciones en las placas amiloides en la corteza ni el hipocampo. Sin embargo, se halló un incremento en marcadores de plasticidad sináptica en el área CA1, así como un aumento en los niveles de BDNF, en aquellos expuestos al enriquecimiento ambiental.	Mejoramiento significativo de la memoria.	(Stuart et al., 2017).
<i>Environmental enrichment improves cognitive deficits, AD hallmarks and epigenetic alterations presented in 5xFAD mouse model.</i>	Reducción en el estrés oxidativo y marcadores de neuroinflamación.	Restauración de la actividad locomotora, reducción de las conductas ansiosas y de los déficits en la memoria a corto y largo plazo.	(Griñán-Ferré et al., 2018).

Sin embargo, existen contradicciones en los resultados reportados a nivel biológico, que pueden deberse a la variabilidad de los diseños metodológicos. Menos contradictorios resultan los resultados de los tests conductuales, que en su mayoría sugieren fundamentalmente un beneficio sobre la memoria y el aprendizaje (Griñán-Ferré et al., 2018). Se sugiere que los cambios cognitivos observados responderían principalmente a una alteración en los mecanismos neuroplásticos que sostienen estos dominios (Mora, 2013; Kempermann, 2019). Conocer estos procesos sería crucial para poder ofrecer opciones terapéuticas tempranas que apunten directamente al mejoramiento de la neuroplasticidad en adultos mayores que se encuentren en riesgo de desarrollar -o ya estén desarrollado- esta enfermedad neurodegenerativa (Griñán-Ferré et al., 2018).

En conclusión, a diferencia de los modelos animales, las intervenciones sobre el estilo de vida en seres humanos se han enfocado en el estudio de factores individuales, más que su conjun-

to, y los resultados aún son escasos. Por otro lado, los estudios con modelos animales reportan resultados positivos, aunque no exentos de contradicciones. Por eso, resulta necesario centrar esfuerzos en el traslado de los conocimientos obtenidos en el laboratorio a la práctica clínica. Asimismo, se necesitan intervenciones que consideren tanto los factores de riesgo como los protectores en simultáneo, dada la compleja y multifactorial naturaleza de la EA. Además, un estilo de vida estimulante requiere complementarse con la prevención de aquellos factores como el sedentarismo, las enfermedades comórbidas, el estrés, entre otros, que también hacen al estilo de vida, volviéndose esencial su atención en etapas premórbidas. Sólo así podría llegarse a una prevención efectiva (Kivipelto et al., 2018). El peor riesgo de este esfuerzo sería la promoción de un envejecimiento saludable y, afortunadamente, el retraso o la prevención de la demencia (Mora, 2013).

BIBLIOGRAFÍA

- Alzheimer's Association (2022) *¿Qué es el Alzheimer?* <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/que-es-la-enfermedad-de-alzheimer>.
- Aschiero, MB. y Grasso, L. (2020) *Estimulación cognitiva en adultos mayores con deterioro cognitivo leve: Un estudio bibliométrico*. XII Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXVII Jornadas de Investigación. XVI Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. II Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. II Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.
- Asociación Americana de Psiquiatría (2013) *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ta Ed.)*. Editorial Médica Panamericana.
- Balthazar, J., Mendes Schöwe, N., Cabett Cipolli, G., Sousa Buck, H. and Araujo Viel, T. (2018) Enriched Environment Significantly Reduced Senile Plaques in a Transgenic Mice Model of Alzheimer's Disease, Improving Memory. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(288), 1-10.
- Craft, S., Raman, R., Chow, T.W., Rafii, M.S., Sun, C.K., Rissman, R.A., Donohue, M.C., Brewer, J.B., Jenkins, C., Harless, K., Gessert, D. y Aisen, PS. (2020) Safety, efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 77(9), 1099-1109.
- Chen, X., Hu, J. y Sun, Y. (2018) The beneficial effect of enriched environment on pathogenesis of Alzheimer's disease. *Yangtze Medicine*, 2, 225-243.
- Cummings, J.L., Tong, G. y Ballard, C. (2019) Treatment combinations for Alzheimer's Disease: Current and future pharmacotherapy options. *Journal of Alzheimer's Disease*, 67(3), 779-794.
- Do, K., Laing, B., Landry, T., Bunner, W., Mersaud, N., Matsubara, T., Li, P., Lu, Q. y Huang, H. (2018) The effects of exercise on hypothalamic neurodegeneration of Alzheimer's disease mouse model. *PLoS One*, 13(1), 1-17.
- Dyer, A.H., Murphy, C. Lawlor, B., Kennelly, S.P. y For The Nilvad Study Group (2021) Social networks in mild-to-moderate Alzheimer disease: longitudinal relationships with dementia severity, cognitive function, and adverse events. *Aging & Mental Health*, 25(10), 1923-1929.
- Farina, N., Llewellyn, D., Isaac, M.G. y Tabet, N. (2017) Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4). DOI: 10.1002/14651858.CD002854.pub5.
- Gaitán, J.M., Moon, H.Y., Stremlau, M., Dubal, D.B., Cook, D., Okonkwo O. y van Praag, H. (2021) Effect of aerobic exercise training on systemic biomarkers and cognition in late middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *Frontiers in Endocrinology*, 12(660181), 1-18.
- García-Mesa, Y., López-Ramos, J.C., Giménez-Llort, L., Revilla, S., Guerra, R., Guart, A., LaFerla, F., Cristòfol, R., Delgado-García, J.M. y Sanfeliu, C. (2011) Physical exercise protects against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. *Journal of Alzheimer's disease*, 24(3), 421-454.
- Generu, G., Dobarro, M., Ramírez, M. y Gil-Bea, F.J. (2013) Early cognitive stimulation compensates for memory and pathological changes in Tg2576 mice. *Biochemica et Biophysica Acta*, 1832(6), 837-847.
- Gerberding, A.L., Zampar, S., Stazi, M., Liebetanz, D. y Wirths, O. (2019) Physical activity ameliorates impaired hippocampal neurogenesis in the Tg4-42 mouse model of Alzheimer's disease. *ASN Neuro*, 1-9.
- Griñán-Ferré, C., Izquierdo, V., Otero, E., Puigoriol-Illamola, D., Corpas, R., Sanfeliu, C., Ortuño-Sahagún, D. y Pallás, M. (2018) Environmental enrichment improves cognitive deficits, AD hallmarks and epigenetic alterations presented in 5xFAD mouse model. *Frontiers in Cellular Neurosciences*, 12(224), 1-14.
- Han, J.Y., Besser, L.M., Xiong, C., Kukull, W.A. y Morris, J.C. (2019) Cholinesterase Inhibitors May Not Benefit Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease Dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 33(2), 87-94.
- Hansson, O., Svensson, M., Gustavsson, A.M., Andersson, E., Yang, Y., Nägga, K., Hållmarker, U., James, S. y Dieiborg, T. (2019) Midlife physical activity is associated with lower incidence of vascular dementia but not Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(87), 1-15.
- Hsiao, Y-H., Chang, C-H. y Gean, P-W. (2018) Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies. *Journal of Biomedical Science*, 25(1), 1-8.
- Hüttenrauch, M., Brauß, A., Kurdakova, A., Borgers, H., Klinker, F., Liebetanz, D., Salinas-Riester, G., Wiltfang, J., Klafki, H.W. y Wirths, O. (2016) Physical activity delays hippocampal neurodegeneration and rescues memory deficits in an Alzheimer disease mouse model. *Translational Psychiatry*, 6(5), 1-11.
- Hüttenrauch, M., Walter, S., Kaufmann, M., Weggen, S. and Wirths, O. (2016) Limited Effects of Prolonged Environmental Enrichment on the Pathology of 5XFAD Mice. *Springer*. DOI 10.1007/s12035-016-0167-x.
- Jaramillo, A., González-Hernández, A., Bonilla Santos, J. y Leaver, E. (2021) Programa de estimulación sensorial visual y auditivo para personas con deterioro cognitivo leve. *Revista Erasmus Semilleros de Investigación*, 1(2021), 99-105.
- Kandiah, N., Ong, P.A., Yuda, T., Ng, L.L., Mamun, K., Aziz Merchant, R., Chen, C., Dominguez, J., Marasigan, S., Ampil, E., Nguyen, V., Yusoff, S., Chan, Y.F., Yong, F.M., Krairit, O., Suthisang, C., Senanarong, V., Ji, Y., Thukral, R. e Ihl, R. (2019) Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 25(2), 288-298.
- Kempermann, G. (2019) Environmental enrichment, new neurons and the neurobiology of individuality. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(4), 235-245.
- Kivipelto, M., Mangialasche, F. y Ngandu, T. (2018) Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 14, 653-666.
- Khan, S., Barve, K.H. y Kumar, M-S. (2020) Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, 18(11), 1106-1125.

- Liu, Y., Chu, J., Yan, T., Zhang, Y., Chen, Y., Chang, R. y Wong, G. (2020) Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 1-16.
- Llorens-Martín, M. (2018) Exercising new neurons to vanquish Alzheimer Disease. *Brain Plasticity*, 4(1), 111-126.
- Lyu, J., Zhang, J., Mu, H., Li, W., Champ, M., Xiong, Q., Gao, T., Xie, L., Jin, W., Cui, M., Gao, M. y Li, M. (2018) The effects of music therapy on cognition, psychiatric symptoms, and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(4), 1347-1358.
- Montarolo, F., Parolisi, R., Hoxha, E., Boda, E., and Tempia, F. (2013) Early Enriched Environment Exposure Protects Spatial Memory and Accelerates Amyloid Plaque Formation in APPSwe/PS1L166P Mice. *PLoS One*. 8(7), 1-14.
- Mora, F. (2013) Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(1), 45-52.
- O'Brien, J.T., Holmes, C., Jones, M., Jones, R., Livingston, G., McKeith, P., Passmore, P., Ritchie, C., Robison, L., Sampson, E.L., Taylor, J.P., Thomas, A. y Burns, A. (2017) Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 31(2), 147-168.
- Oliveira, J., Gamito, P., Souto, T., Conde, R., Ferreira, M., Corotnean, T., Fernandes, A., Silva, H. y Neto, T. (2021) Virtual reality-based cognitive stimulation on people with mild to moderate dementia due to Alzheimer's disease: A pilot randomized controlled trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5290), 1-13.
- Organización Mundial de la Salud (21 de septiembre de 2020) *Demencia*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Pedrinolla, A., Venturelli, M., Fonte, C., Tamburin, S., Di Baldassarre, A., Naro, F., Varalta, V., Giuriato, G., Ghinassi, B., Muti, E., Smania, N. y Schena, F. (2020) Exercise training improves vascular function in patients with Alzheimer's disease. *European Journal of Applied Psychology*, 120(10), 2233-2245.
- Puzzo, D. y Conti, F. (2021) Conceptual and Methodological Pitfalls in Experimental Studies: An Overview, and the Case of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14(684977), 1-7. doi:10.3389/fnmol.2021.684977
- Robison, L.S., Francis, N., Popescu, D., Anderson, M., Hetfield, J., Xu, F., Anderson, B., Van Nostrand, W.E. y Robinson, J.K. (2020) Environmental enrichment: disentangling the influence of novelty, social and physical activity on cerebral amyloid angiopathy in a transgenic mouse model. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 1-19.
- Rosenberg, A., Mangialasche, F., Ngandu, T., Solomon, A. y Kivipelto, M. (2020) Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 7(1), 29-36. DOI:10.14283/jpad.2019.41
- Serra, L., Gelfo, F., Petrosini, L., Di Domenico, L.C., Bozzali, M. y Caltagirone, C. (2018) Rethinking the reserve with a translational approach: novel ideas on the construct and the interventions. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(4), 1065-1078.
- Shigihara, Y., Hoshi, H., Poza, J., Rodríguez-González, V., Gómez, C. y Kanzawa, T. (2020) Predicting the outcome of non-pharmacological treatment for patients with dementia-related mild cognitive impairment. *Aging*, 12(23), 24101-24116.
- Sobol, N.A., Dall, C., Høgh, P., Hoffmann, K., Frederiksen, K.S., Vogel, A., Siersma, V., Waldemar, G., Hasselbach, S.G. y Beyer, N. (2018) Change in fitness and the relation to change in cognition and neuropsychiatric symptoms after aerobic exercise in patients with mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(1), 137-145.
- Solé, C., Cifré, I., Celdrá, M., Gaspar, M. y Rodríguez, L. (2019) Contribuciones de la estimulación multisensorial (Snoezelen) en personas mayores con demencia. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*, 2(1), 311-321.
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W.S., Okonkwo, O., Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksimaa, E. y The Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup (2020) Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*, 16(9), 1305-1311.
- Stozicka, Z., Miroslava, K., Uhrinova, I., Cubinkova, V., Cente, M., Kovacech, B., Babindakova, N., Matyasova, K., Vargova, G., Novak, M., Novak, P., Zilka, N. y Jadhav, S. (2020) Environmental enrichment rescues functional deficit and alters neuroinflammation in a transgenic model of tauopathy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 74(3), 951-964.
- Stuart, K.E., King, A.E., Fernandez-Martos, C.M., Dittman, J., Summers, M.J. and Vickers, J.C. (2017) Mid-life environmental enrichment increases synaptic density in CA1 in a mouse model of A β -associated pathology and positively influences synaptic and cognitive health in healthy aging. *Journal of Comparative Neurology*. 525(8), 1797-1810.
- Thomas, R., Zimmerman, S.D., Yuede, K., Cirrito, J., Tai, L.M., Timson, B.F. y Yude, C.M. (2020) Exercise training results in lower amyloid plaque load and greater cognitive function in an intensity dependent manner in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Sciences*. 10(88), 1-14.
- Vásquez, M., Rodríguez, A., Villarreal, J. y Campos, J. (2014) Relationship between cognitive reserve and the environmental enrichment: A review of the contribution of neuroscience to the understanding of healthy aging. *Panamerican Journal of Neuropsychology*, 8(2), 171-201.
- Vidoni, E.D., Perales, J., Alshehri, M., Giles, A-M., Siengsukon, C.F. y Burns, J.M. (2019) Aerobic exercise sustains performance of instrumental activities of daily living in early-stage Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 42(3), 129-134.
- Wolozin, B. (2012) Statins and therapy of Alzheimer's disease: questions of efficacy versus trial design. *Alzheimer's Research and Therapy*, 4(3), 1-3.

- Xu, H., Garcia-Ptacek, S., Jönsson, L., Wimo, A., Nordström, P. y Eriksson, M. (2021) Long-term effects of cholinesterase inhibitors on cognitive decline and mortality. *Neurology*, 27:96(17), 2220-2230.
- Yeung, S.T., Martínez-Coria, H., Yeung, S.T., Ager, R., Rodríguez-Ortiz, C., Baglietto-Vargas, D. y LaFerla, F. (2015) Repeated cognitive stimulation alleviates memory impairments in an Alzheimer disease mouse model. *Brain Research Bulletin*, 117(2015), 10-15.
- Zhang, Y., Wang, G., Wang, L., Zhao, L., Huang, R. y Xiong, Q. (2018) The short-term improvement of enriched environment in behaviors and pathological changes of APP/PS1 mice via regulating cytokines. *Human vaccines & immunotherapies*. 14(8), 2003-2011.
- Zhang, X., Wei, X., Mei, Y., Wang, D., Wang, J., Zhang, Y., Li, X., Gu, Y., Peng, G. and Sun, B. (2021) Modulating adult neurogenesis affects synaptic plasticity and cognitive functions in mouse models of Alzheimer's disease. *Stem Cell Reports*. 16, 3005-3019.