

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS
DE HIDALGO**

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS



MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

T E S I S

“Efectos del extracto etanólico de *Bauhinia variegata* sobre la función mitocondrial en el hipocampo y la corteza prefrontal en un modelo murino de envejecimiento normal y su posible relación con la preservación de la función cognitiva”

Para obtener el título de:

MAESTRO EN CIENCIAS EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

Presenta:

Q.F.B. Jorge Francisco Guillén Sosa

Director de tesis:

D.C. Alfredo Saavedra Molina

Co-director:

D.C. Maribel Huerta Cervantes

Morelia, Michoacán Febrero del 2026



La presente investigación fue realizada en el Laboratorio de Bioquímica, del Instituto de Investigaciones Químico-biológicas (IIQB) de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH) en colaboración con el Laboratorio de Neurofisiología Experimental del Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)



ÍNDICE - - - - -

1. Marco teórico.....	10
1.1 El envejecimiento	10
1.2 Tipos de envejecimiento	13
1.3 Teorías del envejecimiento	16
1.4 Envejecimiento cerebral	20
1.5 Características del cerebro	22
1.6 El aprendizaje y la memoria	31
1.7 Las neuronas y el proceso sináptico en la memoria el aprendizaje	37
1.8 Mitocondrias y su participación en la función sináptica	38
1.9 Sistemas de defensa antioxidante	44
1.10 Características y propiedades de los flavonoides	46
1.11 La medicina tradicional y plantas medicinales	48
2. Antecedentes.....	51
3. Justificación	59
4. Hipótesis	60
5. Objetivo general	60
6. Objetivos particulares	60
7. Materiales y métodos.....	61
7.1 modelo experimental	61
7.2 Curva de tolerancia oral a la glucosa	61
7.3 Obtención del extracto etanólico de <i>Bauhinia variegata</i>	62
7.4 Determinación de la actividad antioxidante con el radical 2,2-Difenil-1-Picrilhidrazilo (DPPH)	62
7.5 Determinación de la actividad antioxidante con el radical 2,2-azino-bis-3-etil benzotiazolin-6-sulfonato de amonio (ABTS)	62
7.6 Administración del extracto etanólico de <i>Bauhinia variegata</i>	63
7.7 Evaluación de la conducta tipo ansiosa: prueba de campo abierto (CA)	63
7.8 Evaluación de la conducta tipo ansiosa: Laberinto elevado en cruz (LEC)	64
7.9 Evaluación de la memoria espacial de referencia: Laberinto acuático de Morris (LAM)	64
7.10 Evaluación de la memoria de trabajo espacial: LAM: EMyEP	65
7.11 Aislamiento y purificación de mitocondrias de hipocampo y corteza prefrontal	65
7.12 Evaluación de la actividad enzimática del complejo I mitocondrial	66
7.13 Evaluación de la actividad enzimática del complejo II mitocondrial	66
7.14 Evaluación de la actividad enzimática del segmento II + III mitocondrial	67
7.15 Evaluación de la actividad enzimática del complejo IV mitocondrial	68
7.16 Evaluación de la generación de especies reactivas de oxígeno mitocondrial	68
7.17 Análisis estadísticos	69
8. Resultados	70



8.1 Estudios antioxidantes <i>in vitro</i>	70
I. PRIMERA PARTE: resultados de los estudios fisiólogos	
8.2 Registro del peso corporal	71
8.3 Evaluación de los niveles de glucosa aleatoria	72
8.4 Resultados del área bajo la curva (ABC) de la prueba de la curva de tolerancia oral a la glucosa	73
8.5 Estudios clínicos de hepatotoxicidad y nefrotoxicidad	75
II. SEGUNDA PARTE: Resultados de las evaluaciones cognitivo-conductuales	
8.6 Evaluación de la conducta tipo ansiosa: LEC	77
8.7 Evaluación de la conducta tipo ansiosa: CA	78
8.8 Evaluación de la memoria de referencia espacial: LAM	79
8.9 Evaluación de la memoria de trabajo espacial: LAM: EMyEP	83
III. TERCERA PARTE: Resultados de los estudios bioquímicos mitocondriales	
8.10 Actividad enzimática del complejo I mitocondrial	84
8.11 Actividad enzimática del complejo II mitocondrial	85
8.12 Actividad enzimática del segmento II+III mitocondrial	87
8.13 Actividad enzimática del complejo IV mitocondrial	88
8.14 Evaluación de la producción de especies reactivas de oxígeno	90
9. Discusión.....	92
10. Conclusión.....	108
Bibliografía	109



A mi familia, con amor y gratitud eterna.



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a mi familia por todo el apoyo durante el transcurso del posgrado, a mi madre, mi padre y mi hermano, gracias totales.

Al Dr. Alfredo Saavedra, quien me permitió desarrollar la presente investigación en el laboratorio de bioquímica y por sus valiosas aportaciones a mi formación profesional y académica.

A la Dra. Maribel, por toda su paciencia, dedicación, sus consejos y enseñanzas para el desarrollo de este proyecto, junto con el Dr. Donovan por sus aportaciones y contribuciones, quienes fueron pilares fundamentales en mi desarrollo académico.

A los doctores que forman parte mi comité tutorial, Dr. Asdrúbal, Dra. Esther, Dr. Salvador, por sus contribuciones para el buen desarrollo de la investigación

A mis amigos Víctor, Liz, Cesar, Javi y Pedro, por su apoyo y por estar conmigo en las buenas y en las malas.



“La memoria es el lugar donde el pasado se hace presente y el tiempo se convierte en eternidad”. — Joseph Ratzinger



RESUMEN

El envejecimiento es un proceso biológico progresivo caracterizado por alteraciones metabólicas y fisiológicas, así como por un incremento del estrés oxidante asociado a la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y a la disminución de la capacidad antioxidante endógena. Este desequilibrio favorece el daño en tejidos altamente vulnerables, como el cerebro, particularmente en regiones involucradas en la memoria y el aprendizaje, como el hipocampo y la corteza prefrontal, lo que contribuye al desarrollo de alteraciones cognitivas leves propias del envejecimiento normal. En este contexto, los flavonoides destacan como compuestos de origen natural con potencial para modular el estado redox mitocondrial.

En el presente estudio se evaluó el efecto del extracto etanólico de *Bauhinia variegata* en ratas jóvenes (6–9 meses) y viejas (18–24 meses), administrado por vía oral a dosis de 100 mg/kg y 400 mg/kg, con el objetivo de analizar su impacto sobre el estado redox mitocondrial y su posible relación con la conducta tipo ansiosa, la memoria y el aprendizaje. La conducta tipo ansiosa se evaluó mediante las pruebas de campo abierto y laberinto elevado en cruz, sin observarse diferencias significativas a ninguna de las dosis empleadas. De igual forma, el desempeño en el laberinto acuático de Morris no mostró diferencias en la memoria espacial entre los grupos tratados y sus respectivos controles. No se detectaron alteraciones en el peso corporal o en el metabolismo de la glucosa.

A nivel bioquímico, el análisis de mitocondrias aisladas de hipocampo y corteza prefrontal mostró modulaciones en la actividad de los complejos de la cadena de transporte de electrones (CTE) con patrones dependientes de la edad, la región cerebral y la dosis administrada. A la dosis de 100 mg/kg, se observó un incremento en la actividad del complejo I en el hipocampo de ratas jóvenes y una disminución en la corteza prefrontal de ratas viejas, así como un aumento en la actividad del complejo IV en esta última región. Asimismo, se registró una reducción de ERO en el hipocampo de ratas viejas y un incremento en hipocampo y corteza prefrontal de ratas jóvenes. Por su parte, la dosis de 400 mg/kg no modificó la actividad del complejo I, pero indujo un aumento en la actividad del complejo II y del segmento II+III en la corteza prefrontal de ratas jóvenes, junto con una disminución significativa de ERO en la corteza prefrontal de ratas viejas.

En conjunto, los resultados indican que el extracto etanólico de *Bauhinia variegata* ejerce una modulación selectiva del equilibrio redox mitocondrial, dependiente de la edad, la región cerebral y la dosis administrada, con efectos antioxidantes más notorios en ratas viejas y respuestas prooxidantes en ratas jóvenes a dosis bajas, sin que dichos efectos repercutan en la conducta, la memoria o el aprendizaje.

Palabras clave: envejecimiento, *Bauhinia variegata*, deterioro cognitivo, memoria ERO, mitocondrias, hipocampo, corteza prefrontal.



ABSTRACT

Aging is a progressive biological process characterized by metabolic and physiological alterations, as well as by an increase in oxidative stress associated with the accumulation of reactive oxygen species (ROS) and a reduction in endogenous antioxidant capacity. This imbalance promotes damage in highly vulnerable tissues such as the brain, particularly in regions involved in memory and learning, including the hippocampus and the prefrontal cortex, thereby contributing to the development of mild cognitive impairments characteristic of normal aging. In this context, flavonoids stand out as naturally occurring compounds with the potential to modulate the mitochondrial redox state.

In the present study, the effect of the ethanolic extract of *Bauhinia variegata* was evaluated in young (6–9 months) and aged (18–24 months) rats, administered orally at doses of 100 mg/kg and 400 mg/kg, with the aim of analyzing its impact on mitochondrial redox status and its possible relationship with anxiety-like behavior, memory, and learning. Anxiety-like behavior was assessed using the open field and elevated plus maze tests, with no significant changes observed at either dose. Similarly, performance in the Morris water maze did not reveal differences in spatial memory between treated groups and their respective controls. No alterations in body weight or glucose metabolism were detected.

At the biochemical level, the analysis of mitochondria isolated from the hippocampus and prefrontal cortex revealed modulations in the activity of electron transport chain (ETC) complexes, displaying patterns dependent on age, brain region, and administered dose. At a dose of 100 mg/kg, an increase in complex I activity was observed in the hippocampus of young rats, along with a decrease in the prefrontal cortex of aged rats, as well as an increase in complex IV activity in this latter region. In addition, a reduction in ROS levels was detected in the hippocampus of aged rats, whereas an increase was observed in both the hippocampus and prefrontal cortex of young rats. In contrast, the 400 mg/kg dose did not modify complex I activity but induced an increase in the activity of complex II and the II+III segment in the prefrontal cortex of young rats, together with a significant reduction in ROS levels in the prefrontal cortex of aged rats.

Overall, the results indicate that the ethanolic extract of *Bauhinia variegata* exerts a selective modulation of mitochondrial redox balance, dependent on age, brain region, and administered dose, with more pronounced antioxidant effects in aged rats and pro-oxidant responses in young rats at low doses, without these effects translating into changes in behavior, memory, or learning.

Keywords: aging, *Bauhinia variegata*, cognitive decline, ROS memory, mitochondria, hippocampus, prefrontal cortex.



1. MARCO TEÓRICO

1.1 El envejecimiento

El envejecimiento se reconoce como un proceso de declive funcional que depende del tiempo y que afecta a la mayoría de seres vivos, donde la acumulación del daño celular es considerada como la principal causa del envejecimiento (López-Otín, *et al*, 2013). Este proceso se acompaña de alteraciones fisiológicas que incluyen la pérdida progresiva de masa muscular y ósea, una menor fuerza y capacidad funcional, así como un deterioro de la movilidad y otras funciones motoras y sensoriales, contribuyendo a la fragilidad de las personas mayores (Olmos *et al.*, 2019). Además, el envejecimiento está asociado con alteraciones de procesos cognitivos como el razonamiento, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento, aunque estos cambios no son homogéneos para todos los individuos. Estos cambios no implican necesariamente la presencia de patologías, ya que se consideran parte del proceso natural del envejecimiento (Harada, *et al*, 2013)

El envejecimiento no debe entenderse únicamente desde una perspectiva cronológica; resulta necesario definir la edad efectiva de un individuo considerando los distintos tipos de edad:

- Edad cronológica: es la cantidad de años que han pasado desde el momento del nacimiento.
- Edad biológica: Se define por el nivel de desgaste funcional en los órganos a lo largo de los años.
- Edad psicológica: se refiere al desempeño del individuo respecto a sus capacidades cognitivas y conductuales con el paso de la edad.
- Edad social: se refiere al rol que un individuo asume dentro de su contexto social (Alvarado *et al.*, 2014).

Dentro de la clasificación cronológica del adulto mayor se reconocen los siguientes rangos etarios:

A) 50 a 64 años: transición a la vejez. La mayoría de las personas en este rango presenta un buen estado físico, con capacidad funcional y autonomía.



B) 65 a 74 años: tercera edad. El declive de la condición física se vuelve más evidente; no obstante, se conservan niveles aceptables de funcionalidad.

C) 75 años o más: cuarta edad. En este grupo, una proporción considerable de la población presenta un deterioro significativo de la salud y la funcionalidad, lo que conlleva una pérdida progresiva de la autonomía (González & Ham-Chande, 2007).

Por otro lado, el envejecimiento poblacional constituye una tendencia global. La perspectiva poblacional proyecta que la población mundial continuara expandiéndose durante las próximas décadas, alcanzara un máximo aproximado de 10,300 millones de habitantes estimados para el año 2085 en comparación con los 8.200 millones del 2024. Para finales del año 2070, se estima que la población mundial de adultos mayores alcance los 2.200 millones de habitantes y que rebase a la población de individuos menores de 18 años (ONU, 2023). En el caso de México, también se observa un crecimiento acelerado de la población adulta mayor. De acuerdo con datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2022 las personas mayores de 60 años representaron aproximadamente el 14 % de la población total del país, estimada en alrededor de 130 millones de habitantes. Asimismo, a nivel nacional se ha registrado un incremento en la esperanza de vida entre 2021 y 2025, periodo en el cual el promedio para los varones aumentó de 64 a 72 años y para las mujeres de 73 a 79 años (INEGI, 2022).

1.1.1 Correlación del envejecimiento humano con el de la rata

La correlación entre el envejecimiento del ser humano y el de la rata implica reconocer que ambas especies difieren significativamente en su escala temporal biológica. Por su lado, la rata de laboratorio presenta una esperanza de vida aproximada de tres años en contraste con los 80 años aproximados del ser humano, lo que refleja una aceleración relativa de sus procesos fisiológicos. No obstante, esta equivalencia no es lineal ni uniforme, ya que distintos eventos biológicos, como la maduración sexual, muestran variabilidad entre especies. Por ello la comparación del envejecimiento debe establecerse considerando la etapa biológica específica y no solamente la edad cronológica (Sengupta, 2013; Agoston, 2017).



Las ratas de laboratorio alcanzan la madurez sexual a aproximadamente a las seis semanas de vida, considerando la vida útil promedio de 3 años para la rata y 80 años para el ser humano, se estima que cada día de vida de una rata equivale aproximadamente a 26.7 días humanos, en consecuencia, 13.8 días de rata equivaldrían a un año del ser humano (Sengupta 2013). Adicionalmente Agoston (2017) presentó una escala similar donde sugiere que el promedio de vida de las ratas de hasta 3 años equivale a 1095 días, mientras que los 80 años de los humanos equivaldrían a 29200 días, lo que significa que 1 día de rata equivale a 27 días humanos y por lo tanto 13.5 días de rata serían el equivalente a 1 año humano. Sin embargo, esta relación representa únicamente una aproximación basada en la duración de la vida y no una conversión universal, por lo que la equivalencia temporal entre humanos y roedores debe considerarse específica para cada proceso biológico como es el caso del envejecimiento.

El envejecimiento afecta de diferente manera a las diferentes especies, en el caso particular de la rata noruega *Rattus norvegicus* las etapas del desarrollo equivalentes a las del ser humano se definen por los cambios fisiológicos más que por la edad (Vargas *et al.*, 2020). A manera de aproximación, estas equivalencias suelen representarse mediante tablas comparativas:

Edad de la rata (meses)	Edad en humano (años)
6	18
12	30
18	45
24	60
30	75
36	90
42	105
45	113
48	120

Tabla1: Correlación de la edad del humano con la de la rata (modificado de Vargas *et al.*, 2020).

Estas estimaciones permiten establecer equivalencias que son de utilidad para la interpretación de datos experimentales. Es notable que la correlación entre la edad humana y



la de la rata es variable, no obstante, la mayoría de los autores coinciden en que el ritmo de envejecimiento es más rápido en ratas que en seres humanos.

1.2 Tipos de envejecimiento

El envejecimiento es descrito como un proceso biológico complejo que involucra múltiples mecanismos moleculares y celulares interrelacionados. Este proceso se asocia con alteraciones en la estabilidad genómica, la función mitocondrial, la regulación metabólica y otros procesos fundamentales que en conjunto contribuyen al deterioro progresivo de la función fisiológica, lo que indica que el envejecimiento involucra la interacción de diversos procesos biológicos que actúan de forma integrada (Sierra F., 2016). En este sentido, no es apropiado considerar el envejecimiento como un fenómeno homogéneo, en cambio, varios estudios sugieren emplear diversos enfoques o categorías para describirlo, según el nivel de bienestar en esta etapa de la vida. Tales enfoques ayudan a reflejar las diferencias individuales en el desarrollo del proceso, por ejemplo, el modelo de tres factores propuesto por Rowe y Khan (1997), se centra en la falta de patologías o limitaciones funcionales, un elevado rendimiento físico y cognitivo, y participación activa en la vida. Además, se ha documentado que ciertos adultos de edad avanzada mantienen su autonomía física e intelectual a pesar de los años, en contraste a otros adultos de la misma edad que muestran mayores grados de limitaciones físicas y cognitivas. Es por ello que no se debe limitar el estudio del envejecimiento a la edad, sino que, se debe integrar el nivel de bienestar y autonomía durante esta etapa (Rolfson, 2018; Trică *et al.*, 2024).

1.2.1 Envejecimiento exitoso o saludable

El envejecimiento exitoso, también llamado “envejecimiento saludable” se entiende como un proceso biológico en el cual los individuos mantienen un buen estado físico, cognitivo y funcional a pesar del transcurso de los años. El envejecimiento saludable reconoce que el envejecimiento es un proceso diverso y que no todas las personas experimentan el declive fisiológico y cognitivo con la misma intensidad (Rowe & Khan,



1997). Además, el envejecimiento saludable también ha sido definido como un concepto que no solamente se restringe a la ausencia de enfermedad, sino que también incluye la conservación íntegra y la participación activa en la vida diaria, así como un bienestar psicológico y una percepción subjetiva positiva de la calidad de vida. En este sentido, el envejecimiento saludable enfatiza la calidad de vida y la capacidad de adaptación a las exigencias del entorno, es decir, la resistencia ante los cambios propios de la edad (Grover, 2016).

1.2.2 Envejecimiento normal o usual

El envejecimiento normal implica una disminución leve y progresiva de ciertas funciones cognitivas, como la velocidad de procesamiento y algunos aspectos de la memoria y la función ejecutiva. Estas modificaciones suelen ser leves y no implican un deterioro funcional severo, por lo que la autonomía del individuo no se ve comprometida (Harada, *et al*, 2013).

En el sistema nervioso, una de las características más estudiadas del envejecimiento normal es la transformación estructural del cerebro. A nivel macroscópico, se ha distinguido una disminución del volumen de la materia gris, además de un mayor ensanchamiento de los surcos cerebrales y un incremento en el tamaño de los ventrículos cerebrales, incluso en adultos mayores cognitivamente sanos (Fjell *et al.*, 2014). Las funciones cognitivas también experimentan variaciones relacionadas con la edad. En particular los adultos mayores tienen dificultades para inhibir la atención de la información irrelevante que ya ha entrado en la memoria de trabajo, por lo que la atención se vuelve menos precisa y el afoco atencional sea más amplio y menos controlado (Dumas, 2015).

A nivel celular y molecular, el envejecimiento normal del cerebro se asocia con una disminución progresiva en la eficacia de la señalización sináptica, relacionada con una disfunción mitocondrial caracterizada por menor producción de energía y aumento del estrés oxidante. Asimismo, se han descrito reducciones en la actividad de algunos sistemas de neurotransmisión, junto con una alteración en la regulación intracelular del calcio (Ca^{2+}), lo que afecta la comunicación neuronal. Además, de modificaciones en la expresión y función



de proteínas involucradas en el mantenimiento de la homeostasis neuronal, incluyendo aquellas relacionadas con la proteostasis y los mecanismos de degradación celular como el lisosomal. Estas alteraciones ocurren de forma gradual y se consideran parte del curso natural del envejecimiento, sin implicar necesariamente un proceso patológico (Lee & Kim, 2022). Esta diversidad en los patrones de cambio muestra que el envejecimiento no es uniforme, pues se ha observado que aunque algunos adultos mayores conservan un funcionamiento cognitivo similar al de personas más jóvenes, otros muestran un ritmo más acelerado de declive. Esta diversidad en los patrones muchas veces depende del estilo de vida y condiciones hereditarias individuales, lo cual resalta que el envejecimiento no es uniforme y puede manifestarse de múltiples maneras dentro de una población sana (Salthouse, 2018).

1.2.3 Envejecimiento patológico

El envejecimiento patológico se refiere a los cambios fisiológicos y celulares que se producen durante el envejecimiento, que se van acelerando a causa de la presencia de enfermedades crónicas y otros factores como trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares, metabólicos o neurodegenerativos. Estos cambios implican alteraciones en la comunicación celular y la reparación del ADN lo que conduce a daño genómico y disfunción orgánica. A diferencia del envejecimiento normal, el envejecimiento patológico presenta un declive mas pronunciado en la funcionalidad general. (Short, *et al*, 2025).

A nivel cerebral, este tipo de envejecimiento se caracteriza por una pérdida mayor de volumen en áreas críticas como la corteza prefrontal y el hipocampo, estructuras esenciales para la memoria, el control ejecutivo y el aprendizaje. Estas alteraciones suelen estar acompañadas de niveles elevados de estrés oxidante y una disfunción sináptica, que en conjunto contribuyen a deterioros cognitivos moderados y severos, más marcados que durante el envejecimiento normal. (Fjell *et al.*, 2014). A demás, este tipo de envejecimiento está asociado a enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros tipos de demencia, en este contexto se ha descubierto que algunas proteínas están presentes de manera incrementada durante el curso de neuropatologías, como la proteína β -amiloide y la proteína Tau en el caso de la EA, y pueden detectarse como biomarcadores que reflejan procesos patológicos no presentes en el envejecimiento normal (Janeiro *et al.*,



2018). Esta distinción resulta fundamental para comprender que el deterioro cognitivo grave no es una consecuencia inevitable de la edad sino el resultado de procesos biológicos degenerativos (Jack *et al.*, 2018).

De manera general el envejecimiento puede ser clasificado en dos categorías:

1. Envejecimiento normal o primario: incluye el envejecimiento exitoso y el envejecimiento normal, ambos asociados a cambios naturales del proceso biológico de envejecer.
2. Envejecimiento patológico o secundario: es el conjunto de los procesos naturales de envejecimiento con la presencia de enfermedades o condiciones que aceleren el ritmo del deterioro de los tejidos (Hollozy, 2020).

1.3 Teorías del envejecimiento

El envejecimiento humano ha sido objetivo de diversas interpretaciones científicas ya que no existe un único mecanismo capaz de explicar por completo los cambios biológicos que ocurren con el paso del tiempo, por lo que se han propuesto marcos teóricos que intentan describir las causas del deterioro en los tejidos por acción del tiempo (Lopez-Otín *et al.* 2013). En este contexto, las teorías del envejecimiento suelen clasificarse en aquellas que atribuyen el envejecimiento a procesos estocásticos (acumulaciones aleatorias de daño celular a o largo del tiempo) ligados tanto a factores ambientales como internos y por otro lado aquellas teorías que lo explican mediante procesos programados en la genética y el ritmo biológico. Estas perspectivas no son excluyentes entre sí, por lo que las alteraciones que caracterizan al envejecimiento pueden surgir de la interacción entre ambos tipos de mecanismos, estocástico y programado (Flatt & Partridge, 2018).

1.3.1 Teoría de los telómeros y la telomerasa

La teoría telomérica sostiene que los extremos de los cromosomas, es decir, los telómeros funcionan como un “cronometro biológico” donde cada vez que una célula se divide, sus telómeros se acortan, lo que con el tiempo puede desencadenar senescencia celular



y pérdida de la capacidad de reproducción lo que contribuye al deterioro de los tejidos. (Blackburn & Epel, 2017; Jaskelioff *et al.*, 2010).

Los telómeros consisten en secuencias repetidas de ADN no codificante situadas en los extremos de los cromosomas. Estas secuencias protegen la integridad cromosómica al impedir que los extremos cromosómicos sean reconocidos como roturas de ADN evitando recombinaciones no deseadas o degradación (Bernadotte *et al.*, 2016), sin embargo, cada duplicación del ADN deja incompleto un fragmento del extremo cromosómico, lo que ocasiona una pérdida de alrededor de 200 pares de bases por división celular en las células somáticas (Huang *et al.*, 2025). Finalmente, con el paso de múltiples divisiones, los telómeros pueden acercarse a una longitud crítica que activa respuestas de daño al ADN, llevando a la senescencia o apoptosis (Armanios, 2013).

La enzima telomerasa, es un complejo ribonucleico con actividad de transcriptasa reversa, que añade repeticiones de ADN telomérico a los extremos cromosómicos. En la mayoría de las células somáticas humanas la telomerasa es indetectable, mientras que su actividad está presente en células germinales. El acortamiento progresivo de los telómeros durante la división celular puede conducir a estados teloméricos que desencadenan senescencia o apoptosis (Blackburn, 2020). Sin embargo, en la mayoría de las células somáticas adultas, la telomerasa esta inactiva o expresada en niveles muy bajos, por lo que el acortamiento telomérico continua con el paso del tiempo (Lulkiewicz *et al.*, 2020). La longitud telomérica en humanos es mayor al inicio de la vida y disminuye progresivamente con la edad. En recién nacidos se han reportado valores promedio cercanos a 9–10 kilobases en leucocitos, (Factor-Litvak *et al.*, 2016). En adultos jóvenes los valores promedio se sitúan aproximadamente entre 6 y 7 kilobases (Aviv *et al.*, 2009), mientras que en adultos mayores pueden observarse rangos cercanos a 5–6 kilobases (Lansdorp *et al.*, 1996). En la mayoría de las células somáticas la actividad de la telomerasa es baja o indetectable, lo que favorece el acortamiento progresivo de los telómeros a lo largo del tiempo, fenómeno asociado al envejecimiento biológico y al riesgo de enfermedad (Lulkiewicz *et al.*, 2020). De esta forma la teoría telomérica funciona como un “contador de replicaciones” donde con cada división celular, la célula se acerca más a su límite replicativo y alcanza una longitud crítica que induce la muerte celular (Olovnikov, 1996).



La acumulación de células senescentes contribuye al deterioro de tejidos y alteraciones en la regeneración tisular, además de un aumento en la vulnerabilidad a enfermedades asociadas a la edad. La pérdida de la capacidad de reproducción celular limita la renovación tisular lo que favorece la pérdida de la homeostasis, la atrofia del tejido y el declive de sus funciones (Huang *et al.*, 2025).

1.3.2 Teoría de la toxicidad residual

La teoría de la toxicidad residual constituye uno de los pilares tempranos en la comprensión científica del daño oxidante y su relación con los procesos de envejecimiento. Esta hipótesis fue planteada por Rebeca Gerschman y colaboradores en el año de 1954, proponiendo que la exposición al oxígeno molecular en condiciones fisiológicas normales podía generar productos intermedios altamente reactivos capaces de inducir daño celular progresivo (Gerschman *et al.*, 1954). Inicialmente surgió del estudio comparativo entre la toxicidad por el oxígeno y los efectos biológicos de la radiación ionizante, el modelo sugiere que ambos tipos de agresión comparten un mecanismo común basado en la formación de radicales libres. Gerschman describió que la combinación de oxígeno en altas concentraciones y la radiación X produce efectos sinérgicos generando especies químicamente reactivas (Gerschman *et al.*, 1954). A partir de estas observaciones se planteó que los radicales libres derivados del metabolismo normal del oxígeno podían acumularse en el organismo y afectar los tejidos. Esta acumulación progresiva sería nombrada como “toxicidad residual” (Gerschman *et al.*, 1954).

De esta manera, la teoría de Gerschman sostiene que el metabolismo aeróbico, indispensable para la vida, genera subproductos tóxicos que con el transcurso del tiempo son capaces de causar alteraciones celulares acumulativas. Esta teoría anticipó conceptos contemporáneos como el estrés oxidante y el papel de las especies reactivas de oxígeno (ERO) en el envejecimiento fisiológico, aunque esta teoría por sí sola no explica todos los aspectos del envejecimiento, sentó las bases para el estudio profundo del estrés oxidante y su participación en alteraciones relacionados a la longevidad (Pomatto & Davies, 2018).



1.3.3 Teoría de los radicales libres

Propuesta por Denham Harman en 1956, la teoría de los radicales libres menciona la idea de que los organismos envejecen como consecuencia del daño acumulado por radicales libres generados durante el metabolismo normal. Harman sugirió que las ERO dañan lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, lo que deteriora los tejidos y los órganos con el paso de la edad (Harman, 1956).

La teoría de los radicales libres vincula el proceso de envejecimiento con la acumulación progresiva de daño celular. Aunque los radicales libres participan en funciones fisiológicas esenciales como señalizadores o incluso en la defensa inmunitaria, la sobreproducción de estas moléculas, combinada con una capacidad antioxidante reducida conduce a alteraciones estructurales y funcionales graves en las células (Iakovou & Kourti, 2022).

A nivel celular, los radicales libres pueden alterar diversos componentes esenciales, como es el caso de los lípidos, en cuyo caso una de las reacciones más relevantes que marcan el daño oxidante es la peroxidación lipídica, donde las ERO oxidan los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas (como el ácido linolénico o el araquidónico), afectando su fluidez y permeabilidad. De la misma manera las ERO oxidan proteínas estructurales o enzimáticas provocando su desnaturalización y pérdida de su funcionalidad (Shoker et al., 2023). Además, el estrés oxidante ha sido asociado con la activación de vías inflamatorias, disfunción mitocondrial y pérdida de la eficiencia de la respiración celular, estas alteraciones contribuyen al deterioro funcional de tejidos altamente metabólicos como el caso del sistema nervioso central donde las neuronas con su alta demanda energética y limitada capacidad de regeneración son un blanco altamente vulnerable al daño por oxidación que causan las ERO, lo que relaciona su participación en el deterioro cognitivo y otras manifestaciones neurodegenerativas del envejecimiento (Wen *et al.*, 2025).

De manera adicional a la teoría propuesta por Harman, investigaciones modernas han aportado información donde se señala que el envejecimiento no es consecuencia de un único mecanismo oxidante, sino que es un efecto combinado de múltiples procesos de daño acumulativo involucrando la pérdida de la eficiencia de los sistemas antioxidantes endógenos, vinculados a la interacción entre las ERO con procesos inflamatorios así como



una inflamación crónica y la pérdida de la homeostasis metabólica con el transcurso del tiempo (Jomova *et al.*, 2023).

1.4 Envejecimiento cerebral

El envejecimiento del sistema nervioso central constituye uno de los procesos biológicos más complejos y progresivos del organismo. Con el transcurso de los años, el cerebro experimenta alteraciones estructurales y funcionales que se acumulan de manera gradual y que afectan de manera particular áreas clave para la cognición como el hipocampo y la corteza prefrontal. Estas modificaciones se asocian con un declive en la memoria, el aprendizaje y diversas funciones ejecutivas (Snytte, *et al.*, 2023)

A nivel anatómico, el envejecimiento cerebral se refleja mediante una reducción del volumen total del encéfalo, La disminución de la densidad dendrítica, la pérdida sináptica y el deterioro neuronal son alteraciones frecuentes que comprometen la capacidad del cerebro para procesar, almacenar y recuperar información. Tales cambios se relacionan con el deterioro de la memoria espacial y la memoria de trabajo, así como la flexibilidad cognitiva observado en adultos mayores. Los declives en la memoria empiezan a manifestarse de manera detectable alrededor de los 40 a 60 años y se aceleran a partir de los 70 años. Los cambios anatómicos se centran principalmente en el hipocampo, el estriado, con un declive en la densidad dopaminérgica; la materia blanca, con una reducción de su integridad y la corteza prefrontal manifestando una reducción en su volumen (Nyberg *et al.*, 2020).

A nivel celular, el envejecimiento cerebral es impulsado por una combinación de mecanismos correlacionados. Uno de los más importantes es el aumento del estrés oxidante y la reducida capacidad antioxidante del sistema nervioso. Con la edad la eficiencia de la cadena respiratoria disminuye favoreciendo una mayor fuga de electrones y un incremento de las ERO (Iakovou & Kourti, 2022), desencadenando peroxidación de los lípidos con efectos perjudiciales en la plasticidad neuronal, especialmente en regiones de alta demanda energética como la corteza prefrontal y el hipocampo (Bishop *et al.*, 2010). La disfunción mitocondrial asociada al envejecimiento se acompaña de una reducción en la síntesis de ATP, por lo que la menor disponibilidad de energía química, afecta procesos dependientes de un



elevado consumo de energía como el potencial de largo plazo o *large term potential* (LTP), indispensable para el aprendizaje y la memoria a largo plazo donde se ve comprometida la capacidad del hipocampo para consolidar información y la habilidad de la corteza prefrontal para sostener la memoria de trabajo (Olesen, *et al*, 2020). Otro componente relevante del envejecimiento cerebral es la neuro inflamación crónica de bajo grado, donde la microglía adopta un fenotipo hiperreactivo que promueve la liberación de citosinas proinflamatorias y genera un ambiente de inflamación, lo que dificulta la reparación neuronal y contribuye a la vulnerabilidad cognitiva durante la vejez (Dilger & Johnson, 2008).

Cuando se compara el cerebro de un joven y uno de un adulto mayor, las diferencias son notorias (figura 1). En individuos jóvenes (20-30 años de edad), el tejido cerebral presenta un volumen robusto, alrededor de 1173 a 1626 cm³ dependiendo del sexo (Filipek, *et al*, 1994) abundante densidad sináptica y alta eficiencia en los mecanismos de plasticidad y reparación. En adultos mayores se observa una reducción del volumen de entre el 5 y 10% (Fjell, *et al*, 2009) y patrones de atrofia progresiva, menor conectividad neuronal y mayor carga oxidante. Estas diferencias explican la reducción de la velocidad de procesamiento y las dificultades en tareas que implican planificación o manipulación activa de la información (Kovalev *et al*, 2004)

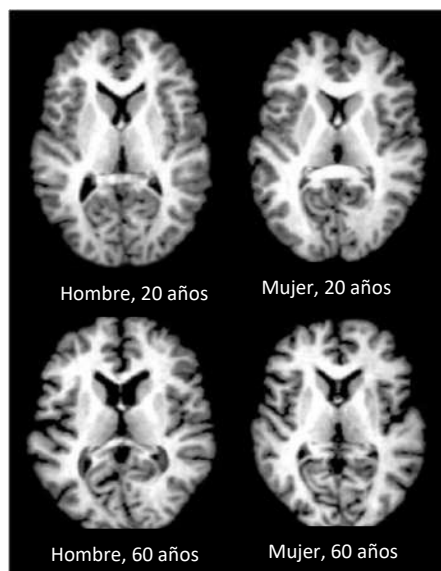




Fig. 1. Comparación de la densidad encefálica de hombre (izquierda) y mujer (derecha) en diferentes edades. Se aprecia una disminución del volumen cerebral general a causa de la neurodegeneración habitual durante el envejecimiento (Kovalev *et al*, 2004)

1.5 Características del cerebro

El encéfalo constituye al órgano central de regulación del sistema nervioso y actúa como el principal integrador de información sensorial, motora y cognitiva. Su funcionamiento depende de una red compleja de células especializadas, las neuronas y células gliales, que coordinan la actividad eléctrica y química necesaria para sostener las funciones cognitivas como la memoria, la toma de decisiones y el razonamiento (Kandel, 2021). Desde la perspectiva bioquímica, el tejido cerebral se caracteriza por su alto consumo energético, las neuronas consumen entre el 75 y el 80% de la energía electroquímica cerebral producida para regular la activación de bombas iónicas que generan los gradientes electroquímicos para dar lugar a los potenciales de acción mientras que el resto se emplea por las células gliales (Magistretti & Allaman, 2015).

En su organización funcional, destacan áreas como la corteza prefrontal, la cual participa en la planificación, el control ejecutivo y la memoria de trabajo. Por otro lado, el hipocampo es indispensable para la consolidación de la memoria episódica y el aprendizaje espacial. Ambas áreas poseen una elevada densidad sináptica y demanda energética para operar de manera eficiente (Eichenbaum, 2017).

La arquitectura del cerebro depende de la conectividad entre millones de neuronas, cada una capaz de establecer miles de conexiones sinápticas, formando circuitos dinámicos que se modifican con las experiencias (plasticidad neuronal). Estas modificaciones ocurren principalmente mediante el LTP y LTD que presentan incrementos o disminuciones duraderas en la eficacia de la transmisión sináptica. Durante la LTP, la activación de los receptores de NMDA permiten la entrada de calcio a la neurona postsináptica, lo que desencadena cascadas de señalización intracelular que producen un aumento en el número y la función de receptores AMPA en la membrana postsináptica, lo que incrementa la respuesta a la liberación de glutamato y fortalece la conexión sináptica dentro del circuito neuronal. Mientras que, durante la LTD, se inducen mecanismos que provocan la remoción de



receptores AMPA de la membrana postsináptica, lo que reduce la eficacia de la transmisión sináptica, por lo que la comunicación entre neuronas se debilita, de modo que las sinapsis fortalecidas tienden a estabilizarse, mientras que las debilitadas pueden reducir su tamaño o perderse. De esta manera, las experiencias alteran la intensidad de la señal sináptica y la organización física dentro de los circuitos neurales, afectando directamente las capacidades cognitivas (Citri & Malenka, 2008)

1.5.1 Anatomía general del cerebro

El cerebro está localizado dentro de la cavidad craneal, donde se encuentra protegido por las meninges y amortiguado por el líquido cefalorraquídeo. Desde un punto de vista anatómico general, se organiza en tres grandes estructuras; el cerebro, el tronco encefálico y el cerebelo (figura 2A), Los cuales actúan de manera integrada para regular funciones motoras, sensoriales, cognitivas y automáticas (Tortora & Derrickson, 2021). Además, está constituido por dos hemisferios cerebrales unidos por el cuerpo calloso, los cuales están recubiertos por la corteza cerebral, una capa de sustancia gris altamente plegada que incrementa la superficie disponible para el procesamiento neuronal. Bajo la corteza se localiza la sustancia blanca, compuesta principalmente por axones mielinizados que permiten la comunicación entre regiones corticales y subcorticales (Kandel *et al.*, 2021).

Los hemisferios cerebrales poseen elevaciones (o giros) y valles (o surcos) separando ambos hemisferios por una fisura cerebral longitudinal y a su vez cada hemisferio se divide en lóbulos (Figura 2B) (Morton, 2022). Además los lóbulos se denominan según el hueso que lo recubre siendo el lóbulo frontal, parietal, occipital y temporal (Tortora & Derrickson, 2021).

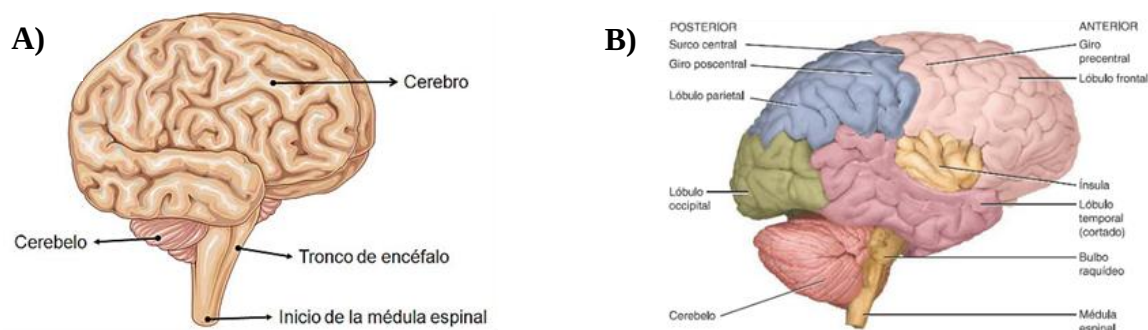


Fig. 2: A) Divisiones anatómicas del encéfalo (de Bea 2017). B) Vista lateral del encéfalo: se aprecian los diferentes lóbulos que lo integran equilibrio (Tortora & Derrickson, 2021)

El tronco encefálico conecta el cerebro con la medula espinal y alberga núcleos responsables del control de funciones vitales como la respiración y el ritmo cardiaco. El cerebelo, participa en la coordinación del movimiento y el equilibrio (Tortora & Derrickson, 2021), mientras que el propio encéfalo posee dos regiones que resultan especialmente relevantes para los procesos cognitivos: la corteza prefrontal y el hipocampo (Kandel *et al.*, 2021).

1.5.2 La corteza prefrontal (CPF)

La corteza prefrontal corresponde a la región más anterior de los lóbulos frontales, forma parte del neocórtex y presenta una organización laminar característica con una alta densidad de neuronas piramidales y una extensa red de conexiones con otras regiones, lo que le confiere una posición estratégica para integrar información sensorial, emocional y motivacional proveniente de diversas áreas del encéfalo (Kandel *et al.*, 2021). Es importante mencionar que la mayor parte de información que recibe el cerebro pasa a través de la CPF. Así mismo, se dividen en otras 3 áreas (Figura 3):

- 1) Corteza frontomedial: regula la respuesta emocional, la motivación y el esfuerzo y la toma de decisiones basadas en el contexto social.
- 2) Corteza orbitofrontal: regula la conducta social y el comportamiento inhibitorio en la toma de decisiones.

3) Corteza dorsolateral: participa en el control ejecutivo y la planeación (del Rosario *et al.*, 2022).

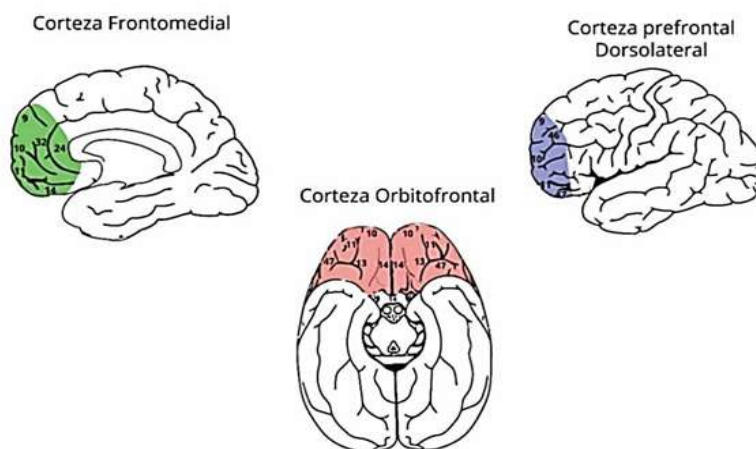


Fig. 3. Esquema ilustrativo de las subdivisiones de la corteza prefrontal (de Messa *et al.*, 2020).

Desde el punto de vista funcional, la corteza prefrontal es considerada el principal mediador de las funciones ejecutivas, como la toma de decisiones y procesos de planificación. Estas funciones dependen de la corteza prefrontal para coordinar la actividad de múltiples sistemas neuronales, actuando como un centro integrador del comportamiento (Fuster, 2015). También desempeña un papel clave en la regulación emocional y social, a través del sistema límbico, en particular con la amígdala y el hipocampo contribuyen al procesamiento emocional y conductual (Arnsten & Rubia, 2012).

Adicionalmente la corteza prefrontal participa activamente en la memoria de trabajo, permitiendo el mantenimiento y la manipulación temporal de la información necesaria para una determinada tarea. La memoria de trabajo depende de la actividad coordinada entre circuitos neuronales altamente especializado que involucran a la corteza prefrontal y el hipocampo, particularmente, circuitos distribuidos que enlazan la corteza con regiones corticales posteriores sensoriales y asociativas, a través de los cuales se modula la información relevante para la tarea, así como interacciones con estructuras del lóbulo temporal medial, como la corteza entorrinal, la corteza perirrenal y la corteza parahipocampal, regiones que rodean a el hipocampo (Miller & Cohen, 2001).

1.5.3 El hipocampo

El hipocampo es una estructura bilateral localizada en la región medial del lóbulo temporal, profundamente situada bajo la corteza cerebral y formando parte del sistema límbico. Presenta una morfología curva característica (figura 4A) y se organiza en subregiones bien definidas entre las que destacan la región CA-1, CA-2, CA-3, el giro dentado y el subículo (figura 4B), las cuales se conectan mediante circuitos altamente especializados como el circuito CPF – giro dentado, donde la información procedente de la corteza entorrinal ingresa al hipocampo a través de proyecciones hacia el giro dentado, o la vía colateral de Schaffer (CA3 – CA1) en la cual las neuronas de CA3 envían proyecciones hacia la región CA1, lo que permite la transferencia de la información procesada. (Kandel *et al.*, 2021).

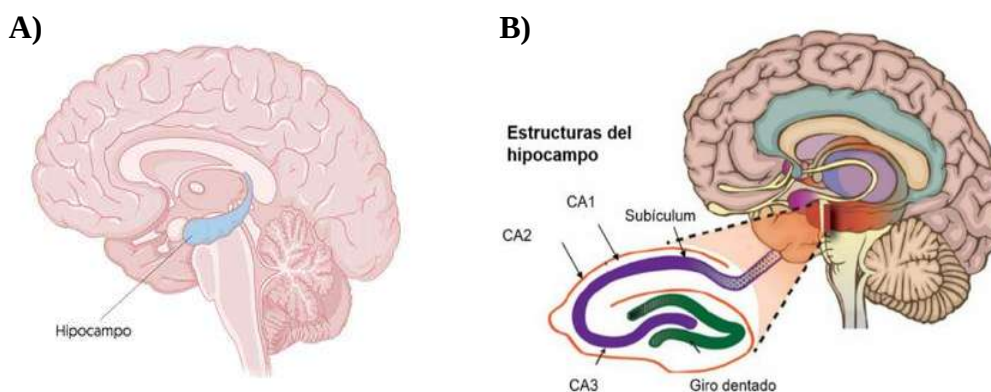


Fig. 4. A) ubicación anatómica del hipocampo (azul) en el cerebro (de Alvez 2023). B) Estructuras hipocámpales (Vineyard, *et al*, 2012)

El hipocampo es esencial para la formación, consolidación y recuperación de la memoria declarativa, particularmente de la memoria episódica y la memoria espacial. La información sensorial procesada en áreas corticales converge en el hipocampo donde es integrada y posteriormente redistribuida hacia la descorteza para su almacenamiento a largo plazo (Squire & Dedie, 2015), además de su función cognitiva, el hipocampo participa en la regulación emocional y en la respuesta al estrés a través de sus conexiones con la amígdala,

esta interacción lo vuelve vulnerable a factores como estrés y la ansiedad alterando su funcionalidad (McEwen *et al.*, 2016).

1.5.4 Comunicación corteza prefrontal–hipocampo

La CPF junto con el hipocampo conforma un sistema funcionalmente integrado que sostiene procesos cognitivos altamente complejos relacionados con la memoria y la toma de decisiones, así como con la conducta. A pesar de que ambas regiones cumplen funciones específicas, su comunicación bidireccional permite la coordinación entre la información contextual y la planificación de la conducta dirigida al entorno (Miller & Cohen, 2001). Anatómicamente la conexión entre la CPF y el hipocampo se establece a través de circuitos directos e indirectos como se explica en la figura 5. El hipocampo proyecta hacia la CPF principalmente a través del subículo y de conexiones que involucran al núcleo reuniens (NR) del tálamo, el cual actúa como un nodo integrador clave entre ambas regiones. La CPF envía proyecciones de retroalimentación hacia el hipocampo modulando la actividad hipocampal según las demandas cognitivas y contextuales de esta manera la vía directa ocurre entre hipocampo-subículo-CPF, mientras que la indirecta se refiere al circuito Hipocampo-subículo-NR-CPF (Vertes *et al.*, 2015).

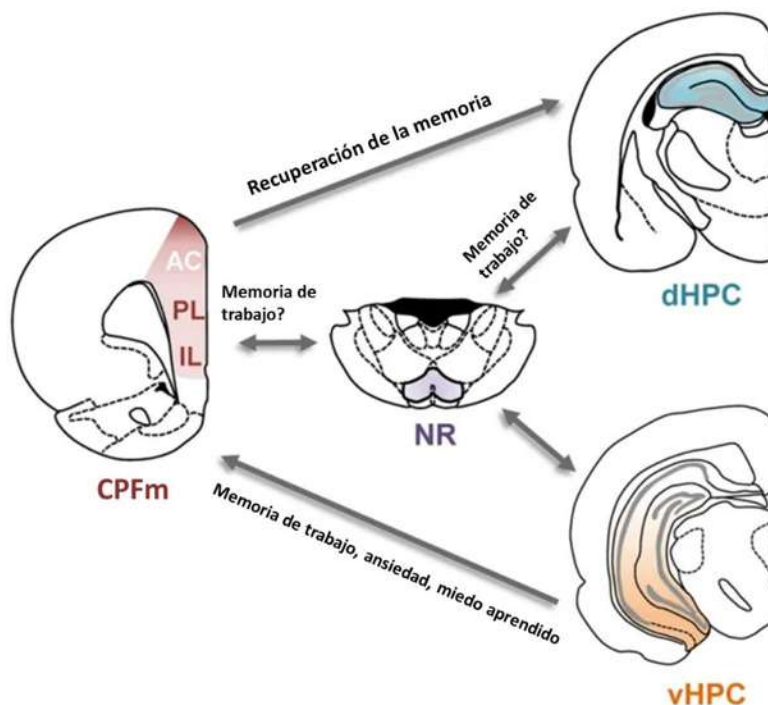




Fig. 5. Esquema de las conexiones directas e indirectas entre la corteza prefrontal medial (CPFm) y el hipocampo dorsal (dHPC) y ventral (vHPC), mediadas parcialmente por el núcleo reuniens (NR) del tálamo. Las flechas indican la dirección de las proyecciones y los procesos funcionales asociados: la interacción CPFm–dHPC se vincula con recuperación de memoria y memoria de trabajo, mientras que CPFm–vHPC se relaciona con memoria de trabajo, ansiedad y miedo aprendido. El NR funciona como nodo integrador que facilita la comunicación bidireccional entre CPFm e hipocampo. AC, corteza cingulada anterior; PL, corteza prelímbica; IL, corteza infralímbica. (Sigurdsson & Duvarci, 2016).

A nivel neuronal, esta comunicación se caracteriza por una sincronización temporal de la actividad eléctrica, particularmente en bandas de frecuencia theta y gamma en el circuito hipocampo (dHPC y vHPC)-CPF, lo que favorece la transferencia eficiente de información entre ambas estructuras permitiendo que la información almacenada en el hipocampo sea utilizada de manera flexible por la CPF para guiar la conducta (Eichenbaum, 2017).

La interacción CPF-HPC es fundamental para la operatividad de la memoria de trabajo, la memoria contextual y la memoria espacial. Mientras el hipocampo contribuye a la codificación y recuperación de la información espacial, la CPF participa en la manipulación activa de dicha información, evaluando su relevancia y aplicándola a la toma de una decisión. Esta cooperación es indispensable para el aprendizaje y el comportamiento (Preston & Eichenbaum, 2013). La adecuada comunicación del circuito CPF-HPC permite también regular respuestas emocionales y conductas complejas frente a estímulos ambientales, mediados principalmente por neurotransmisores como el glutamato, la dopamina y GABA, por lo que alteraciones directas en esta interacción está asociada con déficits sobre el control inhibitorio, dificultades en la flexibilidad cognitiva y alteraciones en la regulación de las emociones (Arnsten & Rubia, 2012).

Adicionalmente, durante el envejecimiento, la conectividad funcional entre la CPF y el hipocampo tiende a deteriorarse progresivamente, reduciendo la eficiencia de la transmisión neuronal y alteraciones en la sincronización de las redes neuronales, especialmente durante tareas de memoria. Los adultos mayores presentan típicamente hipoactivación en el hipocampo y áreas temporales mediales, junto con activación prefrontal



bilateral aumentada, lo que sugiere una pérdida de la conectividad como un posible mecanismo compensatorio. Estas modificaciones en el circuito CPF-HPC se asocian con déficits en la memoria episódica, velocidad de procesamiento y control ejecutivo, evidenciando que la interacción entre estas regiones cerebrales es reorganizada durante el envejecimiento. Estas alteraciones hacen de este circuito un blanco relevante para el estudio de los mecanismos neurobiológicos del envejecimiento cognitivo (Hedden & Gabrieli, 2004).

1.5.5 Correlación cerebral humano-rata

El cerebro humano y el cerebro de la rata comparten una organización anatómica similar desde un punto de vista evolutivo y funcional, lo que ha permitido que el modelo murino sea ampliamente utilizado para el estudio de procesos neurobiológicos y cognitivos. En ambos casos, el encéfalo se organiza en estructuras homologas que incluyen la corteza cerebral, el sistema límbico, los ganglios basales, el tronco encefálico, el hipocampo y el cerebelo (Kandel *et al.*, 2021). Una de las diferencias más evidentes entre ambas especies es el tamaño, siendo que el cerebro humano tiene un peso aproximado de 1.3 kg mientras que el de la rata adulta pesa alrededor de 2 g, no obstante, a pesar de esta diferencia de tamaño y peso, la proporción y disposición de las regiones cerebrales es análoga y semejante (figura 6) (Herculano-Houzel, 2009).

La CPF está presente tanto en humanos como en ratas, aunque con diferente grado de complejidad. En los humanos, esta región se encuentra altamente expandida y especializada, asociada con funciones ejecutivas como la planificación y el razonamiento, mientras que en la rata la CPF conserva áreas anatómicas equivalentes como la corteza prelimbica e infralimbica que permiten la toma de decisiones y el control de la conducta, lo que establece paralelismos funcionales entre especies (Laubach *et al.*, 2018).

El hipocampo es una de las estructuras más conservadas entre los mamíferos en cuanto a su funcionamiento y división anatómica. Tanto en humanos como en ratas, se localiza en la región medial del lóbulo temporal y mantiene una anatomía interna semejante, formada por las subregiones CA-1, CA-2, CA-1, el giro dentado y el subículo. Estas similitudes estructurales se reflejan en funciones compartidas entre especies, especialmente

en la memoria espacial y la memoria episódica. Aunque los circuitos básicos como CPF-HPC están conservados, las diferencias surgen en la extensión y complejidad de dichas conexiones, pues los humanos poseen mayor número de proyecciones intracorticales y más ramificación en el circuito CPF-HPC, lo que facilita un procesamiento mas flexible y complejo de la información, mientras que en ratas (Strange *et al.*, 2014).

Fisiológicamente, ambos cerebros comparten mecanismos celulares fundamentales, como la comunicación sináptica dependiente de neurotransmisores, el LTP y la capacidad de plasticidad, procesos que conforman la base neurobiológica de la memoria y el aprendizaje (Leff, *et al*, 2001). Aunado a esto, la interacción entre la CPF y el hipocampo, así como los patrones de sincronización neuronal, son igualmente relevantes tanto en ratas como en humanos ya que resulta crucial para la integración de la información contextual con la regulación de la conducta. La conservación de las regiones fundamentales en la memoria y el aprendizaje sustenta el uso de la rata como un modelo adecuado para estudios neurobiológicos y cognitivos (Eichenbaum, 2017).

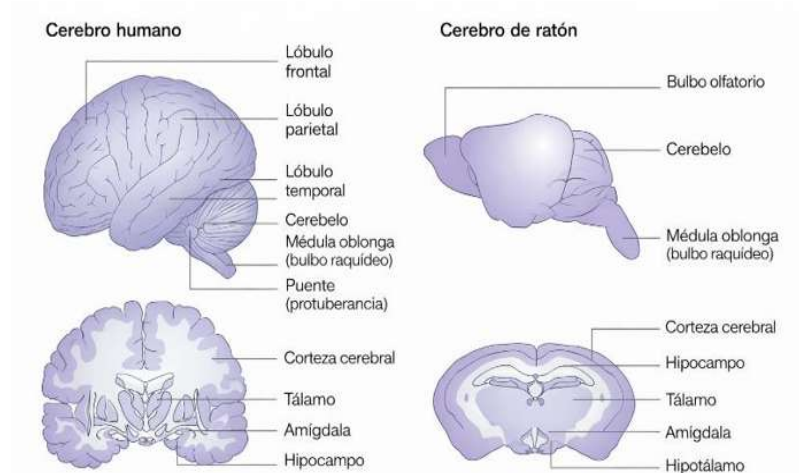


Fig. 6. Estructuras anatómicas análogas del cerebro humano y de rata: se aprecian las regiones cerebrales conservadas entre ambas especies siendo las más relevantes para el estudio el lóbulo frontal y el hipocampo (Kennedy, 2017)



1.6 El aprendizaje y la memoria

El aprendizaje y la memoria son procesos cognitivos esenciales que permiten a los organismos modificar su conducta a partir de experiencias y emplear la información adquirida para responder de manera adaptativa al entorno. Estos procesos se entienden como el resultado de cambios dinámicos en la actividad de regiones especializadas como la corteza prefrontal y el hipocampo (Kandel *et al.*, 2021). El aprendizaje implica la adquisición de nueva información o habilidades, mientras que la memoria comprende los mecanismos responsables de la codificación, consolidación y recuperación de dicha información. Ambos procesos son dependientes uno del otro (Takeuchi *et al.*, 2014). La memoria está conformada por una red de mecanismos especializados y conexiones entre regiones cerebrales como el circuito Corteza prefrontal – hipocampo (CPF-HPC), que permiten procesar diferentes tipos de información y regular las funciones cognitivas, entre las que destacan la memoria espacial y la memoria de trabajo, que reflejan capacidades cognitivas críticas para la adaptación al entorno (Arteaga & Pimienta, 2006).

La memoria espacial se refiere a la habilidad de codificar, almacenar y recuperar información acerca de localizaciones en el espacio, es fundamentalmente mediada por el hipocampo y permite generar mapas cognitivos del entorno, un proceso esencial para la orientación y navegación en el entorno. La memoria espacial está asociada con la memoria episódica, ya que el hipocampo actúa como un centro de control que relaciona eventos temporales con ubicaciones espaciales, lo que permite recordar el lugar y la secuencia temporal de los acontecimientos. A nivel neuronal, las *células de lugar* (place cells) del hipocampo se activan selectivamente lo que permite formar representaciones del espacio, además, las *células de cuadrícula* (grid cells) en la corteza entorrinal medial, proporcionan una métrica espacial universal, que alimentan al hipocampo para una adecuada codificación de las rutas y las distancias. La interacción entre el circuito hipocampo-corteza entorrinal, facilita además la memoria espacial a largo plazo y da soporte a funciones cognitivas de orden superior como la planificación (Moser *et al.*, 2017).

Por su lado, la memoria de trabajo permite mantener y manipular información de forma temporal con el objetivo de guiar la conducta actual, planificar acciones y resolver problemas. Este tipo de memoria es fundamental para las funciones ejecutivas que dependen



en gran medida de la interacción entre la corteza prefrontal y el hipocampo (Baddeley, 2012). Este tipo de memoria se asocia con la activación sostenida de redes neuronales prefrontales que permiten el mantenimiento de las representaciones contextuales cuando los estímulos no están presentes y se modula por mecanismos ejecutivos de control atencional y la toma de decisiones (Baddeley, 2012).

1.6.1 Funciones cognitivas

Desde la perspectiva de la neurobiología, las funciones cognitivas son conocidas como el conjunto de procesos mentales emergentes de la actividad coordinada de las redes neuronales que permiten la adquisición, integración, almacenamiento y uso de la información para modular la conducta (Miller & Cohen, 2001). Estos procesos dependen de la interacción entre las regiones cerebrales para sustentar la demanda cognitiva y los procesos cognitivos complejos como el razonamiento (Fuster, 2015).

Las funciones cognitivas como la atención, la percepción, el lenguaje, la toma de decisiones, la memoria y el aprendizaje, no operan de forma aislada, sino que surgen de redes neuronales que se organizan dinámicamente según los distintos contextos. (Anderson M, 2010). Un ejemplo de ello son las tareas de aprendizaje espacial donde se requiere de la integración de señales sensoriales con información espacial y la participación del ejecutivo central para la toma de decisiones, lo que implica una constante comunicación entre la CPF y el hipocampo (Eichenbaum, 2017). De esta manera, las funciones cognitivas nos permiten recibir información del entorno y disponer de ella, además, al hablar de funciones cognitivas se hace referencia al trabajo de asociación entre ellas (figura 7) para llevar a cabo un determinado proceso (Martello *et al.*, 2017).

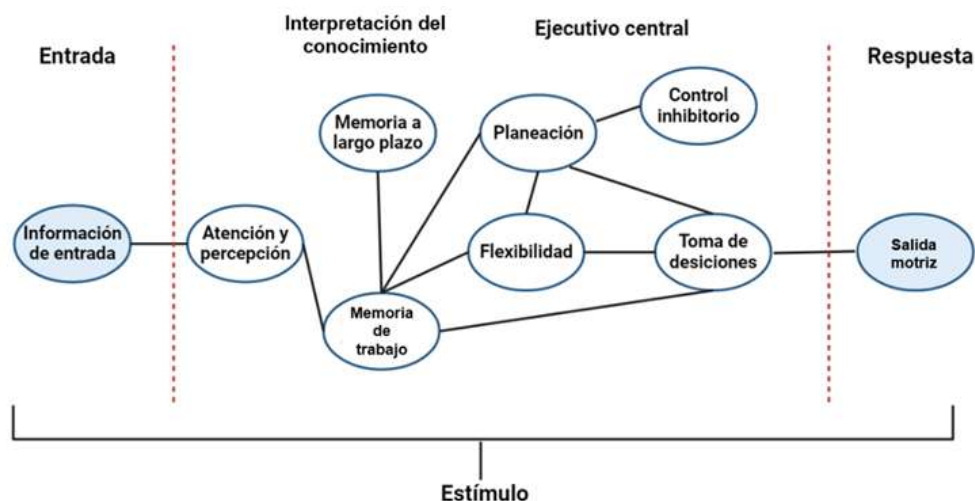


Fig. 7. Relación entre los diferentes procesos cognitivos. la información es recibida por los sentidos, la cual es dependiente de la atención y percepción, se almacena y se recupera mediante los sistemas de memoria donde posteriormente participan los procesos de planeación, control inhibitorio y toma de decisiones. (traducido de: Keeler & Robbins, 2011)

Los procesos cognitivos permiten internalizar información contextual y representarla, para ello se dividen en procesos de nivel inferior o básico, y procesos de nivel superior (Manrique, 2020). Como se explican en la tabla siguiente:

Tabla 2. Procesos cognitivos de nivel inferior y algunos de nivel superior (Manrique, 2020).

Procesos de nivel inferior	Descripción	Procesos de nivel superior	Descripción
Atención	Selecciona y jerarquiza estímulos del entorno y desecha otros	Narrativa	Como un proceso, consiste en la representación mental de una situación ausente
Percepción	Es la manera en que se interpreta y se entiende la información recibida de los sentidos (Fuenmayor et al., 2008)	Comprensión	Es un proceso complejo que involucra la activación del conocimiento previo que permite construir la representación de información
Memoria	Consta de la codificación, almacenamiento y recuperación de la información	Selección	Involucra la comparación de diferentes opciones y pronunciarse a favor de alguna
		Planeación	Permite contemplar un escenario a futuro y una meta en relación con este escenario y sus elementos



1.6.2 Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son un grupo de procesos cognitivos de alto nivel que permiten regular y coordinar la conducta con el fin de alcanzar metas específicas. Se consideran que son mecanismos de control que posibilitan la selección de acciones, la adaptación a las demandas del entorno y la inhibición de respuestas inapropiadas (Diamond, 2013). Las funciones ejecutivas dependen principalmente de la corteza prefrontal, que se encarga de integrar la información sensorial, emocional y mnésica, lo que permite mantener representaciones internas y evaluar las alternativas (Fuster, 2015).

La memoria de trabajo, el control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva son solo algunas de las funciones ejecutivas que posee el cerebro (Diamond, 2013). Desde una perspectiva neurobiología, la memoria de trabajo se asocia con patrones de actividad neuronal sostenida en la corteza prefrontal, lo que permite que la información se conserve aun con la ausencia del estímulo original. Esta actividad sostenida es clave para las representaciones mentales y la planificación de acciones futuras (Funahashi, 2017).

El control inhibitorio implica una reducción en la modulación de circuitos motores y límbicos que permiten la regulación de los impulsos y las respuestas emocionales (Aron et al., 2014).

La flexibilidad cognitiva es la capacidad para reorganizar la actividad de las redes neuronales prefrontales en función de nuevas reglas. Esta capacidad depende de la interacción entre regiones dorsolaterales y ventromediales de la corteza prefrontal, así como de su comunicación con estructuras subcorticales como los ganglios basales (Badre & Nee, 2018).

De esta manera, las funciones ejecutivas ejercen un papel fundamental para la adaptación de la conducta, así como en la toma de decisiones y el aprendizaje. Su deterioro se asocia con dificultades para la planificación de tareas o la regulación de la conducta. Es así como las funciones ejecutivas son un eje indispensable para la regulación de la conducta (Arnsten & Rubia, 2012).



1.6.3 Efectos del estrés y la ansiedad sobre la conducta, la memoria y el aprendizaje

El estrés se define como un conjunto de respuestas fisiológicas y neurobiológicas, como el incremento de la frecuencia cardíaca y la liberación de glucocorticoides, que se activan cuando un individuo percibe una demanda que supera su capacidad de adaptación. Esto implica la activación coordinada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) lo que conduce a la liberación de glucocorticoides y catecolaminas que modulan la actividad cerebral (McEwen & Akil, 2020).

Por su parte, la ansiedad es un estado emocional de anticipación de amenazas, donde se manifiesta hipervigilancia y aumento del estado de alerta. Se asocia con una regulación disminuida por parte de la corteza prefrontal lo que afecta la evaluación cognitiva y el control emocional (Ironsides, *et al*, 2019).

Es en este contexto, la conducta se entiende como el conjunto de respuestas observables de un organismo ante estímulos, mientras que el comportamiento se entiende como las acciones o respuestas de un organismo a estímulos internos o externos, lo que puede abarcar acciones observables, así como procesos internos subyacentes que influyen en dichas respuestas (Baum, 2013)

La exposición prolongada al estrés o a estados elevados de ansiedad, se asocia con alteraciones en la regulación emocional, aumento de conductas evitativas y reducción de la flexibilidad conductual, dichos cambios reflejan una reorganización de los sistemas prefrontales, donde el control cognitivo ejercido por la corteza prefrontal se ve debilitado y los mecanismos de respuesta emocionales adquieren mayor relevancia (Arnsten, 2015).

El hipocampo es altamente afectado por los efectos del estrés debido a su alta densidad de receptores para glucocorticoides. La activación continua de estos receptores interfiere con los procesos de plasticidad sináptica y el LTP, lo que se traduce en dificultades para la consolidación y recuperación de la memoria, especialmente para la memoria declarativa y la memoria espacial (Shavit-Stein, *et al*, 2017). Sin embargo, el impacto del estrés sobre la memoria no es uniforme, sino que depende de la intensidad y la duración de la respuesta, de esta manera niveles moderados de estrés pueden facilitar ciertos procesos,

mientras que la exposición prolongada debilita las capacidades cognitivas (figura 8). Estos efectos se atribuyen a cambios estructurales en el hipocampo, incluyendo retracción dendrítica y alteraciones en la neurogénesis (McEwen *et al.*, 2016).

Por otro lado, la ansiedad influye de manera directa en la forma en que la información es procesada y almacenada. Estados de ansiedad elevada favorecen los sesgos atencionales poniendo en primer lugar estímulos que puedan ser considerados amenazantes. Este fenómeno se relaciona con una hiperactivación de la amígdala y una reducción de la conectividad funcional con la corteza prefrontal, lo que limita la regulación cognitiva de las respuestas emocionales (Hermans *et al.*, 2014).

El estrés altera la memoria de trabajo con la liberación excesiva de catecolaminas, lo que reduce la eficiencia de las redes prefrontales, afectando la capacidad para mantener u manipular la información temporal. Este mecanismo explica en parte, la disminución del rendimiento cognitivo observado bajo condiciones de estrés o ansiedad (Arnsten, 2015).

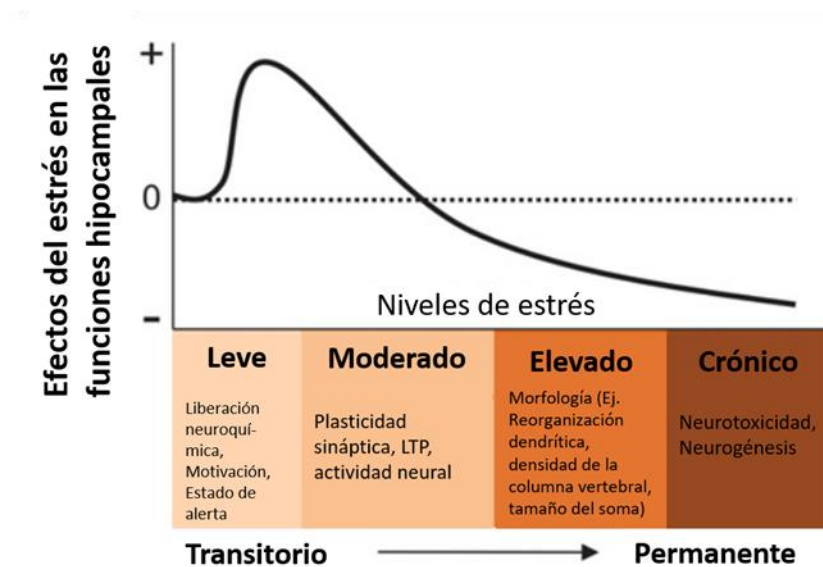


Fig. 8. Efectos de los niveles de estrés en el hipocampo: a medida que aumenta la intensidad y duración del estrés, se producen modificaciones neuroquímicas en la actividad neuronal y la plasticidad sináptica, además alteraciones en la neurogénesis del hipocampo. Estos cambios influyen directamente en las funciones cognitivas y contribuyen a neuropatologías. Los signos “+” y “-” indican un aumento o disminución en la función del hipocampo (Traducido de: Kim *et al.*, 2015).

1.7 Las neuronas y el proceso sináptico en la memoria y el aprendizaje

Las neuronas son la unidad estructural y funcional básica del sistema nervioso y son responsables de la recepción y la transmisión de información a través de señales eléctricas y químicas, procesos que sustentan las funciones cognitivas (Kandel *et al.*, 2021). Estas células presentan una alta especialización morfológica contando con la presencia de dendritas, un soma y un axón, lo que permite el establecimiento de extensas redes neuronales (Purves *et al.*, 2018).

La comunicación neuronal ocurre mediante potenciales de acción que se propagan a lo largo del axón y desencadenan la liberación de neurotransmisores en la terminal presináptica. Este proceso depende de la despolarización de la membrana y de la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, lo que permite la fusión de vesículas sinápticas con la membrana y la liberación de neurotransmisores hacia la hendidura sináptica (figura 9) (Südhof, 2018). A continuación, los neurotransmisores interactúan con receptores específicos en la membrana postsináptica generando una respuesta excitatoria o inhibitoria que modula la actividad neuronal y la transmisión de información (Lisman *et al.*, 2018).

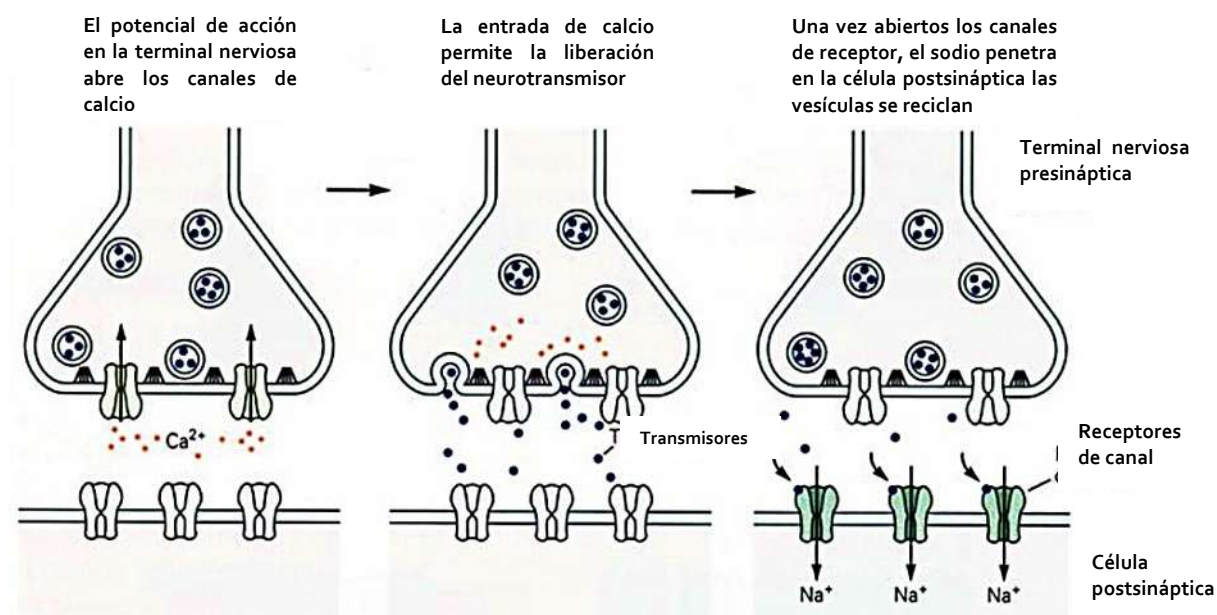




Fig. 9. Proceso de sinapsis química: un potencial de acción es recibido por la terminal axónica de una célula presináptica, lo que abre los canales de calcio sensibles al voltaje. Se crea un gradiente de concentración de calcio cerca de la zona activa, lo que provoca una fusión de vesículas que contienen los neurotransmisores, con la membrana de la célula presináptica y libere su contenido. Los neurotransmisores se liberan y se unen a receptores de membrana, lo que provoca que se abran o se cierren los canales iónicos y de esta forma modular el potencial de membrana. (Kandel, *et al.* 2021)

Por otro lado, el proceso de aprendizaje implica modificaciones funcionales y cambios anatómicos en las conexiones neuronales y el reacomodo de las espinas dendríticas, además da la formación de nuevas conexiones sinápticas y la eliminación selectiva de conexiones poco estimuladas. Estos procesos dependen del propio estado metabólico de la célula (Bosch & Hayashi, 2012).

En este contexto, una adecuada función neuronal y la eficiencia del proceso sináptico dependen en gran medida del estado metabólico y energético de la célula, donde las mitocondrias desempeñan un papel fundamental al proveer la adenosina de trifosfato (ATP) necesario para la propagación del potencial de acción y la liberación vesicular de neurotransmisores (Kann & Kovács, 2007; Rangaraju *et al.*, 2019).

1.8 Mitocondrias y su participación en la función sináptica

Las mitocondrias son orgánulos celulares fundamentales, cuya función principal es la producción de energía química, es decir, ATP, indispensable para el mantenimiento de la homeostasis celular. Además, participan en la regulación de procesos como el metabolismo y el control del ciclo celular (Nicholls & Ferguson, 2013). Entre otras de las funciones de la mitocondria, destacan la producción de especies reactivas de oxígeno, la síntesis de ATP, la respiración celular y fosforilación oxidativa (Hernández *et al.*, 2013).

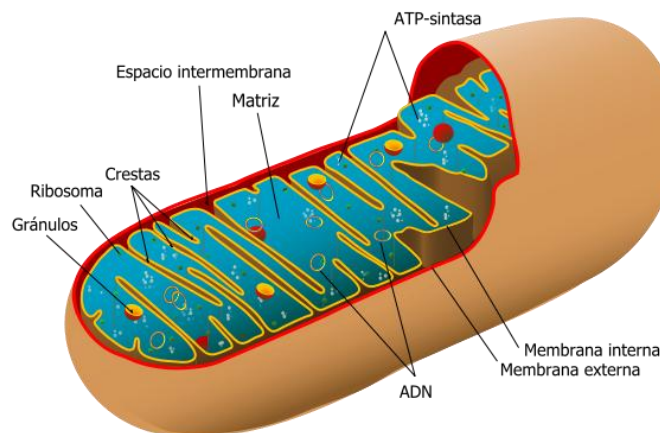


Fig. 10. Estructura general de la mitocondria: conformada por una doble membrana celular (membrana interna y externa), el espacio intermembrana y la matriz mitocondrial. La membrana interna forma crestas mitocondriales, lugar donde se lleva a cabo la fosforilación oxidativa. Contiene su propio ADN y ribosomas que le permiten realizar procesos metabólicos como el ciclo de Krebs (de Gómez-Puyou y García-Trejo 2015).

La importancia de las mitocondrias a nivel cerebral es elevada debido a las demandas energéticas de las propias neuronas, las cuales dependen de un suministro continuo de ATP para poder mantener los potenciales de acción y la sinapsis, por lo que alteraciones en la función mitocondrial pueden estar asociadas a una disminución de la eficiencia neuronal, afectando de manera directa procesos cognitivos (Mattson *et al.*, 2008). Además, las mitocondrias regulan el calcio intracelular, modulando la activación de cascadas de señalización dependientes de Ca^{2+} , lo que influye en la función celular y en procesos neuronales asociados a la excitabilidad, como la liberación de neurotransmisores y el metabolismo energético ajustando la producción de ATP según la demanda (Duchen, 2000). Las mitocondrias se distribuyen a lo largo de los axones y en las terminales sinápticas, donde contribuyen a satisfacer las demandas energéticas asociadas a la liberación de neurotransmisores la recaptación vesicular (Sheng & Cai, 2012)

1.8.1 La cadena de transporte de electrones y fosforilación oxidativa

La cadena de transporte de electrones (CTE) es un sistema organizado que se encuentra en la membrana interna mitocondrial, y su función principal es la transferencia de



electrones derivados de la oxidación de nutrientes hacia los aceptores finales, lo que permite la generación de un gradiente electroquímico de protones. La CTE está conformada por una serie de complejos enzimáticos y acarreadores que actúan en conjunto para mantener el metabolismo de las células (figura 11) (Nicholls & Ferguson, 2013).

El Complejo I o también conocido como NADH-ubiquinona oxidoreductasa o NADH deshidrogenasa, es el primer punto de entrada de los electrones provenientes de rutas catabólicas como el ciclo de Krebs a la CTE, es uno de los complejos más grandes ya que está constituido por múltiples subunidades en una estructura que asemeja a la forma de la letra “L”. Su función principal es transferir electrones desde el NADH hacia la ubiquinona o coenzima Q (Hirst, 2013).

El complejo II o succinato deshidrogenasa conecta directamente el ciclo de Krebs con la cadena de transporte de electrones (CTE). A diferencia de otros complejos de la CTE, no bombea protones, pero transfiere electrones desde el succinato hacia la ubiquinona a través de flavoproteínas y centros hierro-azufre. Su estructura relativamente simple y su localización en la membrana interna implican que no contribuye al gradiente electroquímico de protones, por lo que su función principal es catalizar la oxidación de succinato a fumarato y transferir los electrones resultantes a la ubiquinona (Sun *et al.*, 2005).

El complejo III o Ubiquinol-citocromo C oxidoreductasa, conformado por varias subunidades que incluyen citocromos y proteínas con centros hierro azufre. Funciona mediante el ciclo Q, proceso durante el cual los electrones son transferidos al citocromo C, al mismo tiempo que se produce el bombeo de protones hacia el espacio intermembrana contribuyendo al gradiente electroquímico necesario para la síntesis de ATP (Crofts, 2004).

El complejo IV o citocromo C oxidasa, es el punto final de la CTE. Este complejo recibe los electrones provenientes del citocromo C y los remite a una molécula de oxígeno molecular, el aceptor final de electrones, dando lugar a la formación de agua. Está conformado por centros de hierro y cobre que facilitan la reducción eficiente del oxígeno, además se liberan protones que consolida el gradiente electroquímico en el espacio intermembrana (Rich & Maréchal, 2010).

Finalmente, el gradiente generado por la acumulación de protones en el espacio intermembrana por los complejos I, III y IV, es aprovechado por la ATP sintasa, conocida

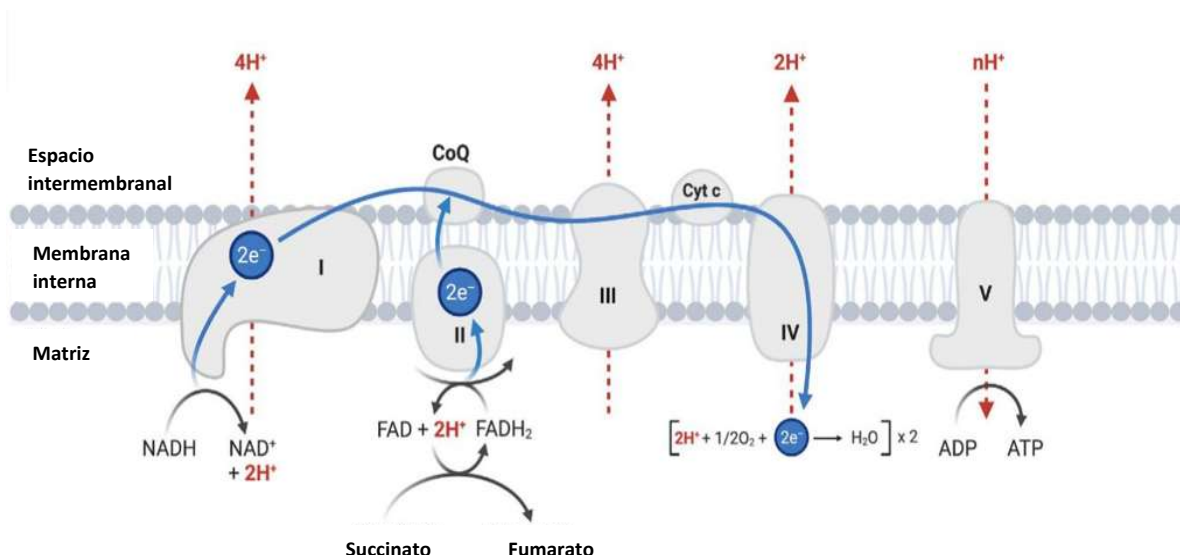


Fig. 11. Cadena de transporte de electrones (Yin & O'Neill., 2021). La imagen representa las rutas de transferencia de electrones (en azul) y el movimiento de protones (en rojo) dentro de la cadena de transporte de electrones (ETC) mitocondrial. Los electrones ingresan a la ETC a través del NADH en el complejo I (NADH deshidrogenasa) y del FADH₂ generado por la oxidación del succinato en el complejo II (succinato deshidrogenasa). Luego, los electrones son conducidos por la Coenzima Q (CoQ) hacia el complejo III (citocromo c reductasa) y, finalmente, mediante el citocromo c, llegan al complejo IV (citocromo c oxidasa), donde participan en la reducción del oxígeno a agua. Este flujo electrónico, junto con la translocación de protones a través de la membrana interna mitocondrial, establece un gradiente electroquímico que alimenta la síntesis de ATP en el complejo V (ATP sintasa).

también como complejo V. esta enzima es altamente especializada que permite el retorno de los protones hacia la matriz mitocondrial, este paso de protones genera una rotación mecánica del complejo que induce la fosforilación de la adenosina de difosfato (ADP) para formar ATP, proceso conocido como fosforilación oxidativa. Sin embargo, durante el proceso una pequeña porción de electrones puede escapar del sistema, particularmente en los complejos I y III, dando lugar a la formación de moléculas altamente reactivas conocidas como especies reactivas de oxígeno (ERO) (Boyer, 1997; Walker, 2013).



1.8.2 Impacto de las especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidante

Las especies reactivas de oxígeno son moléculas altamente reactivas derivadas del metabolismo aeróbico, generadas como subproductos de la cadena de transporte de electrones (Sies & Jones, 2020). Entre las ERO más relevantes se encuentran las siguientes:

Principales especies reactivas de oxígeno	
Especies radicales	
Superóxido	$O_2^{\cdot -}$
Hidroxilo	$\cdot OH$
Radical peroxilo	$ROO^{\cdot}$
No radicales	
Peróxido de hidrogeno	H_2O_2
Ozono	O_3

Tabla 3. Principales especies reactivas de oxígeno, radicales y no radicales (modificado de; Carvajal, 2019).

En condiciones fisiológicas, participan en procesos de señalización celular, regulación genética y defensa inmunológica, por lo que las ERO cumplen funciones reguladoras cuando se mantienen en niveles controlados (Sies & Jones, 2020), se estima que el rango fisiológico normal de peróxido de hidrógeno, una de las principales ERO, oscila entre los 1 – 10 nM aproximadamente (Dovrou, *et al*, 2023). No obstante, cuando la producción de ERO supera a la capacidad antioxidante de la célula, se genera un estado denominado estrés oxidante, que tiene como principal característica una sobreproducción de ERO acompañado de una disminución de los sistemas de neutralización de las mismas. Este fenómeno favorece la oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos comprometiendo la homeostasis tisular (Forman & Zhang, 2021).

De esta manera, durante el envejecimiento normal, se han descrito un aumento progresivo de ERO y disminución en los sistemas antioxidantes endógenos, lo que favorece la acumulación de daño oxidante a lo largo del tiempo. Este proceso ocasiona deterioro en tejidos y órganos, incluyendo al sistema nervioso, donde las neuronas son altamente



vulnerables debido a su elevada tasa metabólica, su limitada capacidad de regeneración y su alto contenido de lípidos poliinsaturados susceptibles a la peroxidación (Li J, *et al*, 2013).

En el cerebro, el estrés oxidante ocasiona déficits en la función sináptica y alteraciones en la plasticidad neuronal, afectando múltiples regiones cerebrales, incluyendo la CPF y el hipocampo. La acumulación de daño oxidante en estas áreas se ha relacionado con alteraciones en la neurotransmisión, disfunción mitocondrial y deterioro de los procesos de memoria y aprendizaje (Mattson & Arumugam, 2008).

Ante estas afectaciones, las células cuentan con un sistema antioxidante endógeno altamente regulado el cual está integrado por enzimas, así como moléculas no enzimáticas. Estos mecanismos limitan el daño oxidante y preservan la integridad y la función neuronal (Birben *et al.*, 2012).

Por otro lado, cuando la capacidad antioxidante endógena es insuficiente, el consumo de antioxidantes exógenos presentes en la dieta, tales como vitaminas (por ejemplo, vitamina E y C), flavonoides y otros compuestos fenólicos, puede mejorar la eficiencia del sistema antioxidante del organismo y reducir la probabilidad de daño oxidante. La incorporación de antioxidantes dietéticos facilita la actividad de defensas antioxidantes como superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa, lo que disminuye el estrés oxidante inducido por especies reactivas del oxígeno y contribuye a mantener el equilibrio redox en tejido cerebral (Winiarska, *et al*, 2020)



1.9 Sistemas de defensa antioxidante

Los sistemas de defensa antioxidante son los mecanismos biológicos que permiten mantener el equilibrio redox frente a la generación continua de ERO. En concepto base de un antioxidante es el de una molécula o sistema capaz de neutralizar radicales libres o detener las reacciones de oxidación y evitar el estrés oxidante (Jomova *et al.*, 2024)

Los antioxidantes se subdividen en sistemas enzimáticos y no enzimáticos como se muestra en la siguiente figura:

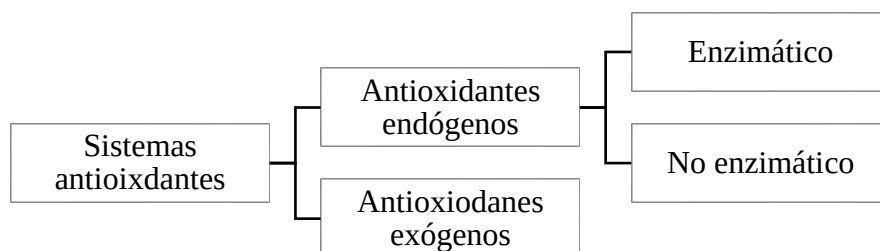


Figura 16. Clasificación de los sistemas antioxidantes (modificado de Guija-Guerra & Guija-poma. 2023).

1.9.1 Sistema antioxidante endógeno enzimático

Este sistema constituye la principal barrera celular frente a la generación desmedida de ERO. Este sistema este conformado por un conjunto de enzimas especializadas que tienen como función catalizar la neutralización de radicales libres y evitar la expansión del daño oxidante sobre las biomoléculas (Jomova *et al.*, 2024). Este sistema comprende de las enzimas antioxidantes propias del organismo entre las que se encuentran las siguientes:

- Superóxido dismutasa (SOD): convierte el anión superóxido en peróxido de hidrogeno y existe en tres isoformas: SOD1 (Cu/Zn) dentro del citosol y el espacio intermembrana; SOD2 (Mn) se encuentra en la matriz mitocondrial; SOD3 (Cu/Zn) se encuentra en el líquido extracelular. (Guija-Guerra & Guija-poma, 2023)
- Glutación peroxidasa (GPX): reacciona con el peróxido de hidrógeno y elimina hidroperóxidos y requiere del glutatión reducido y selenio para su activación.



- Glutación reductasa: tiene la propiedad de reducir al glutación oxidado (GSSG) y formar glutación reducido (GSH). Se dice que cuando se eleva la relación GSSG/GSH existe un ambiente oxidante en la célula.
- Catalasa (CAT): se encuentra en mayor parte en el hígado y riñones y descompone el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno (Guija-Guerra & Guija-poma, 2023).

1.9.2 Sistema antioxidante endógeno no enzimático

Este sistema está constituido por un grupo de moléculas de bajo peso molecular que interviene directamente en la neutralización de radicales libres. A diferencia del sistema enzimático, estos antioxidantes no catalizan reacciones, sino que actúan como donadores de electrones o de hidrogeno, también pueden interrumpir las reacciones en cadena asociadas al daño oxidante como la peroxidación lipídica (Forman & Zhang, 2021).

Uno de los componentes centrales de este sistema es el glutación reducido (GSH) que actúa como cofactor para la enzima GPX, otro antioxidante importante es el ácido úrico, que posee la capacidad de neutralizar radicales hidroxilos y peroxinitito (Jomova *et al.*, 2024).

1.9.3 Antioxidantes exógenos

Los antioxidantes exógenos comprenden un grupo de compuestos bioactivos que el organismo humano no tiene la capacidad de sintetizar por lo que deben ser adquiridos mediante la dieta. Estos compuestos desempeñan un papel importante al reforzar los mecanismos antioxidantes endógenos, lo que contribuye a la neutralización de las ERO (Feillet, 2024).

Dentro de los antioxidantes exógenos más estudiados se encuentran las vitaminas, como la vitamina C y E que actúan como donadores de electrones e interrumpen las reacciones en cadena de la peroxidación lipídica (Godos *et al.*, 2025). Otro grupo importante de antioxidantes dietarios son los polifenoles, una familia de compuestos fenólicos que se caracterizan por su capacidad de neutralizar las ERO, además, tienen la capacidad de influir

en vías de señalización relacionadas a procesos de inflamación y apoptosis, lo que amplía su importancia biológica más allá de su función antioxidante (Jomova *et al.*, 2025).

Los flavonoides, que son parte de la familia de los polifenoles, destacan por su abundancia en la dieta y la diversidad de sus efectos biológicos gracias a su estructura química, que les permite actuar como captadores de radicales libres, quelantes de metales y moduladores de enzimas relacionadas con el metabolismo (Jomova *et al.*, 2025). Adicionalmente, los flavonoides han demostrado capacidad para modular la expresión de genes relacionados con la respuesta antioxidante endógena, así como regular factores de transcripción implicados en la respuesta al estrés oxidativo como el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) (Jomova *et al.*, 2025).

La ingesta moderada de antioxidantes exógenos se asocia con efectos neuro protectores y atenuación de la neuro inflamación, particularmente los flavonoides representan compuestos relevantes en la defensa antioxidante global gracias a su acción directa e indirecta frente al estrés oxidante y la prevención del deterioro funcional de los tejidos y órganos (Szluc *et al.*, 2024).

1.10 Características, propiedades y efectos de los flavonoides

Los flavonoides constituyen una amplia familia de compuestos fenólicos de origen vegetal que forman parte del grupo de los polifenoles. Se caracterizan por presentar un esqueleto básico de 15 átomos de carbono, organizado en dos anillos aromáticos y unidos por un heterociclo oxigenado (figura 17), esta estructura explica la diversidad de sus propiedades fisicoquímicas y biológicas (Panche *et al.*, 2016).

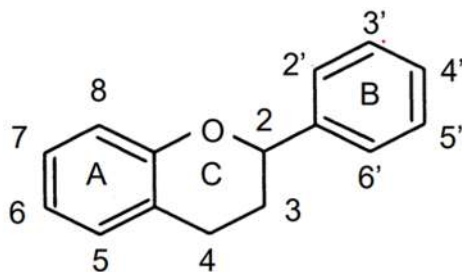


Figura 17. Estructura general de los flavonoides (Higdon, J., & Drake, V, 2023).



Desde el punto de vista funcional, los flavonoides poseen una reconocida actividad antioxidante, atribuida principalmente a su capacidad para donar electrones o átomos de hidrogeno y estabilizar radicales libres, y de la misma manera, pueden actuar como quelantes, además, su acción biológica también incluye la modulación de enzimas antioxidantes (Panche *et al.*, 2016).

En el sistema nervioso poseen un efecto neuro protector, ya que estos compuestos tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y acumularse en regiones cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal. A nivel celular los flavonoides se han relacionado con la preservación de la función mitocondrial y en consecuencia el retraso del proceso de envejecimiento (Ferri, *et al.*, 2015). Además, los flavonoides pueden influir positivamente en los procesos neurológicos mediante interacciones con cascadas de señalización de proteínas y lípidos cinasas. Estas rutas abarcan la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B), que es un potenciador de células B (figura 18), junto con las vías de la proteína cinasa C (PKC), la fosfatidilinositol 3-cuinasas (PI3K)/Akt, y las cinasas activadas por mitógenos (MAPK). Las MAPK regulan diversos procesos celulares al transformar señales externas en respuestas internas. Por su parte, los flavonoides y sus metabolitos interactúan selectivamente con las vías de MAPK al unirse a cinasas como MAP cinasa 1 (MEK1), MEK2 y receptores de membrana. Estas cinasas potencian el impacto de los flavonoides en la vía de la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK). Los flavonoides presentan similitudes estructurales con varios moduladores farmacológicos de la vía de señalización ERK. Además, la activación de la proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP (CREB) se ha observado tras la activación de ERK, lo que puede generar una regulación positiva de rutas neuroprotectoras. Los flavonoides también estabilizan factores nucleares como el factor eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2) y el factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1), que actúan como reguladores del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ) y activan la vía del coactivador-1 α del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 α). Al modificar estas rutas moleculares, los flavonoides retardan la segregación de proteínas asociadas a la demencia como la proteína beta amiloide (A β) y mitigar el estrés oxidante, mejorando la función mitocondrial, así como también disminuir la resistencia a la insulina, además de modular las cascadas Akt/PKB y ERK1/2 al inhibir la actividad de PI3K.

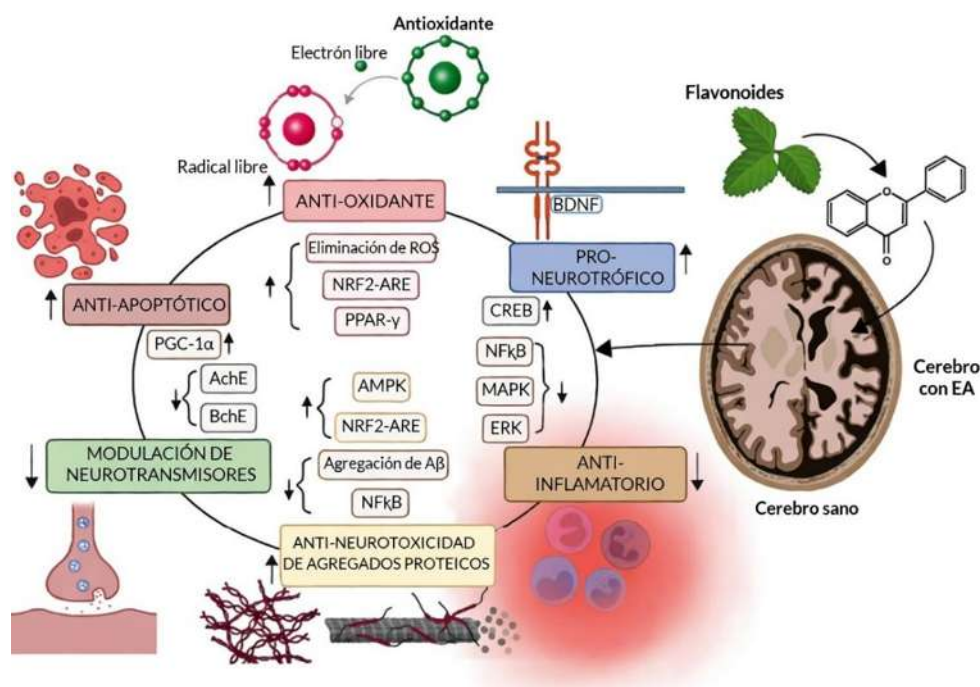


Figura 18. Vías moduladas por los flavonoides (modificado de Minocha, *et al* 2022): la activación e inhibición de diferentes vías relacionadas al estrés oxidante e inflamación por parte de los flavonoides es amplia y selectiva gracias a su estructura tricíclica y su capacidad para donar electrones e influir en las diferentes rutas y vías de señalización. Estas propiedades los han convertido en objetos de interés incluso para tratar enfermedades como la EA, aunque las investigaciones continúan.

1.11 La medicina tradicional y plantas medicinales

La medicina tradicional es un conjunto de prácticas, conocimientos y creencias relacionadas con la salud, que se ha desarrollado a lo largo de generaciones y que se basa principalmente en el uso de recursos naturales, en especial, plantas. Esta práctica ha sido empleada a lo largo de la historia para la prevención y el tratamiento de enfermedades y en la actualidad ha cobrado relevancia particularmente en países desarrollados (World Health Organization [WHO], 2019).

Por otro lado, las plantas medicinales representan uno de los pilares fundamentales de la medicina tradicional, gracias a los avances científicos y tecnológicos, se sabe que las plantas utilizadas con enfoque terapéutico poseen compuestos bioactivos conocidos como



metabolitos secundarios, a los que se les atribuye dichos efectos. El interés científico por estos metabolitos ha aumentado de manera significativa ya que muchos de ellos sirvieron de base para el desarrollo de fármacos modernos (Atanasov *et al.*, 2021).

La ONU reconoce que esta práctica sanitaria es importante ya que con frecuencia es subestimada y cada día su demanda va en aumento, así como los estudios sobre ella (Guaraca *et al.* 2022). Actualmente en México se conocen con 3352 especies de uso medicinal registradas en el herbario medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social y se estima que puede ascender a 5000 tomando en cuenta la familia, género y especie de cada planta (Fernández M., & Erasto J., 2021). Entre las plantas más populares y ampliamente utilizadas como remedios herbolarios se encuentran:

- Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller): reconocida por sus propiedades cicatrizantes, regenerativas y antiinflamatorias, gracias a compuestos bioactivos como el acemanano y la aloína. Su uso tópico es común en el tratamiento de quemaduras, heridas e irritaciones cutáneas, y se ha demostrado su capacidad para promover la regeneración celular y la reparación tisular (Sánchez-Machado *et al.*, 2017).
- Manzanilla (*Matricaria chamomilla* L.): destaca por sus efectos calmantes, digestivos y antiinflamatorios, atribuibles a compuestos como el α -bisabolol y la apigenina. Su infusión es una de las más consumidas a nivel mundial y se utiliza tradicionalmente para aliviar molestias gastrointestinales, reducir la ansiedad leve y favorecer el sueño (Srivastava *et al.*, 2010).
- Árnica (*Arnica montana* L.): es una planta ampliamente conocida por su efecto analgésico y antiinflamatorio, debido a la presencia de lactonas sesquiterpénicas como la helenalina, que inhibe mediadores proinflamatorios. Se utiliza en forma de pomadas o ungüentos para reducir dolor muscular, hematomas y contusiones (Klaas *et al.*, 2002).

1.11.1 Características y propiedades de *Bauhinia variegata*

La especie vegetal *Bauhinia variegata*, también es conocida como “pata de vaca”, “pezuña de vaca” o inclusive “orquídea de primavera”, es una especie arbórea que pertenece a la familia Fabaceae, es una especie ampliamente distribuida en regiones tropicales y

subtropicales, especialmente en el sur y sudeste de Asia, y su uso es principalmente ornamental y medicinal. Se caracteriza por hojas bilobuladas, flores vistosas de tonalidades rosas o purpuras (figura 19) y vainas alargadas (Sharma *et al.*, 2019).



Figura 19. Hojas (izquierda) y flores (derecha) de la especie vegetal *Bauhinia variegata*

En la medicina tradicional, se utiliza *B. variegata* para el tratamiento de trastornos inflamatorios, infecciones, alteraciones metabólicas y afecciones gastrointestinales, además se utiliza como agente astringente, antiinflamatorio y antioxidante (Singh *et al.* 2019). Desde el punto de vista fitoquímico, *B. variegata* contiene una amplia variedad de compuestos fenólicos entre los que destacan los flavonoides, específicamente compuestos como la quercetina, el kaempferol y la rutina que son reconocidos por su amplia actividad antioxidante (Kumar *et al.*, 2019). Adicionalmente se ha reconocido que *B. variegata* posee actividad hipoglucemiante, gracias a compuestos bioactivos como la quercetina y el kaempferol, lo que, en conjunto con el resto de sus propiedades, ha despertado un importante interés farmacológico debido a su potencial en modelos experimentales de estrés oxidante (Singh *et al.* 2019).

El interés científico por *B. variegata* se ha extendido hacia su posible papel neuro protector, donde se sugiere que los diversos extractos de esta planta podrían influir positivamente en procesos relacionados con la función neuronal, la plasticidad sináptica y la protección frente al daño oxidante cerebral los cuales son mecanismos clave para el buen transcurso del envejecimiento el deterioro cognitivo normal que se presenta en esta etapa. Por todo lo anterior, *B. variegata* se posiciona como una especie vegetal de amplio interés para investigaciones enfocadas en neurobiología y envejecimiento (Kumar *et al.*, 2019).



2. ANTECEDENTES

Los diversos estudios sobre el envejecimiento presentan una serie de patrones que permiten definir marcadores característicos para este proceso. Sánchez y colaboradores señalan que en individuos sanos la variabilidad de las habilidades cognitivas es independiente de la edad, es decir, que algunos adultos mayores son poco afectados por los efectos del envejecimiento cerebral, a diferencia de otros que, si presentan mayor deterioro cognitivo, a este mecanismo de adaptaciones de las redes neuronales lo denominaron como “reserva cognitiva”. Su documentación señala que las personas que fueron estimuladas cognitivamente en mayor medida en fases tempranas de la infancia y la juventud poseían una mejor reserva cognitiva durante la vejez (Sánchez *et al.* 2017).

Adicionalmente, Hernández y colaboradores, realizaron una serie de pruebas que permitieron evaluar la memoria verbal-visual y verbal-espacial en diferentes grupos de edades con la finalidad de demostrar las consecuencias del envejecimiento en estas habilidades cognitivas, una de estas pruebas es el paradigma denominado “N-Back” donde se presenta una secuencia continua de estímulos visuales como letras o números y la tarea consiste en decidir si el estímulo actual coincide con el mostrado en “N” posición, por lo que en 1-back, se debe comparar el estímulo actual con el inmediatamente anterior, el 2-back con el mostrado hace dos posiciones y así sucesivamente.

Los resultados de la tabla 4 evidencian que los grupos experimentales de jóvenes y adultos mayores, tuvieron la misma eficiencia para procesar las tareas simples, es decir, 1-back, debido a que la demanda cognitiva es mínima, por el contrario, un aumento en la dificultad de la prueba, es decir, 2-back, muestra una menor eficiencia en la memoria de trabajo en los adultos mayores, por lo que se demuestra que durante el envejecimiento los recursos cognitivos se ven reducidos (Hernández, 2011).



	Experimento 1				Experimento 2			
Prueba	verbal		Visual		verbal		visual	
Complejidad	1-back	2-back	1-back	2-back	1-back	2-back	1-back	2-back
	% de respuestas correctas				% de respuestas correctas			
Jóvenes	96.7 [‡]	93.0 [‡]	94.9 [†]	88.0 ^{*†‡}	98.5 [‡]	91.7 [‡]	96.4 ^{†‡}	90.7 ^{*†‡}
Mayores	97.0 [‡]	89.6 [‡]	93.0 [†]	77.7 ^{*†‡}	96.4 [‡]	89.2 [‡]	92.0 ^{†‡}	77.1 ^{*†‡}
	Tiempo de reacción (ms)				Tiempo de reacción (ms)			
Jóvenes	645 [‡]	763 [‡]	755 ^{†‡}	930 ^{†‡}	737 [‡]	964 [‡]	761 ^{†‡}	1045 ^{†‡}
Mayores	770 ^{*‡}	1042 ^{*‡}	937 ^{*†‡}	1206 ^{*†‡}	840 ^{*‡}	1102 ^{*‡}	906 ^{*†‡}	1190 ^{*†‡}

Tabla 4. Evaluación de la memoria verbal-visual y verbal-espacial. Ambos experimentos presentan dos niveles de complejidad, siendo el 1-back el más simple y 2-back más complejo. Los grupos experimentales son: Adultos jóvenes (n=21) de edad promedio 25 años y adultos mayores (n=21) de 65 años o más, dentro del mismo grupo. Se realizó un análisis ANOVA mixto de dos vías ($p > 0,05$). (Hernández, 2011).

* Diferencia significativa entre grupos (jóvenes vs. mayores).

† Diferencia significativa entre modalidad verbal y visual dentro del mismo grupo.

‡ Diferencia significativa entre niveles de complejidad (1-back vs. 2-back)

Por otro lado, en el caso de los roedores, los descubrimientos sobre el envejecimiento cerebral muestran un deterioro en el aprendizaje espacial. Estos daños a nivel cerebral a causa del envejecimiento se ven reflejados en la memoria espacial de roedores de diferentes edades como demostró Olesen y colaboradores utilizando la prueba del laberinto acuático de Morris (figura 20).

En la figura 20 se aprecia una menor latencia de escape de los grupos jóvenes (3-6 meses), lo cual se traduce con un mejor desempeño cognitivo que contrasta con el grupo de roedores mayores de edad (18 meses) con un desempeño reducido. Este estudio demostró que el envejecimiento afecta también a los roedores, especialmente en las capacidades de memoria espacial y de trabajo similar a los seres humanos. Adicionalmente, los autores reportaron que estas alteraciones conductuales se asocian con un deterioro de la función mitocondrial en el cerebro, que se evidencia por una disminución de la eficiencia de la cadena respiratoria y un aumento del estrés oxidante, particularmente alteraciones en la actividad de los complejos mitocondriales y una menor producción de ATP en animales viejos (Olesen *et al*, 2020). En este sentido Bishop y colaboradores asociaron el deterioro cerebral a causa del envejecimiento con la función mitocondrial, sugiriendo que la mitocondria tiene una

participación moduladora en dicho proceso, por lo que una deficiencia en la función mitocondrial y alteraciones en la propia cadena de transporte de electores son considerados biomarcadores de envejecimiento, además sugieren que el daño oxidante, a causa del metabolismo mitocondrial, es el principal causante del deterioro relacionado con la edad (Bishop, 2010).

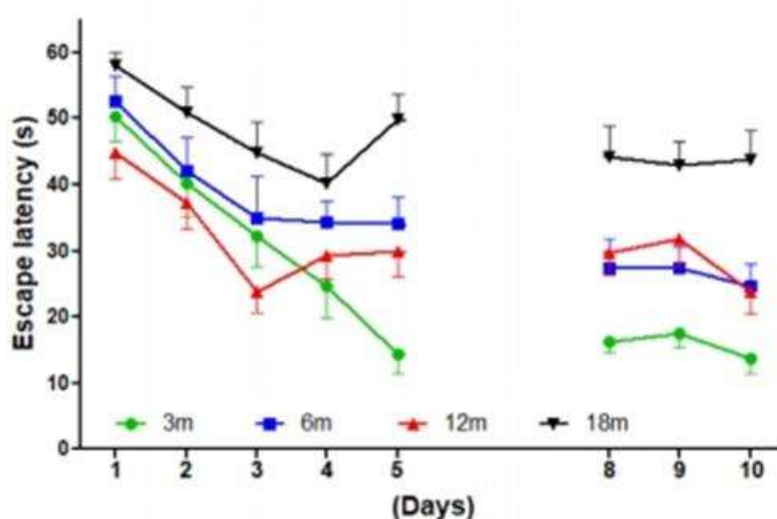


Figura 20. Latencia de escape en la prueba del laberinto acuático de Morris. La pérdida de la memoria espacial en roedores de hasta 18 meses de edad se aprecia a lo largo de los 10 días de prueba, donde se aprecia una correlación entre la edad y la eficiencia en el desarrollo de la tarea. Se agregan 2 días de descanso (día 6 y 7) con la finalidad de evaluar la capacidad de retención de la información y la memoria de trabajo en los días consecuentes (día 8). El grafico representa las medias $\pm$ SEM (Olesen *et al*, 2020).

En este contexto, las mitocondrias cerebrales de personas mayores consumen menos oxígeno y generan menos ATP. De manera sorprendente, no todos los complejos respiratorios se ven afectados de la misma manera durante el envejecimiento. Una observación común basada en estudios en roedores es la disminución de la actividad de los complejos I y IV de la CTE (Tabla 6), mientras que la actividad de los complejos II y III es inconsistente (Boveris *et al*, 2008).



Grupo y edad	Complejo I (nmol de citocromo c/min/mg prot)	Complejo IV (nmol de citocromo c/min/mg prot)	Daño oxidante ([0.1 * carbonilo proteína + TBARS (ambos en nmol/mg proteína)]/2)	Rendimiento neurológico (medias del porcentaje de éxito)
28 semanas	330 ± 10	124 ± 8	5.1 ± 0.3	58–81 %
52 semanas	273 ± 9*	96 ± 8*	7.1 ± 0.4*	37*–54* %
78 semanas	212 ± 6 8*	79 ± 7*	8.7 ± 0.4*	17*–45* %

Tabla 5. Actividad de los complejos enzimáticos I y IV y daño oxidante en mitocondrias de cerebro de ratas (modificada de Boveris et al, 2008). Ratones machos Swiss CD-1-UCadiz. n=12. El rendimiento neurológico fue evaluado con las pruebas de cuerda floja y el laberinto elevado en T *P< 0,05 para envejecimiento, respecto a la edad anterior.

Un estudio de Venkateshappa (2012) realizado en tejidos cerebrales postmortem de individuos de diversas edades, que van desde los neonatos hasta los adultos mayores de 80 años y de género mixto, a los cuales se les evaluaron la actividad enzimática de los complejos de la CTE, relevaron una disminución significativa de la actividad del complejo I en hipocampo y CPF asociada a la edad. De manera similar, Ojaimi y colaboradores (1999) analizaron tejidos cerebrales postmortem de 32 individuos de entre 20 y 85 años, de géneros mixtos y retraso postmortem promedio de 22 h. evaluaron la actividad enzimática de los complejos de la CTE en el hipocampo y la CPF, observando una disminución significativa en la actividad del complejo IV en hipocampo y con una tendencia similar en la CPF. Otro estudio realizado por Cottrell y colaboradores en 2001, examinaron el tejido cerebral del hipocampo de 24 individuos de entre 2 y 95 años de edad, géneros mixtos y un retraso postmortem de 4 a 53 h (promedio 22 h), evaluaron la actividad del complejo IV y encontraron deficiencia en su actividad, que resultó ser más marcada en los adultos mayores. La reducción de la actividad del complejo IV aumenta el estado redox de la CTE, que estimula la fuga de electrones y la producción de ERO (Stefanatos & Sanz, 2018).

De esta manera, los daños asociados a la edad en la mitocondria pueden ser acompañados por una reducción en el proceso de transferencia de electrones, así como un aumento de la permeabilidad de la membrana a H⁺ y reducción en la síntesis de ATP (Boveris et al, 2008).



La mayor concentración de ERO se encuentran en las mitocondrias, donde son generadas como subproducto de la fosforilación oxidativa. Se ha observado que, en condiciones fisiológicas, las mitocondrias cerebrales convierten hasta el 2% del consumo de oxígeno total en ERO. Por su lado las neuronas parecen ser más sensibles a los daños oxidantes ya que el cerebro posee una gran cantidad de lípidos insaturados que lo hace susceptible a la peroxidación lipídica directamente en las membranas celulares. En las proteínas causan cambios estructurales en las cadenas laterales de aminoácidos (Singh *et al.* 2022). Las alteraciones en la señalización de ERO en sus sitios específicos altera la respuesta celular de control y promueve la muerte celular, por lo que los niveles de daño oxidante en el cerebro se correlacionan con el rendimiento en diferentes pruebas cognitivas (Stefanatos & Sanz, 2018). Además, algunas regiones cerebrales como el hipocampo y la amígdala son más sensibles al estrés oxidante, el caso del hipocampo, las neuronas más vulnerables son las que se encuentran en la región CA1, sitio donde además se ha encontrado una acumulación elevada de carbonilos proteicos durante el envejecimiento y una disminución importante en el consumo de oxígeno durante el envejecimiento, sin embargo, aunque ciertas regiones cerebrales, como el hipocampo, se ven afectadas por el aumento del estrés oxidante, algunas otras como la corteza prefrontal podrían ser estimuladas por un efecto de hormesis durante el envejecimiento (Stefanatos & Sanz, 2018).

Como consecuencia de la influencia que ejercen las alteraciones bioquímicas y fisiológicas asociadas al envejecimiento cerebral, se han realizado numerosos intentos para detener el deterioro relacionado a la edad mediante la suplementación con antioxidantes encontrados en frutas, verduras y especies vegetales que han servido a través de los años como medicina alternativa y tratamiento auxiliar (Chakrabarti *et al.*, 2011). Recientemente ha habido un gran interés en el empleo de extractos de plantas o alimentos ricos en flavonoides para prevenir la neurodegeneración relacionada con la edad ya que diversos estudios han demostrado que mejoran la funcionalidad cognitiva al proteger las neuronas vulnerables y mejorar la función neuronal existente mediante diferentes mecanismos. Uno de estos mecanismos es la modulación de vías de señalización, como las vías PI3 cinasa (PI3K)/Akt, la proteína cinasa C (PKC) y la vía de la pretilina cinasa activada por mitógenos (MAP K), estas modulaciones en las vías pueden ocasionar cambios en la actividad de las caspasas,



especialmente la caspasa-3 lo que bloquea directamente la oxidación neuronal y previene la apoptosis (Vauzour *et al*, 2008).

Los flavonoides comprenden un grupo de compuestos poli fenólicos abundantes en la naturaleza. Su estructura cíclica (difeníl-propano) le confiere una alta capacidad antioxidante con importantes propiedades biológicas como antidiabéticos, antiinflamatorios, antibacterianos, neuro protectores, entre otras. La actividad antioxidante de los flavonoides se debe a su actividad de neutralización de los radicales libres, otros autores también se refieren a la inhibición de oxidasas como la lipoxigenasa y ciclooxigenasa evitando así la generación de ERO, a la par que estimulan otras enzimas antioxidantes como la catalasa y el superóxido dismutasa, además de elevar de manera significativa los niveles de glutatión reducido (GSH) y modular múltiples vías como NRF2 y MAPK (Pérez, 2003).

En este sentido, existen especies vegetales conocidas popularmente por sus beneficios para la salud atribuidos a los compuestos bioactivos como los flavonoides, tal es el caso de la planta *Bauhinia variegata* la cual es ampliamente conocida por sus propiedades antidiabéticas y antihipertensivas. Los análisis fitoquímicos de esta especie vegetal muestran altas concentraciones de flavonoides y otros metabolitos secundarios como terpenos, taninos y en menor cantidad alcaloides. En la tabla 6 se puede apreciar los distintos solventes utilizados en el estudio para la recuperación de distintos biocompuestos de las flores de la propia planta (Uddin, 2012). Si bien la concentración exacta de cada compuesto es variable y dependiente de cada ambiente y sus condiciones, un estudio realizado por Gunalan y colaboradores en el 2013 mostro una concentración de flavonoides totales de 1.64 mg por cada gramo de hojas de *Bauhinia variegata* recuperados en etanol (Gunalan *et al*, 2013).

Componente	n-hexano	cloroformo	etanol	metanol	Extracto crudo
alcaloides	-	-	-	-	-
flavonoides	-	+	+	+	+
taninos	-	-	-	+	+
saponinas	+	+	+	-	+

Tabla 6. Presencia de metabolitos secundarios recuperados en distintos solventes
Signo (+): indica presencia; Signo (-): indica ausencia. (modificado de Uddin, 2012).

Además, ensayos de actividad antioxidante *in vitro* realizados por Bathia y colaboradores demostraron que el extracto etanólico de hojas de *Bauhinia variegata*, posee una elevada capacidad de captación de radicales libres, para el caso del ensayo DPPH alcanzando un porcentaje de inhibición del 53%, mientras que para la prueba de ABTS un porcentaje de 58%, evidenciando la alta capacidad los biocompuestos presentes en las hojas de *B. variegata* para neutralizar radicales libres (Bathia, *et al.* 2011).

En relación a la toxicidad, estudios realizados en ratones administrados por vía oral, mostraron signos comprometedores en la piel, ojos y mucosas nasales de los roedores seguidos de la muerte a dosis de 2000 mg/kg de peso corporal. En este mismo estudio se probaron diferentes dosis del extracto etanólico de la planta (200 y 400 mg/kg de peso) en un modelo de estrés oxidante inducido por sobrecarga de hierro. Ambas dosis produjeron una reducción en los niveles de peroxidación lipídica, sin embargo, el efecto más pronunciado fue con la dosis de 400 mg/kg, lo que indica una respuesta dependiente de la dosis (Marasani *et al.*, 2013) como se observa en la figura 21:

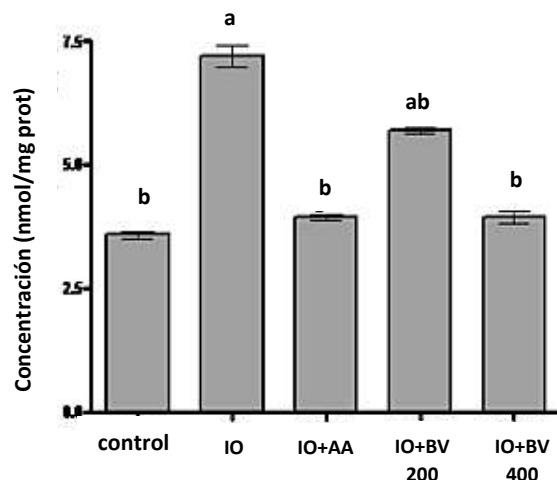


Figura 21. Efecto protector del extracto etanólico de *Bauhinia variegata* sobre los niveles de peroxidación lipídica en ratas sometidas a estrés por sobrecarga de hierro. (IO = sobrecarga de hierro; IO + AA = sobrecarga de hierro + antioxidante; IO + BV sobrecarga de hierro + *Bauhinia variegata*) Los datos se expresan como media $\pm$ SEM. n = 6. a = p < 0,001 frente al control; b = p < 0,001 frente a sobrecarga de hierro.

Un estudio similar de Solanki y colaboradores, evaluó los efectos del extracto etanólico de *Bauhinia variegata* en la neurodegeneración ocasionada por la neuropatía



diabética y su alteración en el sistema nervioso (tabla 7), utilizando el *ensayo de la placa caliente* (Hot plate assay), donde se cuantifico el tiempo que las ratas retiraban sus patas del calor, y la *prueba de inmersión de cola* (Tail inmersión test), donde se evaluó el tiempo de los movimientos de la cola. Para ello utilizaron un fármaco con efectos neuro protectores demostrados, la glibenclamida, sobre un grupo de ratas enfermeras con tratamiento y sin tratamiento como controle positivos, donde se aprecia la mejoría en las latencias, en comparación con las ratas enfermas sin tratamiento, tanto en la prueba de la placa caliente, como en la inmersión de cola. Los animales con neuropatía diabética mostraron una reducción significativa del umbral del dolor ante estímulos térmicos en comparación con las ratas control. Por su parte, el tratamiento con el extracto de Bauhinia variegata produjo un aumento significativo del umbral del dolor respecto al grupo con enfermedad e incluso frente a los animales tratados con glibenclamida. En particular, las ratas tratadas con la dosis de 400 mg/kg presentaron el mayor incremento del umbral nociceptivo, lo que indica una disminución de la sensibilidad al dolor. Estos resultados sugieren un efecto preservador y neuroprotector del extracto etanólico de Bauhinia variegata sobre el sistema nervioso, dependiente de la dosis (Solanki *et al.*, 2023).

Test	Grupos de animales				
	Control normal	Control Enfermedad	Tratamiento Glibenclamida	Extracto etanólico BV (200 mg/kg)	Extracto etanólico BV (400 mg/kg)
Hot plate assay	4.614 ± 083	2.092 ± 0.231 [#]	3.94 ± 0.127*	3.57 ± 0.274*	5.122±0.907**
Tail immersion test	6.56 ± 0.86	3.02 ± 0.10 [#]	5.09 ± 0.48*	6.77 ± 0.63*	6.10 ± 0.42*

Tabla 7. Comparación de la latencia de respuesta al estímulo térmico (s). *p < 0.05 diferencias significativas entre BV y glibenclamida contra el control enfermedad; **p < 0.01 gran diferencia significativa entre BV y control enfermedad (neuropatía diabética); #p < 0.05 diferencia significativa entre las ratas control enfermedad comparadas con el control normal (Solanki *et al.*, 2023).



3. JUSTIFICACIÓN

El envejecimiento representa un fenómeno de alto interés, debido al aumento de la esperanza de vida y a la mayor prevalencia de alteraciones cognitivas asociadas a la edad. Entre los mecanismos biológicos implicados, el estrés oxidante desempeña un papel central en el deterioro del sistema nervioso central, afectando de manera particular regiones cerebrales involucradas en la cognición y la conducta, como el hipocampo y la corteza prefrontal. Las mitocondrias son esenciales para la homeostasis neuronal al ser responsables de la producción de energía mediante la fosforilación oxidativa; sin embargo, este proceso también constituye una fuente importante de especies reactivas de oxígeno (ERO). Durante el envejecimiento, el desequilibrio entre la producción de ERO y los sistemas antioxidantes endógenos favorece un estado redox alterado que compromete la función mitocondrial, la plasticidad neuronal y, en consecuencia, el desempeño cognitivo.

En este contexto, los compuestos de origen natural han surgido como una alternativa potencial para modular los efectos del estrés oxidante asociado a la edad. Los flavonoides, en particular, destacan por su capacidad antioxidante y su influencia sobre la función mitocondrial. *Bauhinia variegata* es una especie vegetal con reconocidas propiedades biológicas, atribuidas principalmente a flavonoides como kaempferol, quercetina y rutina; sin embargo, la evidencia experimental sobre sus efectos en el envejecimiento cerebral es aún limitada. Por ello, la evaluación del extracto etanólico de *B. variegata* en un modelo animal de envejecimiento normal, integrando análisis conductuales y bioquímicos mitocondriales, resulta relevante para ampliar el conocimiento sobre el papel de los compuestos bioactivos durante el envejecimiento cerebral.



4. HIPÓTESIS

La administración oral del extracto etanólico de *Bauhinia variegata* preserva las funciones cognitivas en un modelo murino de envejecimiento normal mediante la modulación del estado redox mitocondrial y la reducción del estrés oxidante en el hipocampo y la corteza prefrontal.

5. OBJETIVO GENERAL

Evaluar los efectos del extracto etanólico de *Bauhinia variegata* sobre el estado redox mitocondrial y el estrés oxidante en el hipocampo y la corteza prefrontal, así como su posible relación sobre las funciones cognitivas, en un modelo murino de envejecimiento normal.

6. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Evaluar la actividad antioxidante *in vitro* del extracto etanólico de *Bauhinia variegata*
2. Evaluar los efectos del extracto etanólico de *Bauhinia variegata* en la memoria y el aprendizaje espacial de ratas viejas y jóvenes.
3. Evaluar los efectos del extracto etanólico de *Bauhinia variegata* en la función mitocondrial del hipocampo y la corteza prefrontal de ratas viejas y jóvenes
4. Evaluar los efectos del extracto etanólico de *Bauhinia variegata* sobre la generación de especies reactivas de oxígeno en el hipocampo y la corteza prefrontal de ratas viejas y jóvenes



7. MATERIALES Y METODOS

7.1 Modelo experimental

Se utilizaron ratas macho de la cepa Sprague Dawley jóvenes de 6 a 8 meses de edad y ratas viejas de la misma cepa de 18 a 24 meses, mantenidas dentro de cajas para roedores con un máximo de 3 animales por caja, conservando la higiene y buenas condiciones de su sustrato. Los animales se mantuvieron en el bioterio de las instalaciones del Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI) en condiciones ambientales estándar con ciclos de 12 horas luz/oscuridad y acceso *ad libitum* a agua purificada y alimento. Todos los procedimientos de manipulación y cuidado de los animales se realizaron de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 aprobados por el comité de bioética del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas. El tamaño de muestra se estableció en 12 animales por grupo experimental y se incluyeron únicamente animales clínicamente sanos sin signos de enfermedad o alteraciones motoras evidentes. El peso corporal de los animales se registró de manera semanal durante el periodo de administración de 30 días. El registro y análisis de las pruebas conductuales y cognitivas se realizó en condiciones de cegamiento respecto al tratamiento y procurando efectuarse dentro de un horario fijo del día (entre las 8 y 14 h).

7.2 Obtención del extracto etanólico de *Bauhinia variegata*

Se recolectó el material vegetal únicamente de las hojas del árbol, seleccionadas rigurosamente mediante criterios de selección y de exclusión. Las hojas fueron llevadas a sequedad a temperatura ambiente por un periodo aproximado de 15 días y posteriormente trituradas hasta la obtención de partículas finas. Se realizó un macerado en etanol al 96 % con el triturado a una relación de 20mL EtOH/g de planta y se dejó reposar por 15 días en refrigeración. Transcurrido el tiempo se filtró el macerado.

Para la obtención de los metabolitos, secundarios se realizó una recuperación por arrastre de vapor con ayuda de un Rotavapor-R300 BUCHI a temperatura de 55-60°C y presión de 250 mbar. Finalmente, el concentrado del extracto se almacenó en refrigeración para su posterior uso.



7.3 Curva de tolerancia oral a la glucosa

Se realizó la curva de tolerancia oral a la glucosa mediante la administración de glucosa a una dosis de 2 g/kg de peso corporal. Tras un ayuno de 4 h, se obtuvo una medición basal de glucosa (minuto 0) con un glucómetro Accu-Chek Perform. Para la toma de la muestra, se efectuó una punción en la punta de la cola de la rata, previa desinfección con alcohol etílico al 70%, y la gota de sangre se colocó en la tira reactiva para su lectura. Posteriormente, se midieron los niveles de glucosa a los 15, 30, 60 y 120 min después de la administración de glucosa, mediante punciones sucesivas en el extremo de la cola, previamente desinfectada con etanol al 70%.

7.4 Determinación de la actividad antioxidante con el radical 2,2-Difenil-1-Picrilhidrazilo (DPPH •)

Se realizó una curva estándar de ácido ascórbico (0.2 mM) preparando soluciones a concentraciones de 0.3, 0.15, 0.075, 0.0375, 0.01875 mg/mL y posteriormente, el ensayo de la muestra a concentraciones de 50, 25, 10, 5, 1 mg/mL. Se agregaron 1000 µL de DPPH• 0.2 mM a cada disolución, se mezclaron y se incubaron en oscuridad 30 min a temperatura ambiente (Peña-Montes *et al.*, 2024)

Transcurrido el tiempo se midió la absorbancia a 517 nm en un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 18 UV-VIS.

Para el cálculo de los resultados se utilizó la siguiente formula:

$$\% \text{ de actividad anti-DPPH}\bullet = [(\text{Blanco 2} - \text{Muestra}) \div \text{Blanco 2}] \times 100$$

7.5 Determinación de la actividad antioxidante con el radical 2,2-azino-bis-3-etil benzotiazolin-6-sulfonato de amonio (ABTS)

Se utilizó una solución de radical ABTS 7 mM preparada con persulfato potásico 140 mM. Primero se preparó una curva estándar de ácido ascórbico (0.2 mM) a



concentraciones de 0.3, 0.5, 0.075, 0.0375, 0.01875 mg/mL. Para la preparación de la muestra se prepararon disoluciones a concentraciones de 50, 25, 10, 5, 1 mg/mL. Se agregaron 500 μ L de ABTS a las disoluciones, se mezclaron y se incubaron 7 min en oscuridad a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se midió la absorbancia a 734 nm en un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 18 UV-VIS (Rajurkar, 2011).

Para el cálculo de los resultados se utilizó la siguiente formula

$$\% \text{ Inhibición} = (\text{Abs control} - \text{Abs muestra}) / \text{Abs control} \times 100$$

7.6 Administración del extracto etanólico de *Bauhinia variegata*

Se empleó una dosis de 100 mg/kg y 400mg/kg de peso corporal, disolviendo los gramos de planta necesarios en etanol al 70% a una relación 1:10 (EtOH/agua). Se emplearon un total de 48 ratas que fueron divididas en 4 grupos:

- Grupo de ratas jóvenes control (JC): n= 12
- Grupo de ratas viejas control (VC): n=12
- Grupo de ratas jóvenes con tratamiento (JB): n=12
- Grupo de ratas viejas con tratamiento (VB): n=12

Los animales fueron asignados de manera aleatoria a los distintos grupos experimentales teniendo como base la edad.

La solución del extracto fue administrada a los roedores por vía oral durante 30 días a los grupos JB y VB y un vehículo de etanol al 70% (1:10) a los grupos JC y VC. Se registró el peso corporal semanal durante el periodo de administración.

7.7 Evaluación de la conducta tipo ansiosa: prueba de campo abierto (CA)

El campo abierto consta de una estructura cubica de plástico de 90 x 90 cm de área y una altura de las paredes de 22 cm, iluminado desde la parte superior de tal manera que no queden sombras dentro del campo. Al comienzo de la prueba, los animales son colocados en



el centro del campo. Se realizó un ensayo de 10 min de duración por rata y se registraron los metros recorridos y los minutos transcurridos en cada una de las 16 zonas del campo, el área interna del campo la zona central y el área próxima a las paredes la zona periférica. Se interpreta que, a mayor tiempo transcurrido en la zona periférica, la rata evidencia una mayor conducta tipo ansiosa (Huerta *et al.* 2021).

7.8 Evaluación de la conducta tipo ansiosa: Laberinto elevado en cruz (LEC)

El laberinto elevado en cruz está formado de 4 brazos en forma de cruz de 50 cm de longitud. Dos brazos en paralelo están resguardados por paredes de 30 cm de altura que constituyen los denominados brazos cerrados que en conjunto comprenden la zona cerrada. Por otro lado, la zona abierta comprende los brazos abiertos. Se realizó un único ensayo de 10 min donde al inicio de la prueba, el animal es colocado en el centro del laberinto con vista hacia n brazo abierto. Se registra el tiempo que pasa en la zona abierta y zona cerrada. Se interpreta que al pasar un mayor tiempo en los brazos cerrados en nivel de conducta tipo ansiosa es mayor (Huerta *et al.* 2021).

7.9 Evaluación de la memoria espacial de referencia: Laberinto acuático de Morris (LAM)

El laberinto acuático de Morris (LAM) está conformado por una tina (diámetro = 1.50 m, altura = 45 cm) llena de agua teñida con violeta de genciana, sumergida 5 cm bajo el agua se encuentra una plataforma. La tina se divide de manera imaginaria en 4 zonas y se selecciona una de ellas donde será colocada la plataforma (zona objetivo). La rata entonces, es colocada dentro del agua con vista hacia la pared de la tina y soltada con la finalidad de que encuentre la plataforma. Se realizaron 2 ensayos alternando el lugar de salida entre cada ensayo, con una duración de 1 min, en caso de que el roedor alcance la plataforma antes de que transcurra el minuto, se registra el tiempo que tardó en llegar a ella y se deja sobre la misma por 15 s. Se deja un descanso 20 min fuera del agua después de cada ensayo. Se realizó el procedimiento durante 8 días y se registró el tiempo y la distancia recorrida por el roedor hasta encontrar la plataforma



En el octavo día se evalúa la capacidad de retención de la información con la prueba de transferencia que consiste en un único ensayo de 30 segundos donde la plataforma es sustraída del agua y se evaluó la distancia y el tiempo transcurrido del animal en la zona objetivo (Huerta et al. 2021).

7.10 Evaluación de la memoria de trabajo espacial: LAM: EMyEP

En esta prueba se realizaron 5 pares de ensayos por rata los cuales son un ensayo muestra (EM) y un ensayo prueba (EP) de 1 min de duración y 15 s de descanso fuera del agua entre EM y EP, donde entre cada par de ensayos se alterna la salida de escape de la rata y la posición de la plataforma. Se registró la distancia recorrida y el tiempo que transcurrió hasta que el animal encontró la plataforma (Huerta *et al.* 2021).

7.11 Aislamiento y purificación de mitocondrias del hipocampo y la corteza prefrontal

Una vez concluidas las pruebas cognitivas, se extrajo cuidadosamente el cerebro de los animales y se colocó en una caja de Petri que contenía un medio especial de conservación (medio 1: manitol 220 mM, sacarosa 70 mM, MOPS 2 mM, EGTA 1 mM y albúmina al 0.5%, pH 7.4). En este medio se eliminó el exceso de sangre mediante el uso de hisopos de algodón y se llevó a cabo, con precisión, la disección de las regiones del hipocampo y la corteza prefrontal con ayuda de disectores de cristal. Posteriormente, cada región fue colocada de manera individual en tubos de homogenización que contenían 5 mL del medio 1, a los cuales se añadieron 100 μ L de albúmina sérica bovina (0.25 g/mL). El tejido cerebral se homogeneizó con un pistón de teflón hasta obtener una suspensión uniforme. Todos los procedimientos se realizaron sobre hielo con el fin de preservar la integridad celular. El homogenado se transfirió a tubos de centrifuga y se sometió a una primera centrifugación a 2000 rpm, a 4 °C, durante 10 min. Posteriormente, el sobrenadante se recuperó y se transfirió a un nuevo tubo, el cual se sometió a una segunda centrifugación a 10 000 rpm, a 4 °C, durante 10 min. Tras esta centrifugación, se desechó el sobrenadante y



el sedimento se resuspendió en 500 μL del medio 2 mediante suaves movimientos con un pincel, evitando la agitación.

Una vez obtenida la suspensión mitocondrial, se realizó la cuantificación de proteínas mediante el método de Biuret. La concentración de proteína total se normalizó para cada grupo experimental mediante la preparación de mezclas o “pools”, conformados por dos a tres muestras mitocondriales de rata, con el objetivo de alcanzar una concentración final de 8 mg de proteína en el volumen correspondiente. Finalmente, las muestras se almacenaron en tubos Eppendorf y se mantuvieron en congelación hasta su uso posterior.

7.12 Evaluación de la actividad enzimática del complejo I mitocondrial

La evaluación se realizó mediante análisis por espectrofluorometría, con base en el protocolo descrito por Peña-Montes *et al.* (2020). Se utilizó una concentración de proteína mitocondrial de 0.2 mg/mL, la cual se resuspendió en agua desionizada y se mantuvo en incubación sobre hielo durante 2 min. Posteriormente, las muestras se resuspendieron en un búfer de fosfatos ($\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$), al que se añadieron 10 μL de antimicina A (0.5 mM) y 40 μL de albúmina sérica bovina (BSA; 10 mg/mL). La mezcla se dejó reaccionar durante 7 min, tras lo cual se adicionaron 10 μL de ferrocianuro de potasio (KCN; 0.2 mM).

La fluorescencia basal se registró mediante un espectrofluorómetro con longitudes de onda de excitación y emisión (Ex/Em) de 352/464 nm. Tras 30 s de registro, se añadieron 10 μL de NADH (10 mM) y se continuó el monitoreo de la fluorescencia. A los 120 s se incorporó rotenona (2 mM) y, posteriormente, a los 160 s, se añadieron nuevamente 10 μL de NADH, manteniendo el registro hasta la finalización del experimento.

7.13 Evaluación de la actividad enzimática del complejo II mitocondrial

La actividad enzimática se determinó mediante análisis espectrofotométrico, utilizando un espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 18, con registro de



absorbancia a una longitud de onda de 600 nm. Para el ensayo, la proteína mitocondrial se ajustó a una concentración final de 0.2 mg de proteína/mL, la cual fue suspendida en 800 μ L de agua desionizada y sometida a una incubación inicial de 180 segundos. Posteriormente, a la suspensión se le añadieron 200 μ L de buffer de fosfatos, 20 μ L de albúmina sérica bovina (BSA), 20 μ L de succinato, así como 4 μ L adicionales de succinato, 4 μ L de rotenona, 5 μ L de antimicina A y, finalmente, 5 μ L de cianuro de potasio (KCN). Una vez completada la adición de los reactivos, la mezcla se mantuvo en incubación durante 3 minutos. Transcurrido este periodo, se añadieron 10 μ L de diclorofenol-indofenol (DCPIP; 2.9 mg/mL), iniciándose de inmediato el registro espectrofotométrico. Al cumplirse 3 minutos de lectura, se añadieron 5 μ L de TTFA (ácido trifluoroacético) y se continuó con el registro de la absorbancia. El cálculo de la actividad se realizó empleando un coeficiente de extinción molar para el DCPIP de $19 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, conforme a lo reportado por Peña-Montes *et al.* (2020).

7.14 Evaluación de la actividad enzimática del segmento II + III mitocondrial

La determinación se llevó a cabo mediante espectrofotometría UV/Vis, empleando un espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 18, con registro de absorbancia a una longitud de onda de 550 nm. Para el ensayo, la proteína mitocondrial se ajustó a una concentración final de 0.2 mg de proteína/mL, la cual fue resuspendida en 800 μ L de agua desionizada y mantenida en incubación durante 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionaron 200 μ L de buffer de fosfatos, 20 μ L de albúmina sérica bovina (BSA), 20 μ L de EDTA (50 mM) y 5 μ L adicionales de EDTA, seguidos de 20 μ L de succinato, 20 μ L de BSA, 5 μ L de rotenona y 5 μ L de cianuro de potasio (KCN). La mezcla se incubó durante 3 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, se incorporaron 10 μ L de citocromo c oxidado, se homogenizó cuidadosamente la mezcla y se inició el registro espectrofotométrico durante 3 minutos. A los 1.5 minutos de lectura, se añadieron 5 μ L de antimicina A y se continuó con el registro de la absorbancia hasta completar el tiempo establecido. La actividad se calculó utilizando un coeficiente de extinción molar del citocromo c reducido de $19.1 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, de acuerdo con lo reportado previamente (Peña-Montes *et al.*, 2020).



7.15 Evaluación de la actividad enzimática del complejo IV mitocondrial

Para la determinación de la actividad, se empleó una preparación mitocondrial ajustada a una concentración final de 0.2 mg de proteína/mL, la cual fue suspendida en 800 μL de agua desionizada y mantenida en incubación sobre hielo durante 2 min. Posteriormente, a la suspensión se le añadieron 200 μL de buffer de fosfatos, seguidos de 20 μL de albúmina sérica bovina (BSA), 5 μL de rotenona, 5 μL de TTFA y 5 μL de antimicina A. La mezcla se incubó nuevamente durante 3 minutos en hielo para permitir la acción de los inhibidores. Transcurrido el tiempo se adicionaron 20 μL de citocromo c previamente reducido con ditionita de sodio, iniciándose de inmediato el registro espectrofotométrico. Las mediciones se realizaron utilizando un espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 18, a una longitud de onda de 550 nm. La actividad se calculó empleando un coeficiente de extinción molar para el citocromo c reducido de $21.1 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, conforme a lo descrito por Zentella de Piña et al. (1989).

7.16 Evaluación de la generación de especies reactivas de oxígeno mitocondrial

La producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) se evaluó mediante el uso de la sonda fluorescente 2',7'-diacetato de diclorodihidrofluoresceína (H_2DCFDA). Para ello, las proteínas mitocondriales se ajustaron a una concentración final de 0.4 mg/mL y que posteriormente fueron suspendieron en una solución bufer compuesta por HEPES-K (10 mM), KCl (100 mM), MgCl_2 (3 mM) y KH_2PO_4 (3 mM). A dicha suspensión se le adicionaron 5 μL de H_2DCFDA , y la mezcla se mantuvo en incubación durante 10 minutos sobre hielo y protegida de la luz. A continuación, se inició el registro basal de fluorescencia durante 2 minutos, empleando longitudes de onda de excitación/emisión (Ex/Em) de 485/520 nm. Transcurrido el periodo basal, se añadieron 20 μL de succinato como sustrato respiratorio, y la señal fluorescente se registró de manera continua durante 20 minutos utilizando un espectrofluorómetro Shimadzu. El incremento en la fluorescencia fue considerado como un indicador de la formación de ERO. La señal fluorescente obtenida fue normalizada con base en la concentración de proteína mitocondrial utilizada en cada ensayo, las mediciones se realizaron bajo condiciones controladas para evitar interferencias por



autofluorescencia. Los resultados se expresaron en unidades arbitrarias de diclorodihidrofluoresceína (DCF) (Ortiz-Ávila et al., 2013; Peña-Montes et al., 2020).

7.17 Análisis estadísticos

El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando el software GraphPad Prism versión 8.0.1. Previo a los análisis inferenciales, se verificó la distribución de los datos y la homogeneidad de varianzas. Los resultados correspondientes al peso corporal, niveles de glucosa, parámetros séricos, pruebas de conducta tipo ansiosa (campo abierto y laberinto elevado en cruz), memoria de trabajo espacial en el laberinto acuático de Morris, así como la actividad enzimática de los complejos mitocondriales y la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno, se analizaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías, considerando como factores independientes la edad (jóvenes vs. viejas) y el tratamiento (control vs. extracto etanólico de *Bauhinia variegata*). Para la memoria de referencia espacial en el laberinto acuático de Morris, los datos obtenidos a lo largo de los días de entrenamiento se analizaron mediante un ANOVA de dos vías con medidas repetidas, considerando como factores la edad y el tratamiento, y el tiempo (días de entrenamiento) como factor intra-sujeto.

En los casos en que se detectaron diferencias estadísticamente significativas, se aplicó una prueba post hoc de Tukey para la comparación múltiple entre grupos. Los resultados se expresaron como la media $\pm$ error estándar de la media (EE). En todos los análisis se consideró un nivel de significancia estadística de $\alpha > 0.05$.



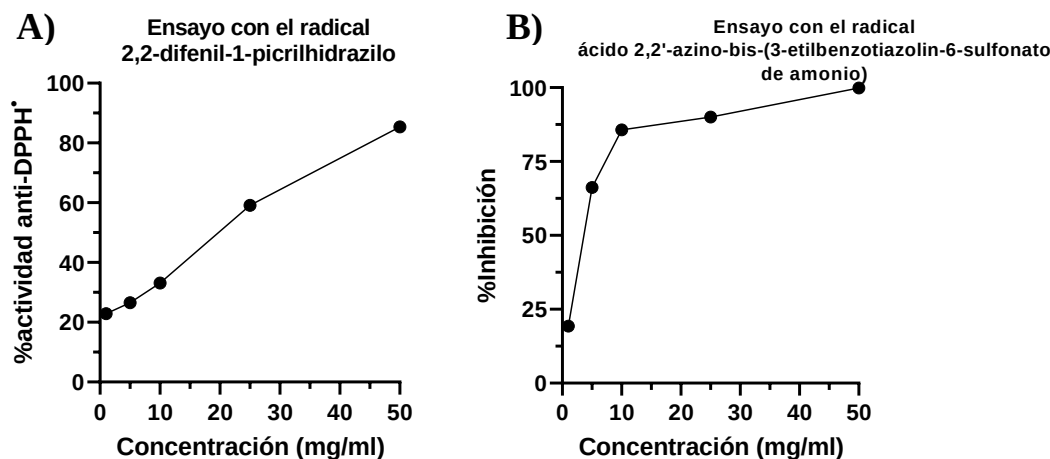
8. RESULTADOS

8.1 Estudios antioxidantes *in vitro*

La capacidad antioxidante *in vitro* del extracto etanólico de *Bauhinia variegata* se evaluó mediante los ensayos basados en los radicales DPPH• y ABTS⁺, los cuales permiten estimar la capacidad de un compuesto para neutralizar radicales libres mediante la donación de electrones o átomos de hidrógeno.

El ensayo del radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH•) se fundamenta en la reducción de este radical de color violeta, a una forma no radical de color amarillo cuando interactúa con moléculas antioxidantes. En este sentido, una mayor inhibición del DPPH• refleja una mayor capacidad del extracto para donar electrones o hidrógenos, disminuyendo así la absorbancia del radical. Los resultados mostraron un incremento progresivo de la actividad antioxidante conforme aumentó la concentración del extracto, (grafica 1 A). La inhibición máxima observada fue aproximadamente 80 % en la concentración más alta utilizada para los ensayos (50 mg/kml) lo que sugiere que la capacidad de neutralizar radicales libres es dependiente de la concentración empleada.

Por otro lado, el ensayo del radical catiónico ABTS⁺ [2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico)] se basa en la reducción del radical ABTS⁺, caracterizado por su coloración verde-azulada intensa. En este ensayo, una mayor inhibición indica una mayor eficiencia del extracto para neutralizar radicales. El extracto etanólico de *Bauhinia variegata* mostró una elevada capacidad de captación del radical ABTS⁺, alcanzando hasta un 90 % de inhibición en la concentración más alta (grafica 1 B). La curva obtenida evidenció una respuesta dependiente de la concentración para la neutralización de radicales libres.

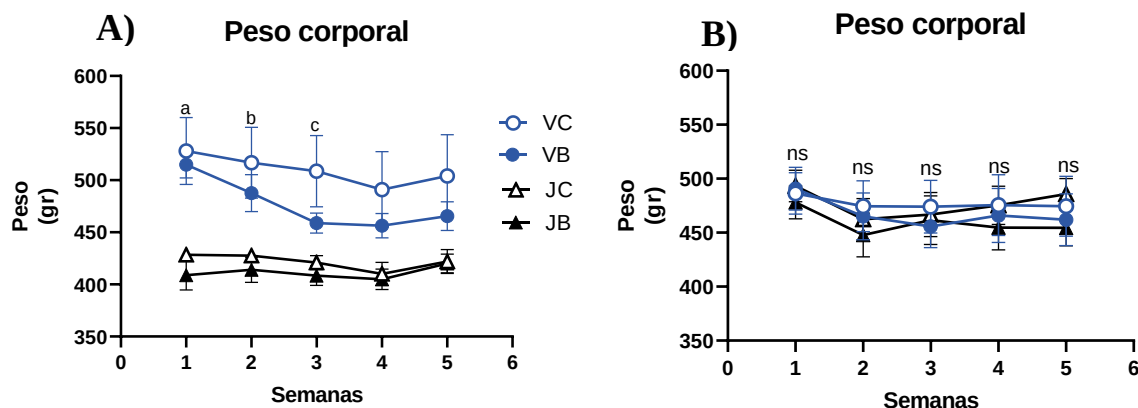


Gráfica 1: A) Ensayo con el radical DPPH* a distintas concentraciones del extracto. B) Ensayo con el radical catiónico ABTS⁺⁺ a distintas concentraciones del extracto.

I. PRIMERA PARTE: RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS FISIOLÓGICOS

8.2 Registro del peso corporal

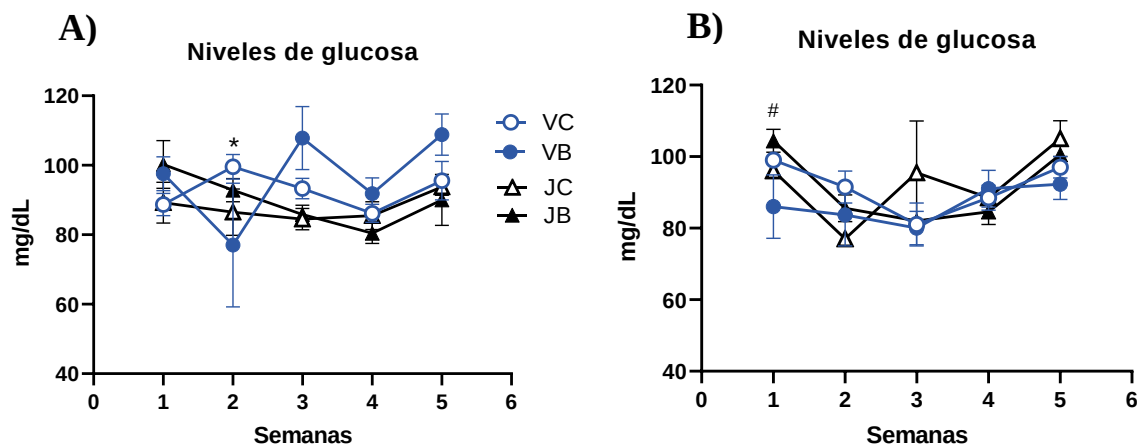
El seguimiento del peso corporal durante el periodo de administración del extracto que corresponde a 30 días, mostró un comportamiento diferente dependiente de la dosis y de los grupos etarios. En el grupo administrado con 100 mg/kg de peso (gráfica 2 A) se detectaron diferencias estadísticas (P valor = 0.0001 F valor (3, 85) = 17.29 $GL = 4$) entre ratas jóvenes y ratas viejas durante las primeras semanas de evaluación. Sin embargo, en el último par de días del tratamiento se dejaron de observar diferencias, periodo en el cual se mostraron tendencias similares en la ganancia de peso corporal entre grupos. En los grupos administrados con 400 mg/kg de peso (gráfica 2 B) no se apreciaron diferencias estadísticas significativas entre grupos. Los resultados en conjunto indican que el extracto etanólico de *Bauhinia variegata* tanto a dosis baja como dosis elevada no producen modificaciones relevantes en el peso corporal de ratas jóvenes ni viejas.



Grafica 2: A) Peso corporal con la administración de 100 mg/kg de *B. variegata*. Una letra “a” indica diferencia entre los grupos VC Y JB; VC y JB; VB y JB. La letra “b” Indica diferencia entre los grupos VC y JB. Letra “c” Indica diferencia entre VC y JB. B) Peso corporal con la administración de 400 mg/kg de *B. variegata*. ns = sin diferencia. Análisis ANOVA de dos vías, post hoc Tukey $\alpha = 0.05$. Las gráficas representan la media de los datos obtenidos $\pm$ E.E.

8.3 Evaluación de los niveles de glucosa aleatoria

Los niveles de glucosa en sangre fueron evaluados de manera semanal a lo largo del periodo de administración. Las mediciones se realizaron sin un periodo de previo ayuno, por lo que las mediciones corresponden a glucosa aleatoria. En el grupo de ratas viejas administrado con 100 mg/kg de peso (grafica 3 A) no se aprecian diferencias significativas entre grupos. Por su lado, en los grupos de ratas administrados con 400 mg/kg (grafica 3 B) se detectó una diferencia estadísticamente significativa (P valor = 0.0232. F valor (4,85) = 1.961. GL = 4) entre ratas jóvenes y viejas, solamente durante la primera semana de evaluación, no obstante, a partir de la segunda semana y hasta el final del tratamiento no se registraron diferencias adicionales.



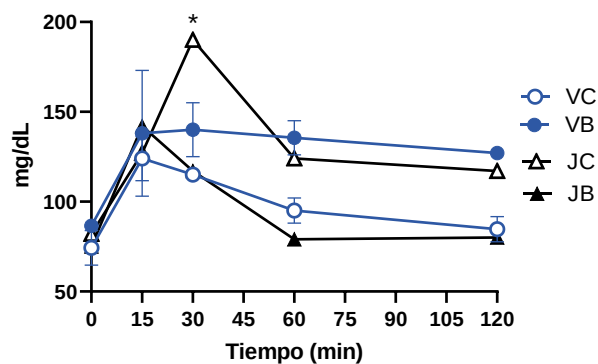
Grafica 3: A) Niveles de glucosa aleatoria con la administración de 100 mg/kg de *B. variegata*. B) Niveles de glucosa aleatoria la administración de 400 mg/kg de *B. variegata*. El símbolo “#” Indica diferencia entre VB y JB. Los resultados muestran la media de los datos obtenidos $\pm$ E.E. Análisis ANOVA de dos vías. Post hoc Tukey $\alpha = 0.05$. Las gráficas representan la media de los datos obtenidos $\pm$ E.E.

8.4 Resultados del área bajo la curva (ABC) de la prueba de la curva de tolerancia oral a la glucosa

Esta prueba permite evaluar la tasa metabólica de la glucosa y las posibles alteraciones a causa de la administración del extracto en ratas jóvenes y viejas. El análisis del ABC de los grupos tratados con 100 mg/kg en el día 1 (grafica 4 A) y día 30 (grafica 4 B); y de los grupos administrados con 400 mg/kg en el día 1 (grafica 4 B) y en el día 30 (grafica 4 D) tanto con ratas jóvenes y viejas, no mostro diferencias estadísticas significativas entre los grupos experimentales (grafica 4 E). Estos resultados sugieren que la administración del extracto no altera la eficiencia en el metabolismo de la glucosa.

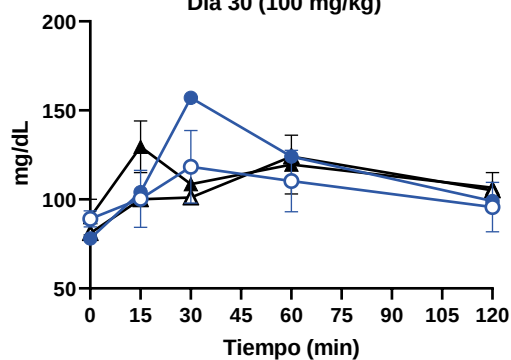


A) Curva de tolerancia oral a la glucosa
Día 1 (100mg/kg)



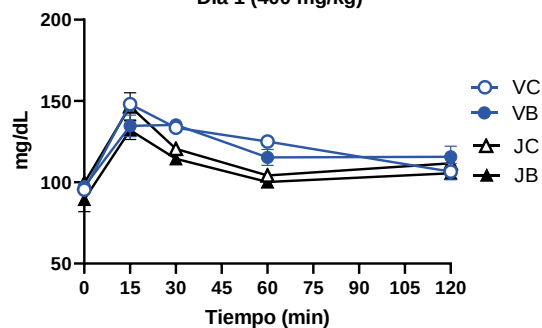
ABC	VC	VB	JC	JB
Área total	11820	15776	15885	11280

B) Curva de tolerancia oral a la glucosa
Día 30 (100 mg/kg)



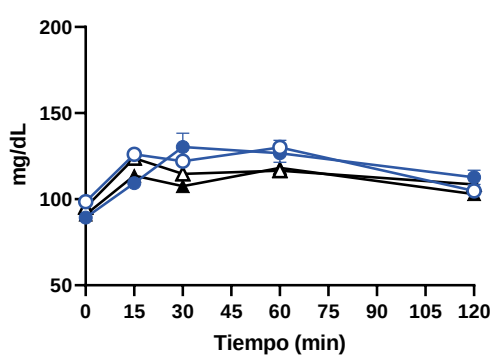
ABC	VC	VB	JC	JB
Área total	12670	14228	13110	13631

C) Curva de tolerancia oral a la glucosa
Día 1 (400 mg/kg)

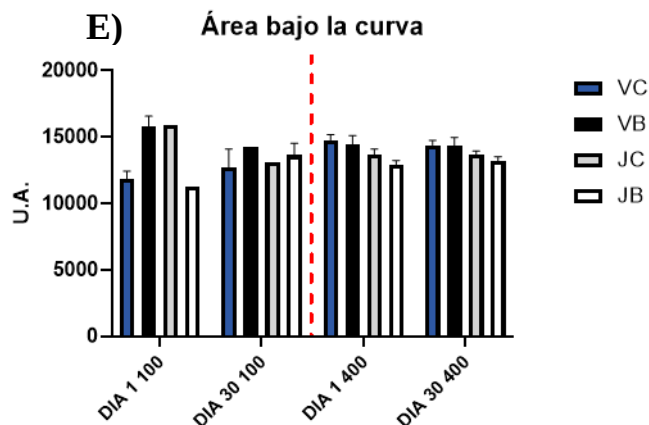


ABC	VC	VB	JC	JB
Área total	14765	14455	13695	12894

D) Curva tolerancia oral a la glucosa
Día 30 (400 mg/kg)



ABC	VC	VB	JC	JB
Área total	14369	14323	13650	13208



Grafica 4: A) Curva de tolerancia oral a la glucosa a dosis de 100 mg/ kg día 1. B) Curva de tolerancia oral a la glucosa a dosis de 100 mg/ kg día. C) Curva de tolerancia oral a la glucosa a dosis de 400 mg/ kg día 1. D) Curva de tolerancia oral a la glucosa a dosis de 400 mg/ kg día 30. E) Valores del área total bajo la curva de las curvas a la tolerancia oral a la glucosa Las gráficas representan la media de los datos obtenidos $\pm$ E.E. ANOVA de dos vías de medidas repetidas.

8.5 Estudios clínicos de hepatotoxicidad y nefrotoxicidad

La evaluación de un posible efecto toxico del extracto etanólico de *B. variegata*, se realizó en la dosis más elevada administrada (400 mg/kg), considerando que las concentraciones altas presentan una mayor posibilidad de inducir alteraciones a nivel renal y hepático. En la figura 26 se puede apreciar los niveles séricos de albumina, creatina y urea, indicadores de la función renal, sin diferencias estadísticas significativas, lo que indica que la dosis administrada de 400 mg/kg, no compromete la función renal de ratas viejas y jóvenes.

Por otro lado, los marcadores de la función hepática tampoco muestran diferencias estadísticas significativas entre los grupos evaluados, aunque en el caso del aspartato aminotransferasa (AST), se observó un ligero incremento en el grupo de ratas viejas tratadas, no alanzo significancia estadística. De forma similar, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) presentaron ligeras variaciones entre los grupos administrados sin representar cambios estadísticos relevantes. La fosfatasa alcalina (ALP) aumento levemente en los grupos administrados sin cambios estadísticamente significativos. Finalmente, los niveles de gamma-glutamyl transaminasa (GGT) se mantuvieron estables y homogéneos entre todos los



grupos experimentales. Los resultados sugieren que la administración del extracto en la dosis elevada no induce efectos tóxicos a nivel renal ni hepático.

	Albumina (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Urea (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)
VC	3.53 ± 0.08	0.77 ± 0.02	22.6 ± 0.83	187 ± 37	72 ± 19.6	307 ± 19.9	3 ± 0
VB	3.4 ± 0.11	0.85 ± 0.03	27.2 ± 2.7	233.6 ± 23	95.6 ± 12.5	225.3 ± 7.5	3.3 ± 0.33
JC	3.83 ± .012	0.85 ± 0.03	25.6 ± 0.40	223 ± 26.7	84.6 ± 15.1	291.3 ± 31.2	2.6 ± 0.33
JB	3.86 ± 0.08	0.92 ± 0.04	27.4 ± 1.21	226.6 ± 17.7	91 ± 10	373.6 ± 59.7	3.3 ± 0.33

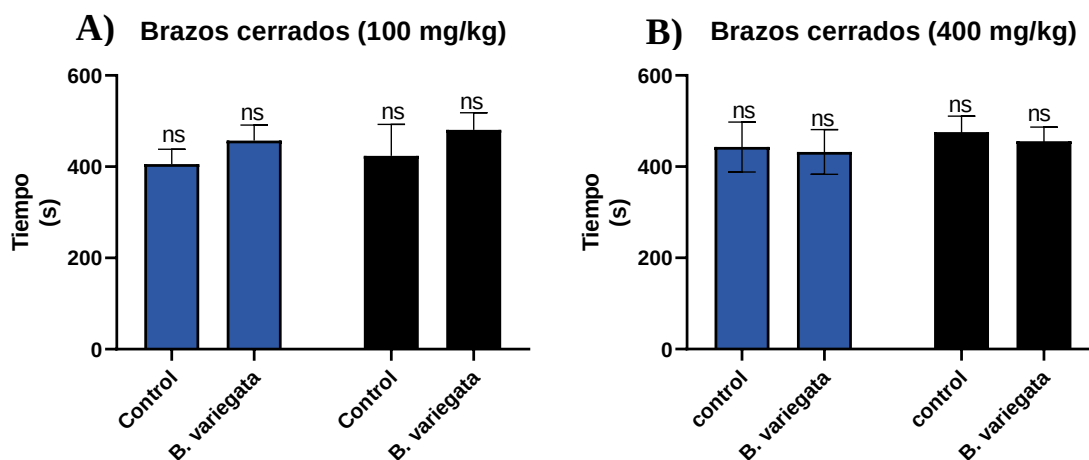
Tabla 8: Resultados de los análisis séricos. Las gráficas representan la media de los datos obtenidos ± E.E. ANOVA de dos vías (n=3).



II. SEGUNDA PARTE: RESULTADOS DE LAS EVALUACIONES CONDUCTUALES Y COGNITIVAS

8.6 Evaluación de la conducta tipo ansiosa: LEC

La evaluación de la conducta tipo ansiosa se llevó a cabo mediante el uso del laberinto elevado en cruz en roedores expuestos a distintas dosis del extracto etanólico de *Bauhinia variegata*. El análisis del tiempo de permanencia en los brazos cerrados del laberinto no reveló diferencias significativas entre los grupos experimentales, ni al comparar animales jóvenes y viejos ni al considerar la dosis administrada. En particular, en los animales tratados con 100 mg/kg (Grafica 5 A) los valores del tiempo registrado oscilan en un rango aproximado de 400 a 480 s, por lo que no hay diferencia significativa. Por su lado, la dosis de 400 mg/kg de peso tampoco reflejo alteraciones en la conducta tipo ansiosa de los animales.

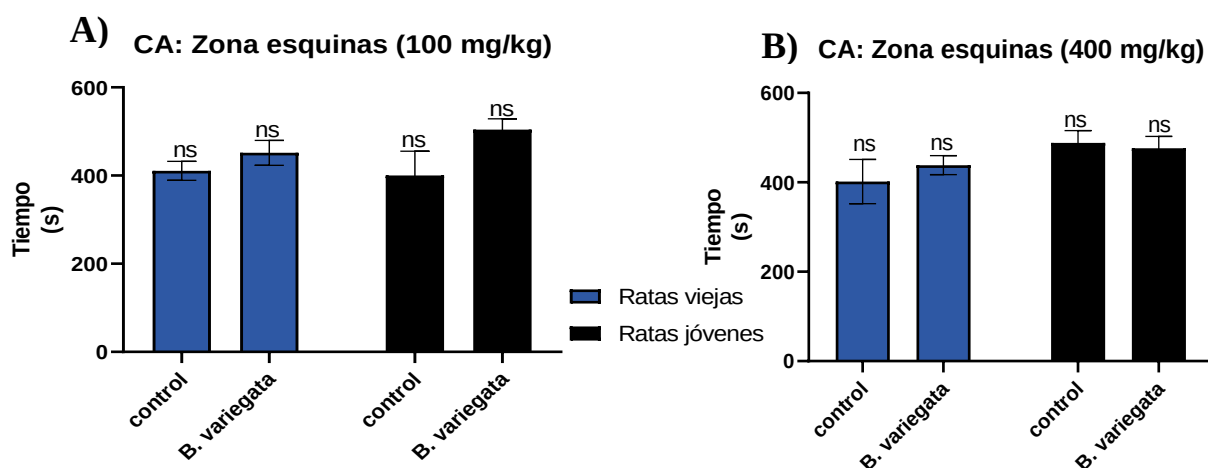


Grafica 5: A) Tiempo de permanencia en los brazos cerrados en el laberinto elevado en cruz con la administración de 100 mg/kg. B) Tiempo de permanencia en los brazos cerrados en el laberinto elevado en cruz con la administración de 400 mg/kg. ANOVA de dos vías y análisis post hoc Tukey $\alpha = 0.05$. Las gráficas representan la media de los datos obtenidos $\pm$ E.E.



8.7 Evaluación de la conducta tipo ansiosa: CA

La prueba de campo abierto complementa a la prueba del LEC para obtener resultados más robustos y confiables sobre la relación de la administración del extracto con la conducta tipo ansiosa de las ratas. En esta prueba se cuantifico el tiempo de permanencia en las zonas periféricas del campo abierto. Los análisis estadísticos no muestran diferencias estadísticas significativas entre los grupos respecto a los animales administrados con dosis de 100 mg/kg (grafica 28 A) ni a dosis de 400 mg/kg (grafica 6 B). Estos resultados son consistentes con los observados en el LEC y respalda la hipótesis de que la administración prolongada del extracto etanólico de *B. variegata*, no induce modificaciones en el comportamiento ansioso en ratas jóvenes y viejas.



Grafica 6: A) Tiempo de permanencia en los brazos cerrados en el laberinto elevado en cruz con la administración de 100 mg/kg. B) Tiempo de permanencia en los brazos cerrados en el laberinto elevado en cruz con la administración de 400 mg/kg. ANOVA de dos vías. Las gráficas representan la media de los datos obtenidos $\pm$ E.E.



8.8 Evaluación de la memoria de referencia espacial: LAM

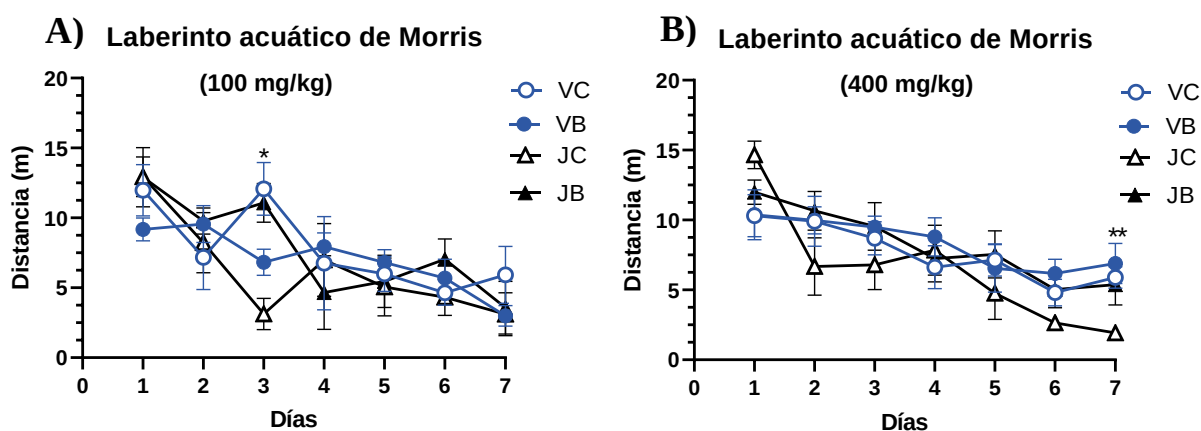
La evaluación del desempeño cognitivo mediante las tareas de memoria espacial, evidencio en todos los grupos experimentales una disminución progresiva de la distancia recorrida para localizar la plataforma a lo largo de 7 das de prueba, lo cual indica un proceso de aprendizaje generalizado independientemente del tratamiento. En los grupos administrados con 100 mg/kg del extracto etanólico de *B. variegata* (grafica 7 A), el análisis estadístico revelo la presencia de diferencia estadística significativa (P valor = 0.0199. F valor (18, 102) = 1.945. GL = 18) en los metros recorridos durante el tercer día de entrenamiento sin que esta se mantuviera en los días posteriores. En el caso de la dosis de 400 mg/kg (grafica 7 B), las diferencias significativas en la distancia recorrida únicamente fueron observables en el último día de la prueba (P valor = 0.0133. F valor (18, 126) = 1.223. GL = 18).

En al caso de la latencia de escape los resultados presentan una elevada variabilidad, debido en parte a las propias características del modelo experimental con ratas viejas, no obstante, se observa un aprendizaje generalizado, reflejado en una menor latencia de escape a lo largo de los días, que resulta más evidente en los grupos jóvenes, independientemente de la dosis administrada, donde el primer día de prueba empezaron con una latencia aproximada de 50 s, llegando a un aproximado de 10 s al último día. La dosis de 100 mg/kg (grafica 8 A) no muestra diferencia estadística significativa en ningún punto de la prueba, aunque la tendencia a la disminución de la latencia de escape se conserva. Por otro lado, los grupos administrados con dosis de 400 mg/kg (grafica 8 B), muestran diferencia en el día 3 (P valor = 0.4209. F valor (18, 126) = 1.040. GL = 18), donde ambos grupos de ratas viejas presentan una mediana de 60 s, mientras que el grupo de ratas jóvenes control muestra una mediana de 20 s. Para el día 7 (P valor = 0.0284. F valor (18, 126) = 1.040. GL = 18) los valores de la mediana de la latencia de ambos grupos de ratas viejas son de 38 s aproximadamente, mientras que el grupo de ratas jóvenes control disminuye drásticamente esta latencia hasta los 9 s.

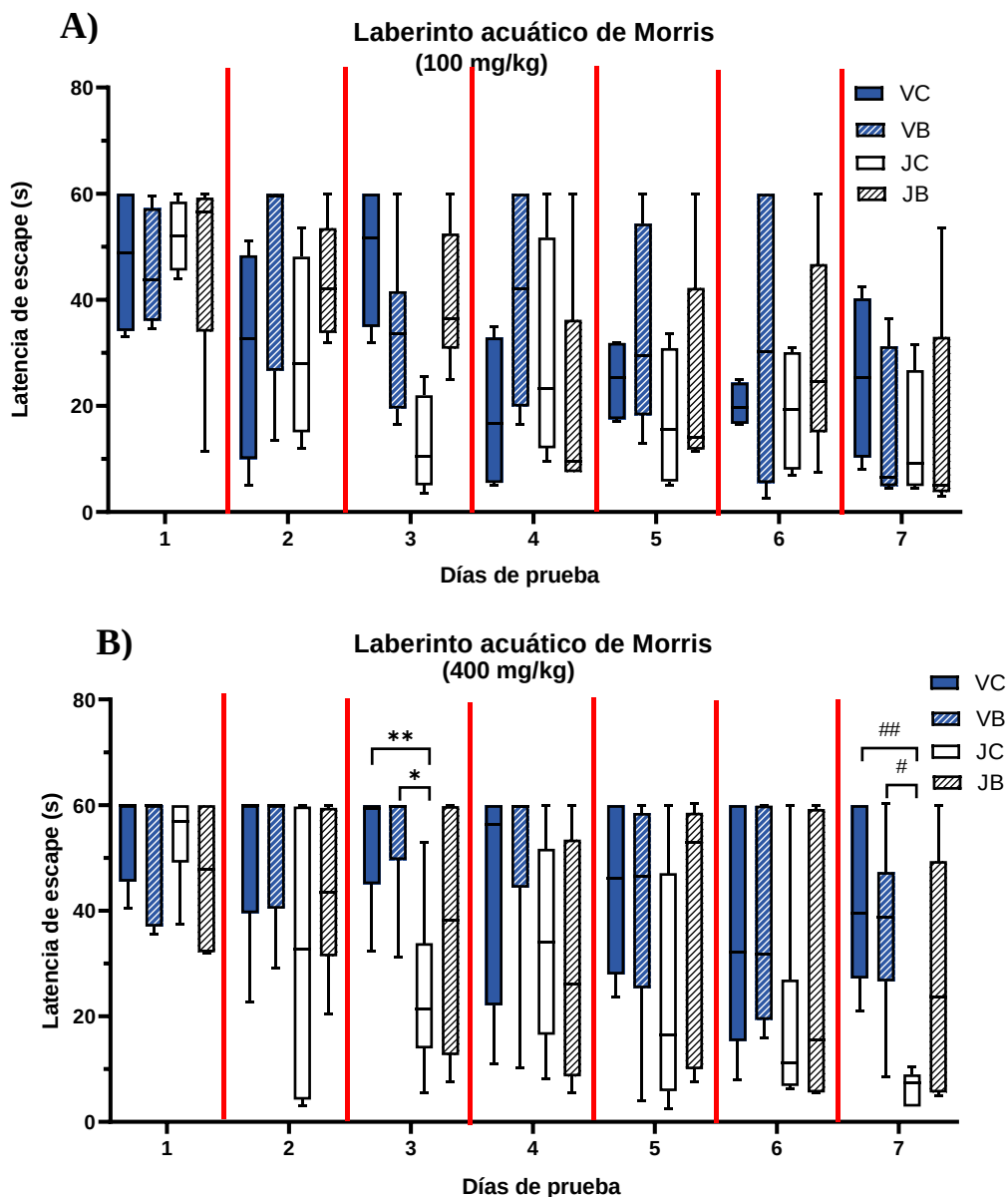
Posteriori a los 7 días, se realizó un ensayo para evaluar la capacidad del cerebro de los roedores para referir la información de corto plazo a la memoria a largo plazo, es decir, la consolidación de la información, denominada como prueba de transferencia. Se registro la distancia y el tiempo que los animales gastaban en la zona donde anteriormente se localizaba



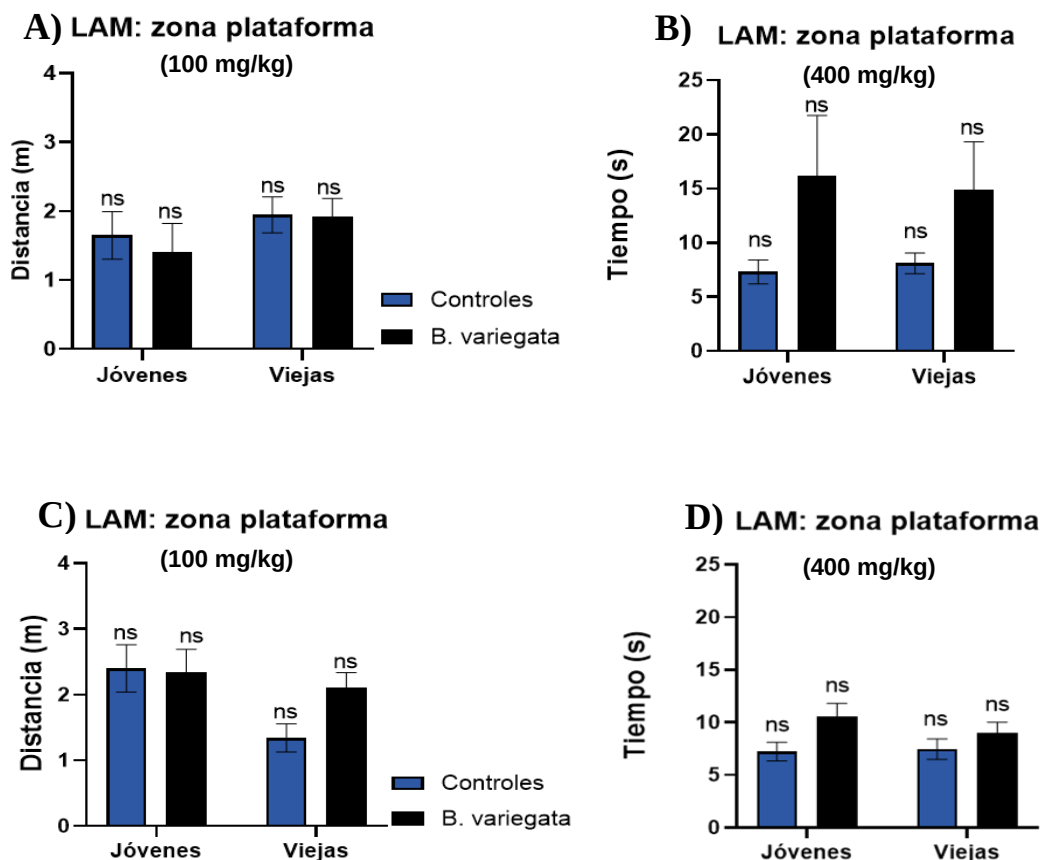
la plataforma. Para la dosis de 100 mg/kg, no se observaron diferencias estadísticas significativas en la distancia recorrida (grafica 9 A), siendo aproximadamente 2 m para todos los grupos, ni en el tiempo transcurrido (grafica 9 B) en la zona de la plataforma que va desde los 10 s hasta los 15 s aproximadamente. De manera semejante, para la dosis de 400 mg/kg no existieron diferencias estadísticas significativas para la distancia recorrida, entre 1 y 2.5 m para todos los grupos (grafica 9 C), o para el tiempo transcurrido (grafica 9 D) en la zona de la plataforma, de entre 6 y 10 s para todos los grupos.



Grafica 7: A) Distancia recorrida hasta encontrar la plataforma a dosis administrada de 100 mg/kg de peso. * indica diferencia entre JC y VC; JC y JB. B) Distancia recorrida hasta encontrar la plataforma a dosis administrada de 400 mg/kg de peso. **indica diferencia entre JC y JB; JC y VC; JC y VB. Análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post hoc Tukey $\alpha = 0.05$.



Grafica 8: A) Tiempo transcurrido hasta encontrar la plataforma a dosis administrada de 100 mg/kg de peso. B) Tiempo transcurrido hasta encontrar la plataforma a dosis administrada de 400 mg/kg de peso. *indica diferencia entre VB y JC. **Diferencia entre VC y JC. #indica diferencia entre VB y JC. ##indica diferencia entre VC y JC. Las gráficas representan la mediana de los datos obtenidos $\pm$ min y max. Análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post hoc Tukey $\alpha = 0.05$.

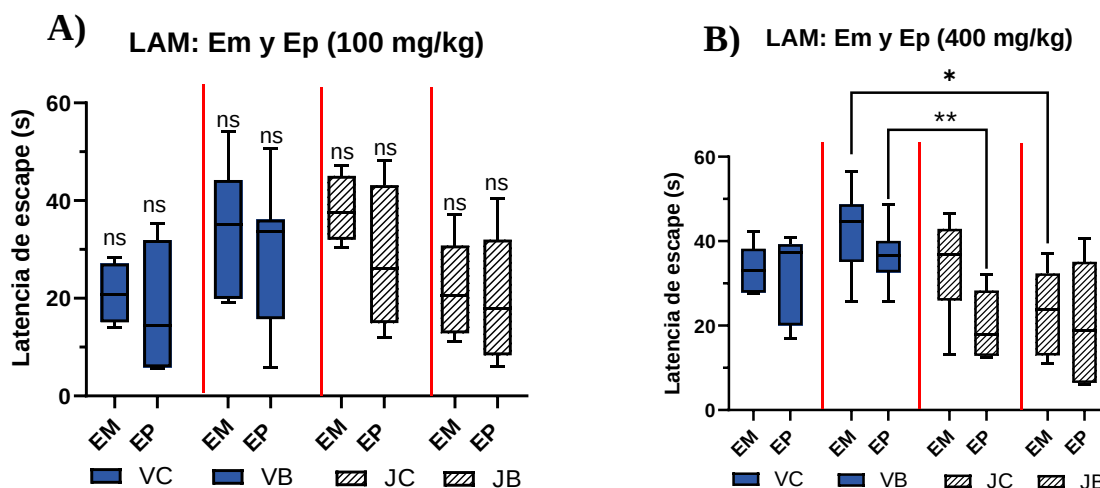


Grafica 9: A) Distancia recorrida en la zona donde se encontraba la plataforma en el LAM a dosis de 100 mg/kg. B) Tiempo gastado en la zona donde se encontraba la plataforma en el LAM a dosis de 100 mg/kg. C) Distancia recorrida en la zona donde se encontraba la plataforma en el LAM a dosis de 400 mg/kg. D) Tiempo gastado en la zona donde se encontraba la plataforma en el LAM a dosis de 400 mg/kg. Las gráficas representan las medias de los datos obtenidos $\pm$ E.E ANOVA de dos vías.



8.9 Evaluación de la memoria de trabajo espacial: LAM: EMyEP

Los resultados obtenidos muestran que la administración de 100 mg/kg de extracto etanólico de *Bauhinia variegata* (grafica 10 A) no muestra diferencias significativas. En contraste, a la dosis de 400 mg/kg (grafica 10 B), se observó una diferencia significativa entre el EP del grupo VB y el EP del grupo JC (P valor = 0.0364. F valor (1, 36) = 3.930. GL = 3), donde las ratas jóvenes control presentaron una latencia de 25 s aproximadamente, que es significativamente menor en comparación con las ratas viejas tratadas de 44 s en aproximación. Este hallazgo era esperado, dado que la edad constituye un factor determinante en el desempeño cognitivo. De manera similar, se identificó una diferencia entre los 20 s aproximados del EM del grupo VB y los 36 s del EM del grupo JB (P valor = 0.0145. F valor (3, 36) = 6.271. GL = 3), lo que nuevamente confirma un mejor rendimiento de las ratas jóvenes frente a las viejas, incluso en aquellas que recibieron el extracto etanólico. En conjunto, estos resultados sugieren que el tratamiento con *Bauhinia variegata*, en las dosis evaluadas, no ejerce un efecto significativo sobre la preservación de la memoria de trabajo espacial en ratas viejas.



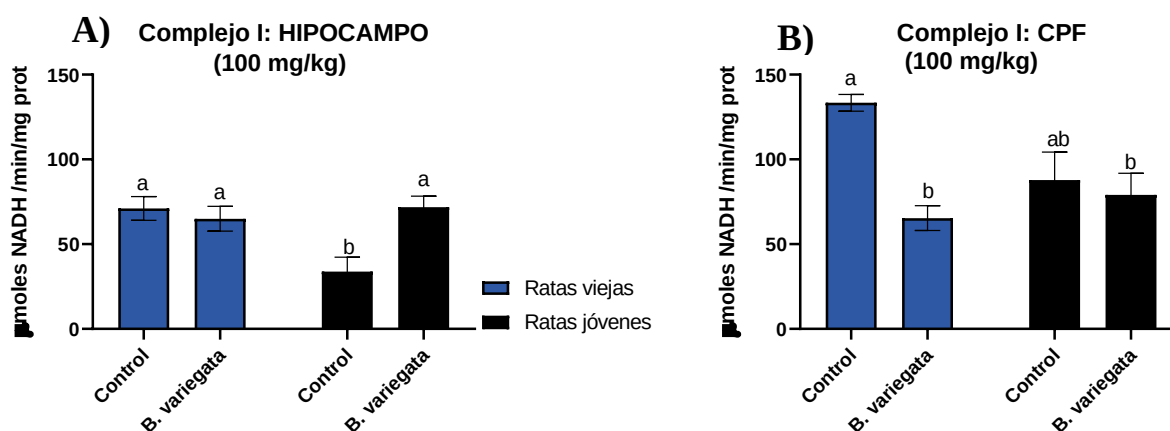
Gráfica 10: A) Latencia de escape de los diferentes grupos en los pares de ensayos a dosis de 100 mg/kg. B) Latencia de escape de los diferentes grupos en los pares de ensayos, a dosis de 400 mg/kg. *indica diferencia entre EM(VB) y EM(JB). **indica diferencia entre EP(VB) y EP(JC). Las gráficas representan la mediana de los datos obtenidos ± min y max. ANOVA de dos vías y análisis post hoc Tukey $\alpha = 0.05$

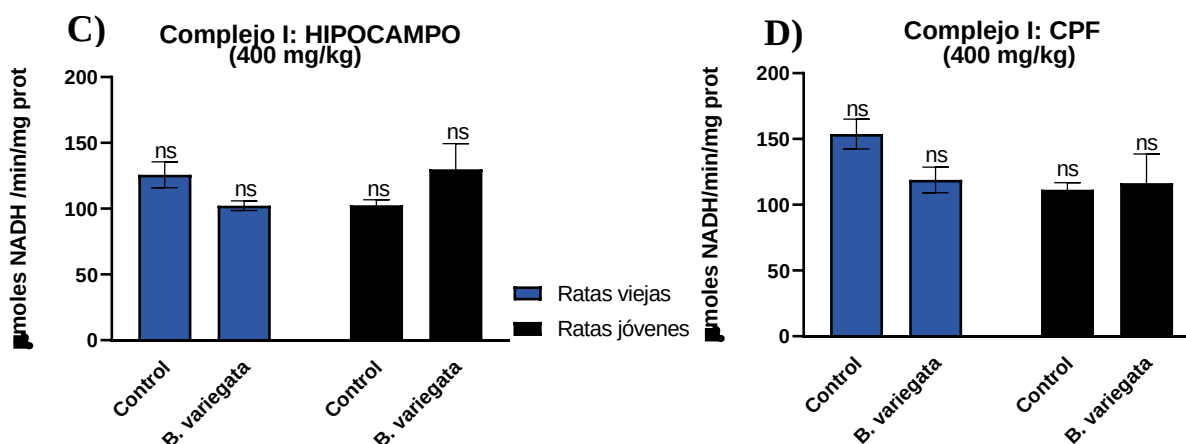


III. TERCERA PARTE: RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS BIOQUIMICOS MITOCONDRIALES

8.10 Actividad enzimática del complejo I mitocondrial

La evaluación de la actividad enzimática del complejo I mostró un comportamiento diferenciado según la edad y la región cerebral. En el hipocampo, la administración de 100 mg/kg de extracto etanólico de *Bauhinia variegata* (grafica 11 A) no mostro efecto alguno en los grupos de ratas viejas, mientras que en las ratas jóvenes con tratamiento se observó una mayor actividad que fue significativa (P valor = 0.0122. F valor (1, 20) = 7.598. GL = 1) de al menos el doble, en la actividad enzimática respecto a su grupo control. En la corteza prefrontal (grafica 11 B), por el contrario, los resultados revelaron una menor actividad estadísticamente significativa (P valor = 0.0490. F valor (1, 20) = 4.394. GL = 1) en la actividad del complejo I de al menos la mitad en el grupo de ratas viejas con tratamiento y sin cambios estadísticos significativos en los grupos de ratas jóvenes. Al evaluar la dosis de 400 mg/kg en ambas regiones cerebrales (Graficas 11 C y D), (hipocampo y corteza prefrontal), no se encontraron diferencias estadísticas en ninguno de los grupos experimentales.

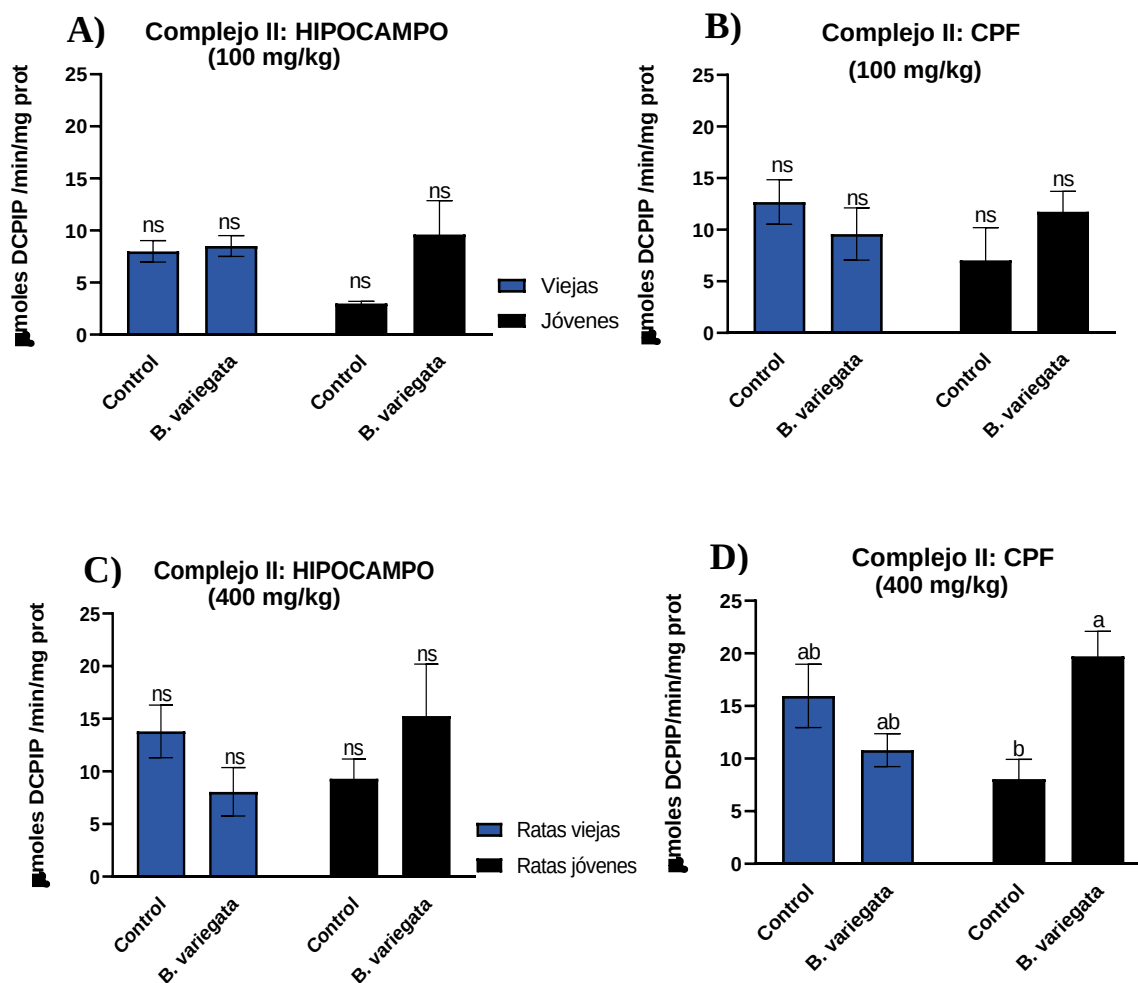




Grafica 11: A) Actividad enzimática del complejo I mitocondrial en hipocampo a dosis de 100 mg/kg, muestra diferencia en los grupos de ratas jóvenes. B) Actividad enzimática del complejo I mitocondrial en corteza prefrontal a dosis de 100 mg/kg, muestra diferencia en los grupos de ratas viejas. C) Actividad enzimática del complejo I mitocondrial en hipocampo a dosis de 400 mg/kg. D) Actividad enzimática del complejo I mitocondrial en corteza prefrontal a dosis de 400 mg/kg. Letras diferentes indican diferencia entre grupos. ANOVA de dos vías y análisis post hoc Tukey $\alpha = 0.05$. Las gráficas representan las medias de los datos obtenidos $\pm$ E.E

8.11 Actividad enzimática del complejo II mitocondrial

Los resultados de la actividad enzimática del complejo II en el hipocampo a una dosis de 100 mg/kg (grafica 12 A) no mostraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos experimentales. Sin embargo, se identificó una tendencia al incremento en el grupo de ratas jóvenes (JB), lo que guarda similitud con lo observado en el complejo I. En la corteza prefrontal (grafica 12 B) tampoco se observan diferencias estadísticas significativas. Por otro lado, con la dosis de 400 mg/kg en hipocampo (grafica 12 C) los resultados fueron similares, sin cambios estadísticos significativos, mientras que en la corteza prefrontal (grafica 12 D) se encontró un aumento significativo (P valor = 0.0095. F valor (1, 23) = 12.41. $GL = 1$) de al menos el doble en la actividad enzimática de grupo de ratas jóvenes con tratamiento.



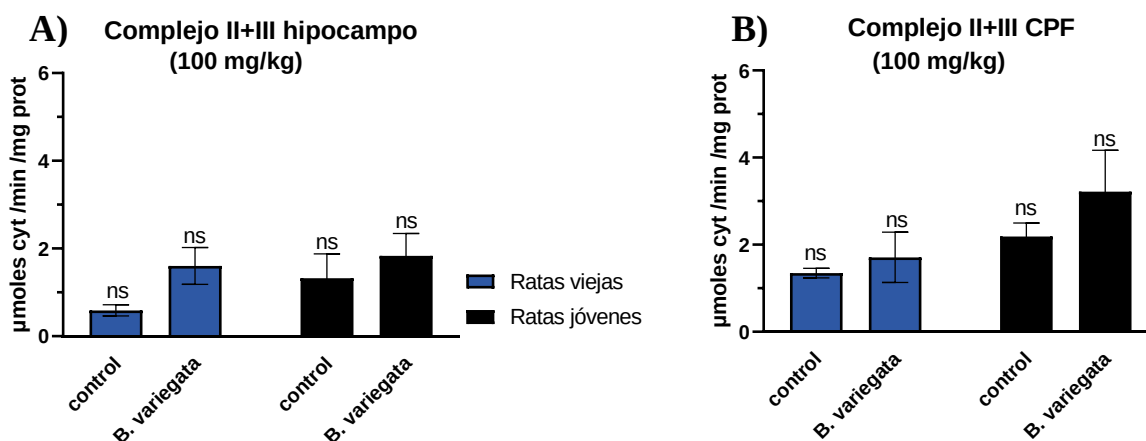
Grafica 12: A) Actividad enzimática del complejo II mitocondrial en hipocampo a dosis de 100 mg/kg. B) Actividad enzimática del complejo II mitocondrial en corteza prefrontal a dosis de 100 mg/kg. C) Actividad enzimática del complejo II mitocondrial en hipocampo a dosis de 400 mg/kg. D) Actividad enzimática del complejo II mitocondrial en corteza prefrontal a dosis de 400 mg/kg, se aprecian diferencias en los grupos de ratas jóvenes. Letras diferentes indican diferencia entre grupos. ANOVA de dos vías y análisis post hoc Tukey $\alpha = 0.05$. Las gráficas representan las medias de los datos obtenidos $\pm$ E.E. Letras diferentes indican diferencia entre grupos

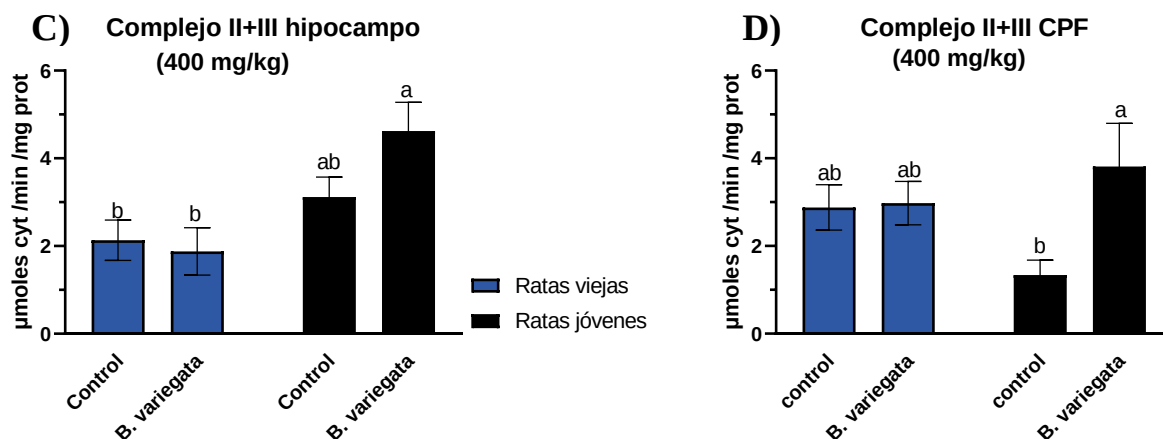


8.12 Actividad enzimática del segmento II+III mitocondrial

A la dosis de 100 mg/kg, los resultados no evidenciaron cambios significativos en la actividad enzimática del segmento II+III en el hipocampo (grafica 13 A) de ninguno de los grupos experimentales manteniendo niveles por debajo de los 3 μ moles cyt/min/mg prot. De manera similar, en la corteza prefrontal (grafica 13 B) no se observó diferencia estadística significativa.

Al evaluar la dosis de 400 mg/kg en el hipocampo (grafica 13 C) no se detectaron diferencias en las ratas viejas, mientras que en las ratas jóvenes se registró una mayor actividad enzimática, aunque sin significancia estadística frente a su grupo control. En la corteza prefrontal (grafica 13 D) los resultados mostraron un aumento significativo (P valor = 0.0487. F valor (1, 25) = 3.633. GL = 1) de la actividad en las ratas jóvenes respecto a su control. Estos datos indican que el extracto de *Bauhinia variegata* ejerce una influencia predominante sobre el segmento II+III mitocondrial en ratas jóvenes, particularmente en la corteza prefrontal y dosis elevada.





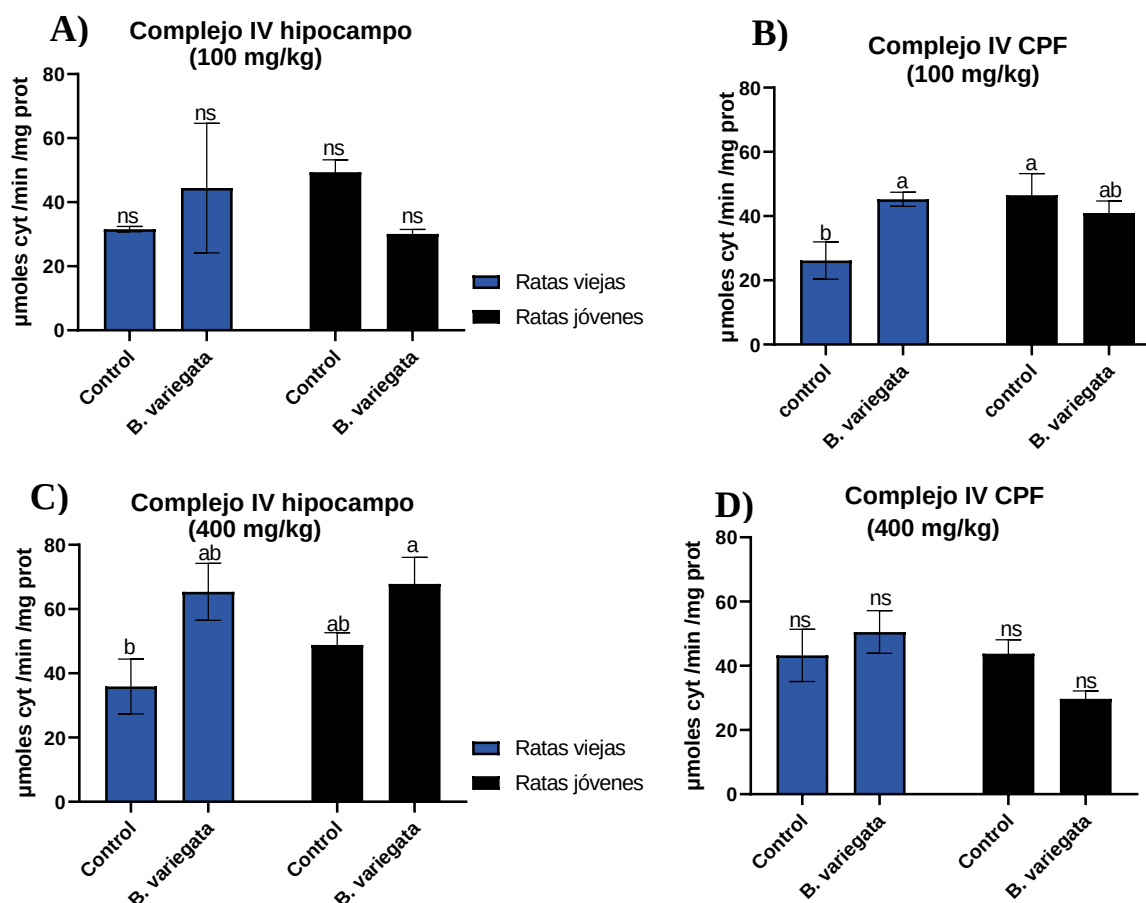
Gráfica 13: A) Actividad enzimática del segmento de enzímico II+III mitocondrial en hipocampo a dosis de 100 mg/kg. B) Actividad enzimática del segmento de enzímico II+III mitocondrial en corteza prefrontal a dosis de 100 mg/kg. C) Actividad enzimática del segmento de enzímico II+III mitocondrial en hipocampo a dosis de 400 mg/kg. D) Actividad enzimática del segmento de enzímico II+III mitocondrial en corteza prefrontal a dosis de 400 mg/kg, se aprecia diferencia en los grupos de ratas jóvenes. Letras diferentes indican diferencia entre grupos ANOVA de dos vías y análisis post hoc Tukey $\alpha = 0.05$. Las gráficas representan las medias de los datos obtenidos $\pm$ E.E. Letras diferentes significan diferencia entre grupos

8.13 Actividad enzimática del complejo IV mitocondrial

En el hipocampo, la administración de 100 mg/kg (gráfica 14 A), no mostró diferencias significativas en los grupos de ratas. En contraste, en la corteza prefrontal a la misma dosis (gráfica 14 B) se observó un incremento significativo (P valor = 0.0102. F valor (1, 20) = 8.056. $GL = 1$) en la actividad enzimática en ratas viejas tratadas respecto a su grupo control, y sin cambios en el grupo de ratas jóvenes. Con la administración de 400 mg/kg el hipocampo (gráfica 14 C), las ratas jóvenes tratadas presentaron una actividad aumentada del complejo IV en comparación con el grupo de ratas viejas control (P valor = 0.0037. F valor (1, 28) = 10.06. $GL = 1$), mientras que no se detectaron diferencias entre los demás grupos. En la corteza prefrontal (gráfica 14 D) en cambio, esta dosis no generó efectos significativos en ninguno de los grupos

En conjunto, los hallazgos ponen de manifiesto una inconsistencia en la modulación del complejo IV por el extracto de *Bauhinia variegata*. Mientras que la dosis

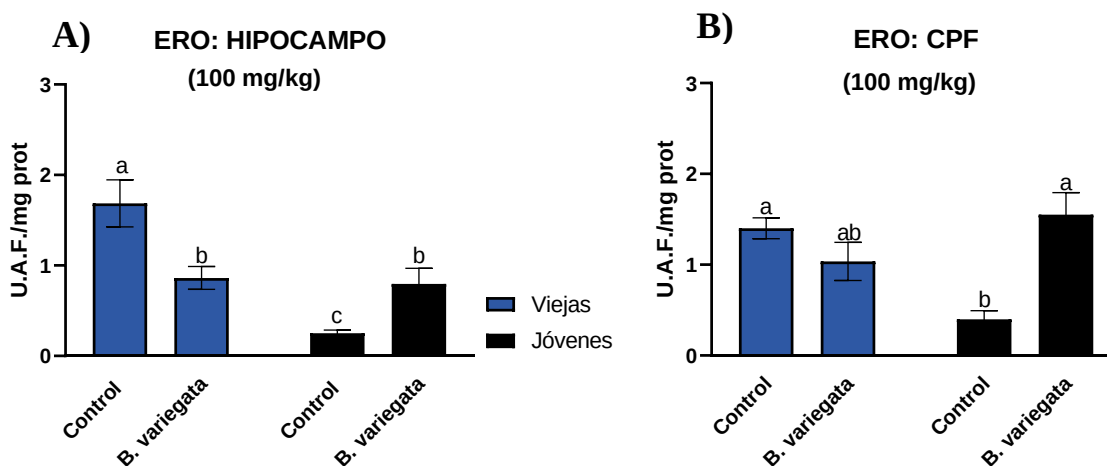
baja (100 mg/kg) parece ejercer un efecto positivo en la corteza prefrontal de ratas viejas, la dosis alta (400 mg/kg) no mostró efectos evidentes. Estos resultados sugieren que la acción del extracto sobre el complejo IV podría estar mediada por mecanismos específicos de cada región cerebral y dependientes de la edad.

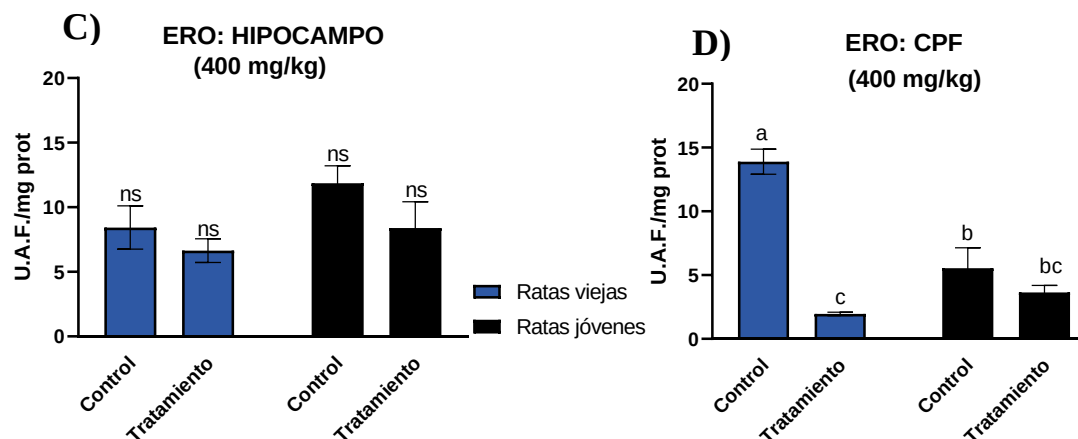


Grafica 14: A) Actividad enzimática del complejo IV mitocondrial en hipocampo a dosis de 100 mg/kg. B) Actividad enzimática del complejo IV mitocondrial en corteza prefrontal a dosis de 100 mg/kg, diferencias entre las ratas viejas control y jóvenes control (P valor = 0.0102. F valor (1, 20) = 8.056. GL = 1). C) Actividad enzimática del complejo IV mitocondrial en hipocampo a dosis de 400 mg/kg, se aprecia diferencia entre las ratas viejas control y jóvenes administradas (P valor = 0.3707. F valor (1, 19) = 0.8405. GL = 1). D) Actividad enzimática del complejo IV mitocondrial en corteza prefrontal a dosis de 400 mg/kg. Letras diferentes indican diferencia entre grupos ANOVA de dos vías y análisis post hoc Tukey $\alpha = 0.05$. Las gráficas representan las medias de los datos obtenidos $\pm$ E.E. Letras diferentes significan diferencia entre grupos

8.14 Evaluación de la producción de especies reactivas de oxígeno

En el hipocampo, la administración de 100 mg/kg de extracto etanólico de *Bauhinia variegata* (grafica 15 A) produjo una reducción significativa de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ERO) en ratas viejas administradas, mientras que en las ratas jóvenes se observó un incremento en dichos niveles respecto al grupo control. La misma dosis también generó un aumento significativo en las ERO de la corteza prefrontal de ratas jóvenes y no mostro cambios relevantes en los animales viejos (Fig. 37 B). Por otra parte, con la administración de 400 mg/kg, en el hipocampo (grafica 15 C), no se observaron diferencias estadísticas significativas entre grupos. En la corteza prefrontal (grafica 15 D), por el contrario, se observa una reducción de las ERO en ratas viejas respecto a su grupo control, mientras que en las jóvenes no se observaron cambios significativos. Estos hallazgos evidencian una respuesta diferencial dependiente de la dosis, la región cerebral y la edad. A bajas dosis (100 mg/kg), el extracto parece incrementar las ERO en ratas jóvenes, sugiriendo un posible efecto prooxidante. En contraste, a dosis más altas (400 mg/kg), se aprecia un efecto antioxidante más consistente reflejado en una disminución drástica en la corteza prefrontal de ratas viejas. Estos resultados sugieren que la acción del extracto de *Bauhinia variegata* sobre el equilibrio redox mitocondrial no es general, sino que está modulada por la edad del organismo y la susceptibilidad de cada región cerebral además del efecto de los flavonoides, capaces de ejercer tanto efectos antioxidantes como prooxidantes en función del estado fisiológico y la región cerebral.





Grafica 15: A) Generación de ERO mitocondrial en hipocampo con dosis de 100 mg/kg. Se observan diferencias en el grupo de ratas viejas y en el grupo de ratas jóvenes (P valor = 0.0010. F valor (1, 20) = 14.69. GL = 1). B) Generación de ERO mitocondrial en corteza prefrontal con dosis de 100 mg/kg, se observan diferencias en las ratas jóvenes (P valor = 0.0763. F valor (1, 20) = 3.493. GL = 1). C) Generación de ERO mitocondrial en hipocampo con dosis de 400 mg/kg. D) Generación de ERO mitocondrial en corteza prefrontal con dosis de 400 mg/kg (P valor = 0.0001. F valor (1, 27) = 57.63. GL = 1). ANOVA de dos vías y análisis post hoc Tukey $\alpha = 0.05$. Las gráficas representan las medias de los datos obtenidos $\pm$ E.E. Letras diferentes significan diferencia entre grupos.



9. DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio muestran que la administración del extracto etanólico de *Bauhinia variegata* ejerce efectos diferenciados en función de la edad, la dosis administrada y la región cerebral evaluada. El extracto etanólico de *Bauhinia variegata* mostro una elevada actividad antioxidante *in vitro* demostrada en los ensayos con el radical DPPH• con un porcentaje de inhibición del 80% y hasta un 90% en el ensayo con el radical ABTS^{•+}. La mayor inhibición observada en el ensayo ABTS^{•+} en comparación con la inhibición del ensayo DPPH•, Prior y colaboradores señalan que el radical ABTS^{•+} es considerado más amplio en sensibilidad, ya que puede detectar tanto compuestos hidrofílicos como lipofílicos, mientras que DPPH• tiende a responder de manera más específica a donadores de hidrogeno en soluciones orgánicas (Prior *et al.*, 2005).

Los resultados del presente estudio son coherentes con los estudios experimentales de Kumar y Loksh (2021), quienes con la técnica de DPPH•, encontraron que el extracto hidroalcohólico de las partes aéreas de *B. variegata* a concentración de hasta los 0.1 mg/ml, en comparación con un estándar de ácido ascórbico de la misma concentración, presentaban un porcentaje de inhibición de 58% para la concentración de 0.1 mg/ml (Kumar y Loksh, 2021). Adicionalmente estudios de Tripathi y colaboradores demostraron de manera semejante, que el extracto etanólico de las flores de *B. variegata* posee un porcentaje de inhibición del radical DPPH• de hasta 86.60% a una concentración de 0.1 mg/ml (Tripathi, *et al.*, 2019). Por su lado Sharma y colaboradores (2019) que demostraron el alto carácter antioxidante de un extracto metanolico de *B. variegata* con el ensayo de ABTS^{•+}, donde a una dosis de 20 µg/mL el porcentaje de inhibición alcanzó los 87.3%. En conjunto con la bibliografía reportada, lo resultados sugiere que los biocompuestos presentes en los diferentes extractos polares de *B. variegata*, poseen una elevada eficiencia a la hora de captar radicales libres, lo que indica una alta actividad antioxidante. Sin embargo, estos ensayos no reflejan de manera directa una actividad antioxidante *in vivo*, donde los procesos de biodisponibilidad y metabolismo pudiesen interferir con la acción de los compuestos. No obstante, estos ensayos proporcionan un punto de partida solido para su uso como agentes antioxidantes exógenos. Por otro lado, el estudio fitoquímico de *B. variegata*, permite determinar los compuestos a los que se les atribuye dicha actividad antioxidante. Los estudios



de Mishra y colaboradores (2013), detectaron cantidades elevadas de flavonoides expresados como mg equivalentes de quercetina por gramo (mg QE/g) obteniendo un resultado de 80 mg QE/g para un extracto etanólico de hojas de *B. variegata* (Mishra *et al.*, 2013). También Sharma A. y colaboradores (2024), detectaron niveles altos de flavonoides como la rutina (0.014 mg / 100 g de planta) y kaempferol (0.193 / 100 g de planta) en un extracto hidroalcohólico de hojas de *B. variegata* (Sharma *et al.*, 2024). Estos descubrimientos son congruentes con los efectos antioxidantes que presentan los extractos de *B. variegata*, puesto que los metabolitos secundarios mayoritarios recuperados en los extractos alcohólicos, como taninos y flavonoides están presentes en elevadas cantidades. Se ha documentado que existe una cantidad más elevada de taninos presentes en extractos alcohólicos de *B. variegata*, como demuestran los ensayos de More P. y colaboradores en el 2020, que determinaron una concentración de 89.25 g de equivalentes de ácido tánico / 100 g de extracto (gATE/100g) para taninos y de 82.71 gATE/100g para flavonoides (More *et al.* 2020), que en comparación con los 80 mg QE/g de flavonoides reportados por Mishra y colaboradores resulta ser más elevado. Aunque la concentración de taninos, en esencia es mayor, se ha demostrado que estos, no tienen los mismos efectos a nivel cerebral debido a las diferencias estructurales, farmacocinéticas y de biodisponibilidad ya que, los taninos al ser polímeros fenólicos de alto peso molecular y altamente hidrofílicos con múltiples grupos hidroxilo, su absorción intestinal es menor y su paso a través de la barrera hematoencefálica es limitado, por lo que la mayoría de estos compuestos no llegan con su misma estructura a el SNC y su acción antioxidante se ve mermada y limitada a la zona gástrica (Figueira *et al.*, 2017), a diferencia de los flavonoides que gracias a su estructura tricíclica poseen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y participar en diversos mecanismos que reducen la neuroinflamación y el estrés oxidante.

En el presente estudio, la administración del extracto etanólico de hojas de *Bauhinia variegata* a dosis de 100 y 400 mg/kg de peso corporal durante 30 días no produjo modificaciones significativas en el peso corporal, tanto en ratas jóvenes como en ratas viejas. La ausencia de variaciones en ambos grupos sugiere que el extracto no altera los mecanismos relacionados con la dieta o ingesta de alimentos. Estos resultados coinciden con los de Kumar y colaboradores (2016), quienes administraron dosis de hasta 500 mg/kg durante un periodo de 21 días, en ratones albinos jóvenes sin encontrar cambios significativos respecto al peso



corporal. Esta falta de modificación en el peso corporal de los roedores jóvenes, se le atribuye a la alta eficiencia de los mecanismos homeostáticos, que compensan los posibles cambios metabólicos que los compuestos bioactivos presentes en el extracto pudieran ejercer (Manach *et al.* 2004). En el caso de las ratas viejas, el envejecimiento está asociado con cambios que incluyen alteraciones en la masa muscular, densidad ósea y una menor flexibilidad metabólica, no obstante, estos cambios no necesariamente se traducen en variaciones del peso corporal, como demostró Barzilai y colaboradores en un modelo de roedores viejos sometidos a restricción calórica, donde a pesar de la restricción de calorías y la modificación del metabolismo asociada a la modulación de la vía insulina/IGF-1, no observaron cambios significativos en el peso corporal (Barzilai *et al.*, 2012). La ausencia de cambios en el peso corporal observados en los grupos de ratas viejas administradas, indica que el tratamiento no incrementa los procesos catabólicos relacionados con la edad, como la glucólisis o glucogenólisis, por lo que no se indujo una ganancia o pérdida de peso, que es congruente con los resultados de Choudhary y colaboradores quienes evaluaron la toxicidad aguda de nanopartículas del extracto hidroalcohólico de *B. variegata* donde los autores no detectaron variaciones en el peso corporal, concluyendo que el extracto no modifica el peso (Choudhary *et al.*, 2022). La comparación entre las ratas jóvenes y viejas administradas con *B. variegata* muestra que la edad no modifica la respuesta hacia el tratamiento y viceversa, ya que ambos grupos etarios mantuvieron sus tendencias de peso corporal similares, lo que indica que el extracto no induce efectos dependientes de la edad sobre el peso corporal dentro de las dosis administradas.

Respecto a la capacidad de metabolización de la glucosa, la administración del extracto de *B. variegata* no produjo diferencias en ratas jóvenes ni viejas. El ABC es un parámetro que refleja el metabolismo glucémico tras una carga oral de glucosa, el cual es un indicador sensible de la eficiencia con la que el organismo regula la homeostasis de la glucosa (Bonora & Muggeo, 2001). En ratas jóvenes, los nulos cambios en los valores del ABC pueden explicarse por la alta eficiencia del metabolismo de glucosa característico de individuos jóvenes sanos, en estos individuos la señalización de la insulina y la translocación del transportador GLUT-4, se encuentran en óptimas condiciones, lo que permite un correcto funcionamiento glucosídico (DeFronzo & Tripathy, 2009), por lo que aunque los flavonoides poseen actividad hipoglucemiante demostrada su efecto puede parecer inexistente por la



capacidad homeostática ya optima de las ratas jóvenes, resultando en valores de ABC similares entre los grupos. Por otro lado, en ratas viejas, la expectativa era una mayor ABC debido a los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento como resistencia a la insulina, sin embargo, la ausencia de diferencias significativas entre los grupos tratados y los controles, indican que la administración de *B. variegata* no fue suficiente para modificar de manera detectable la respuesta glucémica tras la carga de glucosa. Estudios previos indican que el envejecimiento puede incrementar el área bajo la curva (ABC) de la glucosa; sin embargo, este efecto depende del grado de alteración metabólica y no siempre se manifiesta en animales envejecidos sanos (Barzilai *et al.*, 2012). La ausencia de cambios en el ABC observada en este estudio podría relacionarse con la limitada biodisponibilidad y el metabolismo de los compuestos presentes en el extracto de *B. variegata*. Aunque los flavonoides han demostrado modular vías asociadas a la señalización de la insulina, como AMPK, dichos efectos suelen ser leves y altamente dependientes del contexto metabólico (Vauzour *et al.*, 2008). De acuerdo con estos hallazgos, se ha reportado que los flavonoides no modifican de manera significativa el ABC en animales metabólicamente sanos, mientras que sí ejercen efectos hipoglucemiantes en modelos con hiperglucemia o resistencia a la insulina (Silva *et al.*, 2002). En conjunto, estos datos sugieren que los efectos anti hiperglucemiantes de *B. variegata* son más evidentes bajo condiciones patológicas que en organismos sanos, independientemente de la edad.

Los análisis clínicos de hepatotoxicidad y nefrotoxicidad evidencian que la administración del extracto de *B. variegata* no produce alteraciones significativas en los parámetros de función renal y hepática. La evaluación conjunta de albumina, creatina, urea, AST, ALT, ALP y GGT constituyen parámetros de alta relevancia para detectar niveles de toxicidad inducida por xenobióticos, particularmente en estudios con extractos vegetales (Giannini *et al.*, 2005). En primer lugar, la albumina se mantuvo estable en todos los grupos experimentales, independientemente de la edad y el tratamiento, ya que la albumina es sintetizada en el hígado, su concentración refleja la integración de la función hepática (Rothschild *et al.*, 1988). Por otro lado, los valores de creatina y urea mostraron ligeros incrementos en los grupos tratados, sin ser significativos. La creatina es un indicador indirecto de la tasa de filtración glomerular, y la urea que refleja el balance entre la producción hepática y la excreción renal (Delanaye *et al.*, 2017), por lo que la estabilidad de



estos parámetros indica que el extracto no altera la integridad de las células hepáticas ni induce daño oxidante en los glomérulos.

Los valores de AST, ALT, ALP y GGT no mostraron cambios significativos, sin embargo, al ser enzimas que se sintetiza en múltiples sitios, como el hepático, el óseo y el intestino, su interpretación debe ser en conjunto ya que cambios aislados no necesariamente indica daño hepático (Hoffmann et al., 2018). La estabilidad de los parámetros en todos los grupos experimentales sugiere un daño nulo hepatobiliar, ya que niveles significativamente elevados o reducidos, están asociados con alteraciones en el metabolismo del glutatión y daño en las membranas celulares (Whitfield, 2001). La estabilidad de los parámetros clínicos sugiere que el extracto no compromete los sistemas antioxidantes y que, por el contrario, los flavonoides modulan positivamente la activación de vías como Nrf2 (Vauzour et al., 2008). Estos resultados respaldan que la administración de *B. variegata* no induce toxicidad renal ni hepática.

Continuando con las pruebas para la evaluación de la conducta ansiosa (CA y LEC), en el presente estudio, la administración del extracto de *B. variegata* no produjo cambios significativos en los tiempos de ambas pruebas en ninguno de los grupos, lo cual sugiere que el tratamiento no modificó la conducta exploratoria relacionada con la ansiedad. Este parámetro es ampliamente utilizado como un índice de ansiedad en roedores, ya que los animales con mayor conducta ansiosa tienden a permanecer en las zonas periféricas o esquinas del CA, las cuales consideran áreas seguras frente a espacios abiertos (Pruet & Belzung, 2003). De manera consistente, en la prueba del LEC no se observaron diferencias significativas en el tiempo de permanencia en los brazos cerrados entre los grupos. Estos resultados indican que el extracto no alteró la toma de riesgo ni la conducta exploratoria en los roedores, lo que indica un balance en la conducta de exploración y evitación de peligro esperada en ausencia de ansiedad (Walf & Frye, 2007). Algunos estudios sugieren que los flavonoides ejercen un efecto ansiolítico más sólido en modelos de ansiedad inducida, mientras que en animales sin alteraciones en la conducta los efectos son inexistentes (Millan, 2003). A nivel cerebral, la ansiedad depende de la interacción entre la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal, que están reguladas por neurotransmisores como GABA y serotonina y aunque algunos flavonoides pueden modular los receptores GABA, aunque su



eficacia depende de su biodisponibilidad y el estado funcional del propio SNC, lo que explicaría la falta de respuesta conductual en estas pruebas (Figueira *et al.*, 2017). La ausencia de diferencias entre grupos indica que el extracto de *B. variegata* no induce efectos secundarios como sedación o hiperactividad, lo cual es de suma importancia para descartar posibles alteraciones en las capacidades de memoria y aprendizaje a causa de la conducta tipo ansiosa.

Los resultados obtenidos en la prueba del LAM muestran una disminución generalizada de la distancia recorrida para localizar la plataforma y en la latencia de escape a lo largo de los días de entrenamiento en todos los grupos experimentales, lo que indica un aprendizaje espacial generalizado, lo cual era de esperarse ya que este patrón es característico de animales con función hipocampal conservada, independiente de la edad o del tratamiento (Morris, 1984). En cuanto la distancia recorrida de los grupos administrados con dosis de 100 mg/kg, la diferencia estadística observada es únicamente en el tercer día, sin mantener continuidad, esto contrasta con algunos estudios de aprendizaje espacial donde los efectos cognitivos relevantes se reflejan en mejoras sostenidas a lo largo del periodo de prueba, por lo que diferencias aisladas carecen de relevancia funcional (D'Hooge & De Deyn, 2001). De manera similar, en los grupos administrados con 400 mg/kg las diferencias significativas solamente se aprecian en el último día de prueba, esto indica que el extracto no produjo una mejora robusta en el aprendizaje espacial de los grupos administrados, esto contrasta con estudios como el de Barrientos y colaboradores quienes observaron que la administración de rapamicina, un compuesto con efectos cognitivos, produce reducciones consistentes en la distancia recorrida en la prueba del LAM desde fases tempranas del entrenamiento, lo que se asocia con una mejora en el desempeño espacial. (Barrientos, *et al.* 2016)

El análisis de la latencia de escape reveló una elevada variabilidad, especialmente en ratas viejas, lo cual es consistente con evidencia que indica que el envejecimiento se asocia con una mayor heterogeneidad en el desempeño de pruebas de memoria. En el estudio de Villarreal-Silva *et al.*, realizado en ratas jóvenes (3–4 meses) y envejecidas (20–22 meses) evaluadas en la prueba del laberinto acuático de Morris, se demostró que las ratas viejas pueden aprender la tarea espacial utilizando estrategias alternativas de búsqueda, como la egocéntrica o la thigmotaxis (búsqueda periférica), identificadas mediante un algoritmo



basado en parámetros de trayectoria. Estas estrategias coinciden con el comportamiento observado en los animales del presente modelo experimental, lo que incrementa la variabilidad de los resultados sin reflejar necesariamente un déficit cognitivo. (Villarreal-Silva *et al.*, 2022). A pesar de esta variabilidad, se observó una disminución general de la latencia de escape a lo largo de los días en todos los grupos, que fue más evidente en ratas jóvenes independientemente del tratamiento. Este resultado confirma la presencia de un aprendizaje espacial y sugiere que el extracto no interfiere con los procesos básicos de memoria espacial (Gallagher & Rapp, 1997). La ausencia de diferencias en la latencia de escape en los grupos tratados con 100 mg/kg sugiere que esta dosis no fue suficiente para generar cambios conductuales detectables en animales jóvenes y envejecidos sin deterioro cognitivo. En este sentido, Spencer (2010), a partir de una revisión de estudios experimentales con flavonoides, señala que los efectos cognitivos de estos compuestos suelen manifestarse principalmente bajo condiciones de disfunción neuronal o estrés oxidante, mientras que en organismos sanos pueden no reflejarse en pruebas conductuales espaciales. En el caso de la dosis de 400 mg/kg las diferencias observadas en los días 3 y 7 tampoco mantuvieron un patrón continuo siendo solamente diferencias puntuales en estos días, limitando su interpretación como un efecto cognitivo real. A nivel celular, la adquisición y consolidación de la memoria espacial requiere la activación sostenida del LTP y la fosforilación de CREB, así como la regulación de receptores NMDA, por lo que la falta de un efecto continuo sugiere que el extracto no modula de forma suficiente dichas vías que permitan la observación de mejoras en el desempeño de las tareas de memoria espacial (Sweatt, 2016).

De manera complementaria, con el LAM se evaluó la capacidad de consolidación de la información a largo plazo con la prueba de transferencia, donde tampoco se observaron diferencias significativas en la distancia recorrida ni el tiempo gastado en la zona de la plataforma a ninguna de las dosis evaluadas. La ausencia de efectos en la prueba de transferencia concuerda con estudios que reportan que extractos vegetales ricos en polifenoles no mejoran la memoria espacial en animales sanos, mientras que sus efectos se manifiestan principalmente en modelos de deterioro cognitivo inducido o estrés oxidante (Liu *et al.*, 2023). Algunos flavonoides como la epicatequina, han demostrado tener mejoras en la memoria espacial de modelos experimentales, asociados a incrementos en BDNF y la



plasticidad del hipocampo, lo que resalta que no todos los biocompuestos ejercen efectos cognitivos equivalentes, como es el caso de la quercetina, la rutina y el kaempferol presentes en *B. variegata* (Rendeiro et al., 2013). Se ha documentado que cuando los animales alcanzan un alto nivel de desempeño, los efectos sobre la memoria y el aprendizaje pueden no ser detectables o significativos (Barrientos *et al.*, 2016). En conjunto, los resultados indican que la administración de *B. variegata* no mejora de manera significativa la adquisición, la retención ni la consolidación de la memoria espacial en ratas viejas y jóvenes administradas respecto a sus controles, lo que se ve reflejado en la latencia de escape y la distancia recorrida en el LAM.

La memoria de trabajo espacial también fue evaluada en el LAM utilizando el paradigma de ensayo de muestra (EM) y ensayo de prueba (EP), donde pone a prueba los procesos cognitivos dependientes del hipocampo y su comunicación con la corteza prefrontal. Los resultados indican que la administración del extracto, no modifica de manera significativa la memoria de trabajo espacial. En los animales tratados con 100 mg/kg no se observaron diferencias estadísticas significativas en la latencia de escape durante el EM ni el EP entre los destinos grupos, lo cual concuerda con estudios de Spencer (2008) quien a partir de estudios en roedores tratados con flavonoides como la quercetina y epicatequina, reportó que la administración de estos biocompuestos pudiese no alcanzar concentraciones suficientes para inducir cambios en tareas cognitivas complejas en el caso de dosis como 50 mg/kg, como la memoria de trabajo, especialmente en modelos de envejecimiento (Spencer, 2008). Por el contrario, en una dosis de 400 mg/kg, se identificaron diferencias significativas entre la latencia del EP del grupo JC y la del EP del grupo VB, así mismo entre la latencia del EM del grupo JB y la del EM del grupo VB, no obstante, estas diferencias no reflejan un efecto terapéutico atribuible al extracto etanólico de *Bauhinia variegata*. De acuerdo con Kelly y colaboradores (2006), el envejecimiento se asocia con un deterioro progresivo de la memoria espacial dependiente del hipocampo, caracterizado por una menor flexibilidad cognitiva y una reducción en la adquisición y recuperación de la información espacial. Este autor señala que las ratas viejas suelen mostrar mayores latencias y trayectorias menos eficientes en tareas espaciales en comparación con ratas jóvenes, independientemente de intervenciones farmacológicas, lo que sugiere que la edad *per se* es un factor clave del desempeño cognitivo. En este contexto, los resultados obtenidos en el presente estudio



indican que, el mejor desempeño observado en ratas jóvenes se debe principalmente a su mayor integridad funcional del hipocampo y a una mayor eficiencia de los mecanismos de plasticidad sináptica, más que a un efecto modulador del extracto. Además, Barnes (2006) propone que, durante el envejecimiento, se producen alteraciones en la estabilidad de los mapas espaciales hipocampales y en la capacidad de actualizar representaciones contextuales, lo que limita la posibilidad de revertir los déficits cognitivos mediante tratamientos agudos o crónicos. Por lo tanto, las diferencias conductuales observadas entre grupos jóvenes y viejos en este estudio concuerdan con la evidencia de que el envejecimiento causa limitaciones funcionales que pueden ocultar los posibles efectos beneficiosos de intervenciones farmacológicas (Burke & Barnes, 2006). Foster reporta que las ratas envejecidas presentan un desempeño deficiente en tareas de memoria espacial como en el LAM, donde las ratas viejas de hasta 24 meses, presentan una mayor latencia para localizar la plataforma y una menor precisión (Foster, 2012), lo cual concuerda con los resultados del presente estudio donde se demuestra en el LAM la pérdida de las capacidades cognitivas como la memoria espacial durante el envejecimiento. En este sentido, la ausencia de un efecto protector del extracto de *B. variegata* sugiere que sus compuestos bioactivos no logran contrarrestar los cambios estructurales y funcionales que caracterizan al cerebro envejecido (Rosenzweig & Barnes, 2003). Dado que la memoria de trabajo requiere una rápida activación de cascadas de señalización, incluyendo la fosforilación de la CaMKII, la activación de CREB y una adecuada dinámica mitocondrial, para sostener la demanda energética sináptica (Sweatt, 2016), aunque *B. variegata* posee flavonoides con potencial antioxidante, la evidencia demostrada en las pruebas del LAM sobre la memoria espacial y la memoria de trabajo, indican que los efectos antioxidantes no son suficientes para restaurar la eficiencia sináptica deteriorada por la edad.

Con los resultados de la evaluación en el estado redox mitocondrial, la actividad de la CTE constituye uno de los pilares fundamentales para el correcto funcionamiento de las neuronas, ya que sostienen la síntesis de ATP mediante la fosforilación oxidativa. La eficiencia de la CTE depende del adecuado funcionamiento de los complejos enzimáticos que la conforman, por lo que cualquier alteración en estas proteínas afecta la producción de ATP y genera de sobremanera ERO (Nolfi-Donagan, *et al*, *et al*, 2020). Los resultados de este estudio muestran que la respuesta de los complejos de la CTE a el extracto etanólico de



B. variegata fue heterogénea y dependiente de la edad, la dosis y la región cerebral. Como ya se hizo mención, los compuestos mayoritarios presentes en el extracto (quercetina, rutina y kaempferol) poseen estructuras químicas que les confieren una elevada capacidad de interacción con los complejos mitocondriales y también con componentes lipídicos de la membrana mitocondrial interna, estas interacciones podrían explicar las diferentes modulaciones sobre los complejos y la producción de ERO. Los flavonoides como la quercetina y el kaempferol, ejercen efectos directos sobre la función mitocondrial al interactuar con la cadena de transporte de electrones, particularmente con el complejo I, principal punto de entrada de electrones desde el NADH. Sandoval-Acuña *et al.* (2012) describen que estos compuestos pueden modular la transferencia electrónica a nivel de este complejo, lo que se traduce en cambios en la respiración mitocondrial, en la producción de ATP y en la generación de especies reactivas de oxígeno. De Oliveira *et al.* (2016) señalan que la quercetina influye sobre la actividad respiratoria mitocondrial mediante su impacto sobre procesos asociados al complejo I, alterando el estado redox y la eficiencia bioenergética. Ambos estudios coinciden en que la acción de los flavonoides sobre este complejo implica una regulación directa del flujo electrónico, lo que explica su capacidad para modificar tanto la bioenergética mitocondrial como el balance oxidativo celular (Sandoval-Acuña *et al.*, 2012; De Oliveira *et al.*, 2016). Este mecanismo podría estabilizar la transferencia de electrones desde NADH hacia la ubiquinona en condiciones fisiológicas, favoreciendo un aumento de la actividad del complejo I como se observó en el hipocampo de ratas jóvenes a dosis de 100 mg/kg. Este efecto se relaciona con la disponibilidad de NAD^+/NADH y activar rutas metabólicas dependientes de sirtuinas y AMPK, que regular la homeostasis y la plasticidad neuronal (Spencer, 2008).

En contraste, en la corteza prefrontal de ratas viejas, la reducción significativa de la actividad del complejo I sugiere que la interacción de los flavonoides ocurre en un entorno mitocondrial deteriorado por el envejecimiento donde existe una oxidación de las subunidades del complejo I, lo que incrementa la posibilidad de una fuga de electrones (Angeloni *et al.*, 2015). La interacción de los flavonoides con el complejo I puede alterar el flujo normal de electrones al interactuar con sitios redox de la enzima, lo que se traduce en una disminución funcional de su actividad, por lo que la unión de los flavonoides puede



interferir con la transferencia normal de electrones, ejerciendo un efecto inhibitor funcional, (Lagoa, *et al.*, 2011).

El comportamiento observado en la actividad del complejo II, genera un interés particular debido a su localización única como proteína periférica, a diferencia del resto de los complejos, este se encuentra dentro de la membrana interna de la mitocondria, con su dominio catalítico orientado hacia la matriz, donde participa directamente en el ciclo de Krebs (Lee *et al.*, 2023). El incremento de su actividad en la CPF de ratas jóvenes tratadas con dosis de 400 mg/kg sugiere que la respuesta mitocondrial depende del estado metabólico basal y del equilibrio redox, el cual en animales jóvenes se caracteriza por una mayor eficiencia en la disponibilidad de cofactores como, NAD⁺ Y FAD (Zuo, *et al.*, 2024). La quercetina y el kaempferol presentan propiedades anfipáticas que les permiten atravesar la membrana mitocondrial y acumularse en la matriz, donde interactúan con las flavoproteínas dependientes de FAD como succinato deshidrogenasa (Dorta *et al.*, 2008).

Spencer (2008) evaluó el efecto de distintos flavonoides, como quercetina y catequinas, administrados mediante la dieta en ratas y ratones de 2 a 6 meses de edad, en tejido cerebral. Sus resultados mostraron que los flavonoides reducen la producción de especies reactivas de oxígeno y preservan la función mitocondrial, sin inducir incrementos directos en la actividad de los complejos respiratorios, sugiriendo un efecto predominantemente citoprotector. Por su parte, Dorta *et al.* (2005) utilizaron mitocondrias aisladas de hígado y corazón de ratas jóvenes (2 a 3 meses de edad) para evaluar de manera *in vitro* la interacción de flavonoides como quercetina y kaempferol con enzimas dependientes de FAD, incluyendo el succinato deshidrogenasa, mediante la medición de la transferencia electrónica y la producción de ERO. Estos autores demostraron que los flavonoides pueden modular la actividad mitocondrial a través de interacciones no covalentes con el sitio FAD del complejo II, favoreciendo una transferencia de electrones más eficiente y reduciendo el daño oxidativo, aunque este efecto depende del estado redox y del sistema experimental. En conjunto, ambos trabajos coinciden en que los flavonoides ejercen principalmente un efecto protector sobre la mitocondria al disminuir el estrés oxidativo y preservar la integridad funcional de la cadena respiratoria, más que inducir incrementos sostenidos en la actividad enzimática de complejos específicos. Asimismo, se ha descrito en



modelos murinos de envejecimiento fisiológico y en mitocondrias aisladas de animales viejos que el envejecimiento se asocia con una disminución progresiva de la eficiencia mitocondrial, atribuida a alteraciones estructurales en los complejos respiratorios, acumulación de daño oxidativo y cambios en la composición lipídica de la membrana interna mitocondrial, lo que puede limitar la capacidad de respuesta a moduladores exógenos como los flavonoides (Zuo *et al.*, 2024). Esto explicaría el aumento de la actividad observado en animales jóvenes, donde la estructura del complejo y la fluidez de la membrana permanecen estables.

Por el contrario, la ausencia de un efecto similar en ratas viejas, sugiere que el envejecimiento compromete la capacidad de los flavonoides para ejercer esta modulación. Se ha documentado que el succinato deshidrogenasa es vulnerable a la carbonilación proteica y a la oxidación de sus centros hierro-azufre durante el envejecimiento, lo que reduce su actividad y limita su capacidad de modulación (Sun *et al.*, 2016), además alteraciones en la composición lipídica de la membrana mitocondrial interna, como la oxidación de la cardiolipina, pueden interferir con la correcta inserción y función del complejo II y de esta manera disminuir la eficiencia la interacción de los flavonoides con la enzima (Paradies *et al.*, 2014). Estos resultados indican que la modulación del complejo II por flavonoides depende de su acceso a la zona de la matriz y del propio estado funcional de la mitocondria. En cerebros jóvenes, la integridad estructural y redox del complejo II permite que los flavonoides actúen como moduladores positivos, mientras que, en cerebros envejecidos, las alteraciones en la matriz de la mitocondria limitan esta interacción, lo que explica una falta de impacto sobre el desempeño cognitivo.

El análisis del segmento II+III de la CTE permite evaluar el flujo de electrones desde el FADH₂ hacia el citocromo c través del complejo III, siendo este último, uno de los principales generadores de ERO. El incremento significativo de la actividad del segmento II+III observado en la CPF de ratas jóvenes a dosis 400 mg/kg indica que, los flavonoides presentes en el extracto pueden potenciar el acoplamiento electrónico entre ambos complejos. La evidencia experimental muestra que flavonoides como la quercetina y el kaempferol modulan la cadena de transporte de electrones principalmente a nivel del sistema ubiquinona-complejo III. En mitocondrias aisladas de hígado y cerebro de ratas adultas, se ha demostrado que estos compuestos interactúan con el complejo III en el sitio Qo,



estabilizando la semiquinona y disminuyendo la fuga de electrones hacia el oxígeno, lo que reduce la formación de especies reactivas de oxígeno sin incrementar directamente la actividad catalítica de los complejos (Dorta, 2008). De manera similar, estudios en modelos celulares y mitocondriales expuestos a estrés oxidante reportan que la quercetina modula el ciclo redox de la ubiquinona en el complejo III y preserva la eficiencia del acoplamiento electrónico entre los complejos II y III, contribuyendo a un estado redox mitocondrial más estable (Lagoa *et al.*, 2011).

Esta interacción podría favorecer un flujo de electrones más eficiente hacia el citocromo c, incrementando la capacidad respiratoria sin inducir necesariamente un aumento de las ERO. En ratas jóvenes, el aumento de la actividad del segmento II+III podría haber inducido un entorno redox transitorio prooxidante, como se ha demostrado en estudios donde algunos flavonoides actúan como moduladores prooxidantes que activan rutas y vías de señalización (Sandoval *et al.*, 2014). En ratas viejas, la incapacidad del extracto para inducir cambios en la actividad del segmento II+III puede deberse a la oxidación de las mismas proteínas, lo que limita la capacidad de los flavonoides para interactuar con el complejo III limitando cualquier efecto modulador (Paradies *et al.*, 2014).

El complejo IV representa el paso terminal del flujo electrónico y constituye un punto crítico para la regulación de la eficiencia respiratoria y la producción de ATP. Su actividad depende de la correcta transferencia de electrones desde el citocromo c hacia el oxígeno molecular, (Schafer *et al.*, 2018). En el presente estudio, los resultados evidencian una modulación inconsistente del complejo IV, dependiendo de la dosis, como la región cerebral y la edad. A dosis de 100 mg/kg, el incremento de la actividad del complejo en la CPF de ratas viejas, sugiere que, bajo ciertas condiciones, los flavonoides ejercen un efecto compensatorio sobre la función respiratoria, fenómeno descrito previamente como una respuesta adaptativa orientada a mantener un gradiente electroquímico cuando los complejos presentan disfunciones (Picard *et al.*, 2015). Tanto la quercetina como el kaempferol han demostrado interactuar indirectamente con el complejo IV mediante la preservación de los sitios catalíticos (Dorta *et al.*, 2005). En mitocondrias envejecidas, la actividad del complejo IV suele estar reducida por nitración y carbonización proteica, por lo que los flavonoides pueden estar ejerciendo un efecto protector que se traduce en un aumento de la actividad



enzimática del complejo, como el observado a dosis bajas. En contraste, la ausencia de efectos significativos a dosis de 400 mg/kg en la CPF y el hipocampo en ambos grupos etarios, indican que el complejo IV responde de manera diferente a los flavonoides. En ratas jóvenes administradas, el aumento de la actividad del complejo IV en hipocampo a dosis altas sugiere una capacidad de adaptación alta gracias a una mitocondria estructuralmente integra, por lo que el complejo IV puede incrementar su actividad para sostener una mayor demanda energética (Zuo, *et al*, 2024). Sin embargo, este aumento de actividad no se tradujo en mejoras significativas en las pruebas cognitivas, lo que indica que la optimización la función del complejo IV no es suficiente para mejorar los procesos cognitivos, ya que la memoria y el aprendizaje dependen de una coordinación funcional entre todos los complejos y la producción de ATP.

La heterogeneidad de las repuestas mitocondriales observadas en este estudio sugiere que los efectos del extracto dependen de factores biológicos ya existentes como la edad y su impacto en las regiones cerebrales. El hipocampo y la corteza prefrontal presentan diferencias intrínsecas en el metabolismo energético, consumo de ATP y neutralización de ERO (Paradies, *et al*, 2014) lo que podría explicar la modulación diferenciada de los complejos mitocondriales. Estos factores respaldan la hipótesis de que los flavonoides ejercen efectos dependientes del contexto fisiológico y no una acción uniforme sobre la cadena respiratoria

Finalmente, La producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno está estrechamente vinculada al estado funcional de la cadena de transporte de electrones. En condiciones fisiológicas, los complejos I y III representan las principales fuentes de fuga electrónica y generación de superóxido, mientras que el complejo IV actúa como un modulador terminal que limita la acumulación de electrones reducidos y, por ende, la formación de radicales libres (Murphy, 2009). En este contexto, los resultados obtenidos en el presente estudio evidencian que la administración del extracto etanólico de *Bauhinia variegata* induce una modulación diferencial del equilibrio redox mitocondrial, dependiente de la dosis, la región cerebral y la edad. A la dosis de 100 mg/kg, el incremento de ERO observado en el hipocampo y la corteza prefrontal de ratas jóvenes puede explicarse por la activación funcional del complejo I y la tendencia al aumento del complejo II, lo que sugiere un incremento del flujo electrónico hacia la cadena respiratoria. En mitocondrias jóvenes,



este aumento del flujo puede generar una elevación transitoria de la fuga electrónica, particularmente del complejo I, favoreciendo la formación de superóxido en la matriz mitocondrial. Este comportamiento es consistente con la capacidad prooxidante moderada de los flavonoides como la quercetina y el kaempferol bajo condiciones de alta actividad metabólica, donde actúan como moduladores redox más que como antioxidantes directos (Forman, *et al.*, 2014). En contraste, en ratas viejas tratadas con la misma dosis, la reducción de ERO observada en el hipocampo sugiere un efecto antioxidante predominante. Este efecto puede atribuirse a la ausencia de activación del complejo I en animales viejos, junto con una posible estabilización del estado redox mitocondrial inducida por flavonoides, que limitan las alteraciones de la cadena respiratoria. La menor capacidad de respuesta en mitocondrias envejecidas reduce la probabilidad de fuga electrónica, permitiendo que los flavonoides ejerzan acciones antioxidantes indirectas, como la quelación de metales de transición y la activación de rutas cito protectoras (Dorta *et al.*, 2008). A la dosis de 400 mg/kg, en ratas jóvenes, la activación del complejo II y del segmento II+III, particularmente en la corteza prefrontal, sugiere una redistribución del flujo electrónico hacia la vía dependiente de FADH₂. Este fenómeno puede incrementar la actividad del complejo III, uno de los principales generadores de ERO, lo que explica la ausencia de una reducción significativa de ERO en estos animales a pesar del aumento en la actividad respiratoria. En este contexto, la integridad mitocondrial propia de animales jóvenes permite amortiguar el estrés oxidante sin que se traduzca en daño funcional o deterioro cognitivo evidente (Zuo, *et al*, 2024). En ratas viejas tratadas con 400 mg/kg, la reducción significativa de ERO en la corteza prefrontal sugiere un efecto antioxidante más robusto. Este resultado puede interpretarse como consecuencia de una mejora en la eficiencia del complejo IV y de la limitación de acumulamiento de electrones en complejos previos. Aunque no se observaron aumentos significativos en la actividad del complejo IV a esta dosis, la estabilización funcional de la cadena respiratoria podría haber reducido la fuga electrónica a nivel del complejo III, disminuyendo así la generación de superóxido. Este mecanismo concuerda con la literatura que describe a los flavonoides como moduladores de la eficiencia respiratoria más que como simples captadores de radicales libres (Murphy, 2009). A nivel celular, concentraciones moderadas de ERO pueden actuar como segundos mensajeros que activan rutas adaptativas dependientes de factores de transcripción dependientes del estado redox. Esta señalización



puede inducir ajustes metabólicos y bioenergéticos sin comprometer la viabilidad celular. En organismos jóvenes, esta respuesta hormética puede manifestarse como un incremento medible de ERO, mientras que animales viejos, la misma dosis podría no incluir dicha señalización o favorecer mecanismos compensatorios antioxidantes (Sies & Jones, 2020).

Un punto importante y necesario es delimitar el significado del término “efecto antioxidante”, ya que la respuesta observada no fue uniforme y en ratas jóvenes a dosis bajas se identificó un incremento de ERO. Se reconoce que algunos polifenoles, incluidos los flavonoides, pueden inducir respuestas bifásicas actuando como moduladores redox más que como antioxidantes directos, este efecto de horméis puede activar rutas adaptativas y mecanismos endógenos de protección, sin traducirse necesariamente en daño oxidante (Forman, *et al*, 2014), por lo que el incremento de ERO observado en animales jóvenes podría reflejar una activación metabólica adaptativa, mientras que en animales viejos, con mayor estrés oxidante basal, el mismo extracto favorecería un efecto antioxidante, en este sentido, los efectos del extracto no pueden definirse estrictamente como antioxidante o prooxidante, sino como moduladores del equilibrio redox mitocondrial en función del contexto biológico.

En conjunto los resultados indican que los flavonoides ejercen una modulación selectiva sobre la CTE. En ratas jóvenes la activación del complejo I a dosis bajas y del complejo II y segmento II+III a dosis altas, sugieren una mayor respuesta asociada a la integridad de las mitocondrias, sin embargo, este aumento del flujo electrónico se acompañó también con un incremento de ERO, lo que indica que los flavonoides actúan mayormente como moduladores redox y no como agentes antioxidantes comunes. En las ratas viejas la respuesta mitocondrial fue más limitada y heterogénea, especialmente en el complejo IV y la reducción de las ERO en CPF a dosis altas, lo que sugiere una acción estabilizadora de la respiración celular en un contexto de menor demanda metabólica.

A pesar de estas modulaciones, la ausencia de cambios contundentes en las pruebas cognitivas, indican que la modulación parcial de la CTE no fue suficiente para impactar en procesos de memoria espacial o de trabajo, los cuales dependen de una participación conjunta de los complejos de la CTE y la produciendo ATP, en este contexto, los datos sugieren que los flavonoides pueden optimizar o estabilizar la función mitocondrial sin que se traduzca



necesariamente en mejoras conductuales detectables, particularmente cuando el envejecimiento normal limita la capacidad del cerebro para adaptarse a los cambios bioenergéticos. De esta manera los efectos de *B. variegata* sobre la cognición parece estar condicionada más por el estado basal y el contexto fisiológico del sistema mitocondrial que por la dosis administrada.

10. Conclusión

El extracto etanólico de *B. variegata* modula de manera selectiva la cadena de transporte de electrones y la producción de ERO de forma dependiente de la edad, la región cerebral y la dosis, sin inducir efectos sistémicos adversos. Estos efectos pueden ser atribuidos a algunos flavonoides reportados en la especie como la quercetina, la rutina y el kaempferol, que promueven ajustes bioenergéticos en ratas jóvenes y efectos estabilizadores del equilibrio redox en ratas viejas. No obstante, estos efectos no se reflejan en mejoras significativas del desempeño cognitivo ni modificaciones en la conducta tipo ansiosa, lo que indica que la modulación parcial de la cadena de transporte de electrones no es suficiente para impactar en las funciones cognitivas durante el envejecimiento normal.



Bibliografía

1. Adate, P. S. M. (2020). Pharmacognostic and phytochemical investigations of *Bauhinia variegata* leaves (Kovidra). *International Journal of Pharmacognosy & Chinese Medicine*, 4(2). <https://doi.org/10.23880/ipcm-16000205>
1. Agoston, D. V. (2017). How to translate time? The temporal aspect of human and rodent biology. *Frontiers in Neurology*, 8, 92. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00092>
2. Alvarado García, A. M., & Salazar Maya, Á. M. (2014). Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos*, 25(2), 57–62. <https://scielo.isciii.es/pdf/geroko/v25n2/revision1.pdf>
3. Alvez, L. C. (2023, 14 de agosto). Hipocampo y orientación espacial: ¿Un mapa en el cerebro? *NeuroClass*. <https://neuro-class.com/hipocampo-y-orientacion-espacial-un-mapa-en-el-cerebro/>
4. Anderson, M. L. (2010). Neural reuse: A fundamental organizational principle of the brain. *Behavioral and Brain Sciences*, 33(4), 245–266.: https://sites.lsa.umich.edu/esplab/wp-content/uploads/sites/168/2014/10/BBS2010_commentary.pdf
5. Angeloni, C., Malaguti, M., Prata, C., Freschi, M., Barbalace, M., & Hrelia, S. (2023). Mechanisms underlying neurodegenerative disorders and potential neuroprotective activity of agrifood by-products. *Antioxidants*, 12(1), 94. <https://doi.org/10.3390/antiox12010094>
6. Armanios, M. (2013). Telomeres and age-related disease: How telomere biology informs clinical paradigms. *Journal of Clinical Investigation*, 123(3), 996–1002. <https://doi.org/10.1172/JCI66370>
7. Arnsten, A. F. T. (2015). Stress weakens prefrontal networks: Molecular insults to higher cognition. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1376–1385. <https://doi.org/10.1038/nn.4087>
8. Arnsten, A. F. T., & Pliszka, S. R. (2011). Catecholamine influences on prefrontal cortical function: Relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 99(2), 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.01.020>
9. Arnsten, A. F. T., & Rubia, K. (2012). Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: Disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(4), 356–367. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.008>
10. Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
11. Arteaga Díaz, Gabriel, & Pimienta Jiménez, Hernán. (2006). MEMORIA OPERATIVA Y CIRCUITOS CORTICALES. *Revista de la Facultad de Medicina*, 54(4), 248-268. Retrieved February 19, 2026, from



http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112006000400005&lng=en&tlng=es.

12. Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., et al. (2021). Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(3), 200–216. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
13. Aviv A, Chen W, Gardner JP, Kimura M, Brimacombe M, Cao X, Srinivasan SR, Berenson GS. Leukocyte telomere dynamics: longitudinal findings among young adults in the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2009 Feb 1;169(3):323-9. doi: 10.1093/aje/kwn338. Epub 2008 Dec 4. PMID: 19056834; PMCID: PMC2638944.
14. Azevedo, F. A., Carvalho, L. R., Grinberg, L. T., et al. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*, 513(5), 532–541. <https://doi.org/10.1002/cne.21974>
15. Baddeley, A. (2012). Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, 63, 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
16. Badre, D., & Nee, D. E. (2018). Frontal cortex and the hierarchical control of behavior. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(2), 170–188. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.11.005>
17. Barrientos, R. M., Kitt, M. M., D'Angelo, H. M., Watkins, L. R., Rudy, J. W., & Maier, S. F. (2016). Stable, long-term spatial memory in young and aged rats achieved with a one-day Morris water maze training protocol. *Learning & Memory*, 23(12), 699–702. <https://doi.org/10.1101/lm.043489.116>
18. Barzilai, N., Huffman, D. M., Muzumdar, R. H., & Bartke, A. (2012). The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes*, 61(6), 1315–1322. <https://doi.org/10.2337/db11-1300>
19. Baum W. M. (2013). What Counts as Behavior? The Molar Multiscale View. *The Behavior analyst*, 36(2), 283–293. <https://doi.org/10.1007/BF03392315>
20. Bea, M. (2017). El sistema nervioso: Lesión medular. <https://infolesionmedular.com/wp-content/uploads/2017/09/Sistema-Nervioso.pdf>
21. Bernadotte, A., Mikhelson, V. M., & Spivak, I. M. (2016). Markers of cellular senescence: Telomere shortening as a marker of cellular senescence. *Aging*, 8(1), 3–11. <https://doi.org/10.18632/aging.100871>
22. Bhatia, L., Bishnoi, H., Chauhan, P., Kinja, K., & Shailesh, S. (2011). In vitro comparative antioxidant activity of ethanolic extracts of *Glycosmis pentaphylla* and *Bauhinia variegata*. *Recent Research in Science and Technology*, 3(7), 1–6. <https://updatepublishing.com/journal/index.php/rrst/article/view/726>
23. Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
24. Bishop, N. A., Lu, T., & Yankner, B. A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464(7288), 529–535. <https://doi.org/10.1038/nature08983>



25. Blackburn, E. H., & Epel, E. (2017). The telomere effect : a revolutionary approach to living younger, healthier, longer. Grand Central Publishing. https://catalog.nlm.nih.gov/discovery/fulldisplay?docid=alma9916855653406676&context=L&vid=01NLM_INST:01NLM_INST&lang=en&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=CATONLY&query=lds56,contains,Aging%20--%20physiology,AND&mode=advanced&offset=60
26. Blackburn, E. Telomere states and cell fates. *Nature* 408, 53–56 (2000). <https://doi.org/10.1038/35040500>
27. Bonora, E., & Muggeo, M. (2001). Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes. *Diabetologia*, 44, 2107–2114. <https://doi.org/10.1007/s001250100020>
28. Bosch, M., & Hayashi, Y. (2012). Structural plasticity of dendritic spines. *Current Opinion in Neurobiology*, 22(3), 383–388. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.002>
29. Boveris, A., & Navarro, A. (2008). Brain mitochondrial dysfunction in aging. *Life Sciences*, 60(5), 308–314. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18421773/>
30. Boyer, P. D. (1997). The ATP synthase—A splendid molecular machine. *Annual Review of Biochemistry*, 66, 717–749. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.66.1.717>
31. Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 30–40. <https://doi.org/10.1038/nrn1809>
32. Carvajal, C. (2019). Especies reactivas de oxígeno: Formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1). https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100091
33. Chakrabarti, S., Munshi, S., Banerjee, K., Thakurta, I. G., Sinha, M., & Bagh, M. B. (2011). Mitochondrial dysfunction during brain aging: Role of oxidative stress and modulation by antioxidant supplementation. *Aging and Disease*, 2(3), 242–256. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3295058/>
34. Choudhary, Y., Deshpande, S. V., Patil, S. B., & Chaudhari, A. L. (2022). Acute toxicity study of nanoparticles of Bauhinia variegata bark hydroalcoholic extract in Wistar albino rats. *International Journal of Ayurvedic Medicine*, 13(3), 777–782. <https://ijam.co.in/index.php/ijam/article/view/2895>
35. Citri, A., & Malenka, R. C. (2008). Synaptic plasticity: Multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 18–41. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301559>
36. Cottrell, D., Blakely, E., Johnson, M., Ince, P., Borthwick, G., & Turnbull, D. (2001). Cytochrome c oxidase deficient cells accumulate in the hippocampus and choroid plexus with age. *Neurobiology of Aging*, 22(2), 265–272. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00234-7](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00234-7)



37. Crofts, A. R. (2004). The cytochrome bc₁ complex: Function in the context of structure. *Annual Review of Physiology*, 66, 689–733. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.032102.150251>
38. D'Hooge, R., & De Deyn, P. P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews*, 36(1), 60–90. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00067-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00067-4)
39. De Oliveira, M. R., Nabavi, S. M., Braidý, N., Setzer, W. N., Ahmed, T., & Nabavi, S. F. (2016). Quercetin and the mitochondria: A mechanistic view. *Biotechnology Advances*, 34(5), 532–549. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.12.014>
40. De Piña, M. Z., Villalobos-Molina, R., Saavedra-Molina, A., Riveros-Rosas, H., & Pina, E. (1989). Effects of moderate chronic ethanol consumption on rat liver mitochondrial functions. *Alcohol*, 6(1), 3–7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0741832989900669>
41. DeFronzo, R. A., & Tripathy, D. (2009). Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(Suppl. 2), S157–S163. <https://doi.org/10.2337/dc09-S302>
42. Del Rosario, J., Romeo, F. G. E., & De la Cruz Sierra, V. E. (2022). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Revista Académica CUNZAC*. <https://revistacunzac.com/index.php/revista/article/view/76>
43. Delanaye, P., Cavalier, E., & Pottel, H. (2017). Serum creatinine: Not so simple! *Nephron*, 136(4), 302–308. <https://doi.org/10.1159/000469669>
44. Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
45. Dilger, R. N., & Johnson, R. W. (2008). Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. *Journal of leukocyte biology*, 84(4), 932–939. <https://doi.org/10.1189/jlb.0208108>
46. Döhla, S., & Bäuml, K.-H. T. (2020). Aging and memory from a cognitive neuroscience perspective. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 53(2), 108–116.
47. Dorta, D. J., Pigoso, A. A., Mingatto, F. E., Rodrigues, T., Pestana, C. R., Uyemura, S. A., Santos, A. C., & Curti, C. (2008). Antioxidant activity of flavonoids in isolated mitochondria. *Phytotherapy Research*, 22(9), 1213–1218. <https://doi.org/10.1002/ptr.2441>
48. Dorta, D. J., Pigoso, A. A., Mingatto, F. E., Rodrigues, T., Prado, I. M., Helena, A. F., Uyemura, S. A., Santos, A. C., & Curti, C. (2005). The interaction of flavonoids with mitochondria: effects on energetic processes. *Chemico-biological interactions*, 152(2–3), 67–78. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.02.004>
49. Dovrou, E., Lelieveld, S., Mishra, A., Pöschl, U., & Berkemeier, T. (2023). Influence of ambient and endogenous H₂O₂ on reactive oxygen species concentrations and ·OH radical production in the respiratory tract. *Environmental Science: Atmospheres*, 3, 1066–1074. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2023/ea/d2ea00179a>



50. Duchen, M. R. (2000). Mitochondria and calcium: From cell signalling to cell death. *The Journal of Physiology*, 529(1), 57–68. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00057.x>
51. Dumas, J. A. (2015). What is normal cognitive aging? Evidence from task-based functional neuroimaging. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 2(4), 256–261. <https://doi.org/10.1007/s40473-015-0058-x>
52. Eichenbaum, H. (2017). Memory: Organization and control. *Annual Review of Psychology*, 68, 19–45. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044131>
53. Eichenbaum, H. (2017). Prefrontal–hippocampal interactions in episodic memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 18, 547–558. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.74>
54. Factor-Litvak P, Susser E, Kezios K, McKeague I, Kark JD, Hoffman M, Kimura M, Wapner R, Aviv A. Leukocyte Telomere Length in Newborns: Implications for the Role of Telomeres in Human Disease. *Pediatrics*. 2016 Apr;137(4):e20153927. doi: 10.1542/peds.2015-3927. Epub 2016 Mar 11. PMID: 26969272; PMCID: PMC4811318.
55. Fatemeh, E., & Maryam, D. (2020). The concept of successful aging: A review article. *Current Aging Science*, 13(1). <https://doi.org/10.2174/1874609812666191023130117>
56. Feillet, M. (2024). Modulation of oxidative stress in neurodegenerative diseases by polyphenols. *Oxidants and Antioxidants in Medical Science*, 13(5), 1–12. <https://www.ejmoams.com/ejmoams-articles/modulation-of-oxidative-stress-in-neurodegenerative-diseases-by-polyphenols.pdf>
57. Fernández Martínez, M. L. & Erasto Gutiérrez J.F. Instituto Nacional de los Pueblos Indígenas. (2021). Tlayeyecolpahtli: Medicina experimental. INPI. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/681785/Libro-Tlayeyecolpahtli-plantas_sanadoras-INPI.pdf
58. Ferri, P., Angelino, D., Gennari, L., Benedetti, S., Ambrogini, P., Del Grande, P., & Ninfali, P. (2015). Enhancement of flavonoid ability to cross the blood-brain barrier of rats by co-administration with α -tocopherol. *Food & function*, 6(2), 394–400. <https://doi.org/10.1039/c4fo00817k>
59. Figueira, I., Garcia, G., Pimpão, R. C., Terrasso, A. P., Costa, I., Almeida, A. F., Tavares, L., Pais, T. F., Pinto, P., Ventura, M. R., Filipe, A., McDougall, G. J., Stewart, D., Kim, K. S., Palmela, I., Brites, D., Brito, M. A., Brito, C., & Santos, C. N. (2017). Polyphenols journey through blood–brain barrier towards neuronal protection. *Scientific Reports*, 7, 11456. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11512-6>
60. Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., & Walhovd, K. B., Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. (2014). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer’s disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in Neurobiology*, 117, 20–40. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.02.004>
61. Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Westlye, L. T., Østby, Y., Tamnes, C. K., Jernigan, T. L., Gamst, A., & Dale, A. M. (2009). High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cerebral Cortex*, 19(9), 2001–2012. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn232>



62. Flatt, T., & Partridge, L. (2018). Horizons in the evolution of aging. *BMC Biology*, 16, 93. <https://doi.org/10.1186/s12915-018-0562-z>
63. Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(9), 689–709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
64. Forman, H. J., Davies, K. J., & Ursini, F. (2014). How do nutritional antioxidants really work: Nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 66, 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.045>
65. Foster, T. C. (2012). Dissecting the age-related decline on spatial learning and memory tasks in rodents: NMDA receptors and voltage-dependent Ca^{2+} channels in senescent synaptic plasticity. *Progress in Neurobiology*, 96(3), 283–303. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.01.007>
66. Funahashi, S. (2017). Working memory in the prefrontal cortex. *Brain Sciences*, 7(5), 49. <https://doi.org/10.3390/brainsci7050049>
67. Fuster, J. M. (2015). *The prefrontal cortex* (5th ed.). Academic Press.
68. Gerschman, R. (1954). Oxygen poisoning and X-irradiation: A mechanism in common. *Science*, 119(3097), 623–626. <https://doi.org/10.1126/science.119.3097.623>
69. Giannini, E. G. (2005). Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. *CMAJ*, 172(3), 367–379. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040752>
70. Godos, J., Carota, G., Caruso, G., et al. (2025). Molecular mechanisms underlying the neuroprotective effects of polyphenols: Implications for cognitive function. *EXCLI Journal*, 24, 1262–1294. <https://doi.org/10.17179/excli2025-8779>
71. Gómez-Puyou, A., & García-Trejo, J. J. (2015). La bioenergética, las mitocondrias y la fosforilación oxidativa. *Revista Digital Universitaria*, 16(1). <https://revista.unam.mx/vol.16/num1/art5/art5.pdf>
72. González, C. A., & Ham-Chande, R. (2007). Funcionalidad y salud: Una tipología del envejecimiento en México. *Salud Pública de México*, 49, 448–456. <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/4784/4632>
73. Grover, S. (2016). Successful aging. *Journal of Geriatric Mental Health*, 3(2), 87–90. <https://doi.org/10.4103/2348-9995.195595>
74. Guaraca, A. C. P., Durazno, G. C. M., Lazo, P. I. P., et al. (2022). *Medicina tradicional: Generalidades y conceptos* (1st ed.). Mawil Publicaciones. <https://mawil.us/wp-content/uploads/2022/07/medicina-tradicional-generalidades-y-conceptos.pdf>
75. Guija-Guerra, H., & Guija-Poma, E. (2023). Radicales libres y sistema antioxidante. *Horizonte Médico* (Lima), 23(2), e2158. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2023.v23n2.12>
76. Gunalan, G., Saraswathy, A., & Vijayalakshmi, K. (2013). Quantitative phytochemical profile of *Bauhinia variegata* Linn. leaves. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*, 4(12), 907–915.



77. Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
78. Harman, D. (1956). Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3), 298–300. <https://doi.org/10.1093/geronj/11.3.298>
79. Hedden, T., & Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 87–96. <https://doi.org/10.1038/nrn1323>
80. Herculano-Houzel S. (2009). The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in human neuroscience*, 3, 31. Recuperado de: <https://doi.org/10.3389/neuro.09.031.2009>
81. Hermans, E. J., Henckens, M. J. A. G., Joëls, M., & Fernández, G. (2014). Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors. *Trends in Neurosciences*, 37(6), 304–314. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.03.006>
82. Hernández, E. (2011). Envejecimiento y memoria de trabajo: El papel de la complejidad y el tipo de información. *Revista de Neurología*, 52(3), 147–153. <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/neurologia-hernandez-envejecimiento-01.pdf>
83. Hernández, N., Moreno, C. B., & Gutiérrez-Álvarez, Á. M. (2013). El papel de la mitocondria en el dolor de la neuropatía diabética. *Endocrinología y Nutrición*, 60(1), 27–34. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-el-papel-mitocondria-el-dolor-S157509221200126X>
84. Higdon, J., & Drake, V. (2023). Flavonoids. In *Micronutrient Information Center*. Linus Pauling Institute, Oregon State University. Recuperado de <https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/flavonoids>
85. Hirst, J. (2013). Mitochondrial complex I. *Annual Review of Biochemistry*, 82, 551–575. Recuperado de: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-070511-103700>
86. Hoffmann, W. E., & Solter, P. F. (2008). Diagnostic enzymology of domestic animals. In J. J. Kaneko et al. (Eds.), *Clinical biochemistry of domestic animals* (6th ed., pp. 351–378). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-370491-7.00012-X>
87. Holloszy, J. O. (2000). The Biology of Aging. *Mayo Clinic Proceedings*, 75(1), S3–S9. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(19\)30634-2](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(19)30634-2)
88. Huang, X., Huang, L., Lu, J., et al. (2025). The relationship between telomere length and aging-related diseases. *Clinical and Experimental Medicine*, 25, 72. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s10238-025-01608-z>
89. Huerta-Cervantes, M., Peña-Montes, D. J., Montoya-Pérez, R., Trujillo, X., Huerta, M., López-Vázquez, M. Á., Olvera-Cortés, M. E., & Saavedra-Molina, A. (2020). Gestational Diabetes Triggers Oxidative Stress in Hippocampus and Cerebral Cortex and Cognitive Behavior Modifications in Rat Offspring: Age- and Sex-Dependent Effects. *Nutrients*, 12(2), 376. <https://doi.org/10.3390/nu12020376>



90. Iakovou, K., & Kourti, M. (2022). A comprehensive overview of the complex role of oxidative stress in aging, contributing environmental stressors and emerging antioxidant therapeutic interventions. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 827900. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.827900>
91. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2022). Estadísticas a propósito del Día Internacional de las Personas Mayores. <https://www.inegi.org.mx>
92. Ironside, M., Browning, M., Ansari, T. L., Harvey, C. J., Sekyi-Djan, M. N., Bishop, S. J., Harmer, C. J., & O'Shea, J. (2019). Effect of Prefrontal Cortex Stimulation on Regulation of Amygdala Response to Threat in Individuals With Trait Anxiety: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 76(1), 71–78. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2172>
93. Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., et al. (2018). NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
94. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, Puerta E, Ramírez MJ. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Adv Lab Med*. 2021 Jan 27;2(1):39–50. Spanish. doi: 10.1515/almed-2020-0109. PMCID: PMC10197768.
95. Jangra, A. K., Saharan, V. A., Dubey, R. C., & Goel, K. K. (2016). Toxicological evaluation of *Bauhinia variegata* Linn. in albino mice. *Environment Conservation Journal*, 17, 97–102.
96. Jaskelioff, M., Muller, F., Paik, JH. et al. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature* 469, 102–106 (2011). <https://doi.org/10.1038/nature09603>
97. Jomova, K., Alomar, S. Y., Valko, R., et al. (2025). Flavonoids and their role in oxidative stress, inflammation, and human diseases. *Chemico-Biological Interactions*, 413, 111489. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111489>
98. Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., et al. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, 97, 2499–2574. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37597078/>
99. Kandel, E. R., Koester, J. D., Mack, S. H., & Siegelbaum, S. A. (2021). *Principles of neural science* (6th ed.). McGraw-Hill Education.
100. Kann, O., & Kovács, R. (2007). Mitochondria and neuronal activity. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 292(2), C641–C657. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00222.2006>
101. Kelly, K. M., Nadon, N. L., Morrison, J. H., Thibault, O., Barnes, C. A., & Blalock, E. M. (2006). The neurobiology of aging. *Epilepsy research*, 68 Suppl 1, S5–S20. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.07.015>
102. Keeler, J. F., & Robbins, T. W. (2011). Translating cognition from animals to humans. *Biochemical Pharmacology*, 81(12), 1356–1366. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295211000153>



103. Kim, E. J., Pellman, B., & Kim, J. J. (2015). Stress effects on the hippocampus: A critical review. *Learning & Memory*, 22(9), 411–416. <https://doi.org/10.1101/lm.037291.114>
104. Klaas, C. A., Wagner, G., Laufer, S., et al. (2002). Studies on the anti-inflammatory activity of *Arnica montana* and *Arnica chamissonis* extracts. *Planta Medica*, 68(5), 385–391. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12058311>
105. Kovalev, V. A., & Kruggel, F. (2004). A new method for quantification of age-related brain changes. In *Proceedings of the 17th International Conference on Pattern Recognition (ICPR '04)* (Vol. 3, 770–773). Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/220931713_A_New_Method_for_Quantification_of_Age-Related_Brain_Changes
106. Kumar, A., & Lokesh, R. (2021). Extraction, phytochemical screening and antioxidant potential of hydroalcoholic extract of aerial parts of *Bauhinia variegata*. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(63A), 485–491. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i63A36060>
107. Kumar, A., Anand, V., Dubey, R. C., & Goel, K. K. (2019). Evaluation of antioxidant potential of alcoholic stem bark extracts of *Bauhinia variegata* Linn. *Journal of Applied and Natural Science*, 11(1), 235–239. <https://doi.org/10.31018/jans.v11i1.2015>
108. Lagoa, R., Graziani, I., Lopez-Sanchez, C., Garcia-Martinez, V., & Gutierrez-Merino, C. (2011). Complex I and cytochrome c are molecular targets of flavonoids that inhibit hydrogen peroxide production by mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*, 1807(12), 1562–1572
109. Lansdorp PM, Verwoerd NP, van de Rijke FM, Dragowska V, Little MT, Dirks RW, Raap AK, Tanke HJ. Heterogeneity in telomere length of human chromosomes. *Hum Mol Genet*. 1996 May;5(5):685-91. doi: 10.1093/hmg/5.5.685. PMID: 8733138.
110. Laubach, M., Amarante, L. M., Swanson, K., & White, S. R. (2018). What, if anything, is rodent prefrontal cortex? *eNeuro*, 5(5), ENEURO.0315-18.2018. Recuperado de: <https://www.eneuro.org/content/5/5/ENEURO.0315-18.2018>
111. Lee, J., & Kim, H. J. (2022). Normal aging induces changes in the brain and neurodegeneration progress. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 931536. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.931536>
112. Lee, M. J., Cho, Y., Hwang, Y., et al. (2023). Kaempferol alleviates mitochondrial damage by reducing mitochondrial reactive oxygen species production in lipopolysaccharide-induced prostate organoids. *Foods*, 12(20), 3836. <https://doi.org/10.3390/foods12203836>
113. Leff, R., Romo-Parra, H., Calva, J. C., Acevedo, R., & Gutiérrez, R. (2001). Synaptic plasticity: Understanding the neurobiological mechanisms of learning and memory. *Salud Mental*, 24(2). Recuperado de: https://revistasaludmental.gob.mx/index.php/salud_mental/article/view/853?utm_source=chatgpt.com



114. Li, J., O, W., Li, W., Jiang, Z. G., & Ghanbari, H. A. (2013). Oxidative stress and neurodegenerative disorders. *International journal of molecular sciences*, 14(12), 24438–24475. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/ijms141224438>
115. Lisman, J., Cooper, K., Sehgal, M., & Silva, A. J. (2018). Memory formation depends on both synapse-specific modifications of synaptic strength and cell-specific increases in excitability. *Nature Neuroscience*, 21(3), 309–314. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0076-6>
116. Liu, Y., Fu, X., Lan, N., et al. (2023). Luteolin improves spatial learning and memory in high-fat diet-induced obese mice. *Brain Sciences*, 13(6), 929.
117. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
118. Lulkiewicz, M., Bajsert, J., Kopczynski, P., Barczak, W., & Rubis, B. (2020). Telomere length: How the length makes a difference. *Molecular Biology Reports*, 47(9), 7181–7188. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05551-y>
119. Magistretti, P. J., & Allaman, I. (2015). A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*, 86(4), 883–901. Recuperado de: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(15\)00259-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627315002597%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(15)00259-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627315002597%3Fshowall%3Dtrue)
120. Maksimović, T., Gădău, C., Antal, G., Čoban, M., Eșanu, O., Atyim, E., Mioc, A., & Șoica, C. (2025). Polyphenol-based therapeutic strategies for mitochondrial dysfunction in aging. *Biomolecules*, 15(8), 1116. <https://doi.org/10.3390/biom15081116>
121. Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: Food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 727–747. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>
122. Manolagas, S. C. (2010). Estrogen-centric to aging and oxidative stress: A revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 31(3), 266–300. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0024>
123. Manrique, M. S. (2020). Tipología de procesos cognitivos: Una herramienta para el análisis de situaciones de enseñanza. *Educación*, 29(57), 163–185. <https://revistas.pucp.edu.pe/index.php/educacion/article/view/22789>
124. Marasani, A., Kavitha, C. N., & Manohar Babu, S. (2013). Antistress/adaptogenic activity of *Bauhinia variegata* against different stress paradigms. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Archives*, 4(5), 956–964. https://citeseerx.ist.psu.edu/document?doi=e0bbffa9ab9c68077f80b9723929d1f0485aa569&repid=rep1&type=pdf&utm_source=chatgpt.com
125. Martello Ortiz, O. M., & Arévalo Parra, J. M. (2017). Funcionamiento cognitivo y estados emocionales de un grupo de niños y adolescentes con bajo rendimiento académico. *Neuropsicología Latinoamericana*, 9(3). Recuperado a partir de



- https://www.neuropsycholatina.org/index.php/Neuropsychologia_Latinoamericana/article/view/383
126. 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>
 127. Mattson, M. P., Gleichmann, M., & Cheng, A. (2008). Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. *Neuron*, 60(5), 748–766. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.010>
 128. McEwen, B. S., & Akil, H. (2020). Revisiting the stress concept: Implications for affective disorders. *Journal of Neuroscience*, 40(1), 12–21. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019>
 129. McEwen, B. S., Nasca, C., & Gray, J. D. (2015). Stress effects on neuronal structure: Hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 41, 3–23. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>
 130. Messa-Paredes JA. y Ocampo ÁA. Acción voluntaria y mediación social. En: Ocampo ÁA. (ed. científico). *Neurociencia, mente e innovación. Una aproximación desde el desarrollo, el aprendizaje y la cognición creativa*. Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali; 2020. p. 155-176. <https://libros.usc.edu.co/index.php/usc/catalog/download/214/216/3909?inline=1>
 131. Michela Gallagher & Peter R. Rapp. 1997. THE USE OF ANIMAL MODELS TO STUDY THE EFFECTS OF AGING ON COGNITION. *Annual Review Psychology*. 48:339-370. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.339>
 132. Millan, M. J. (2003). The neurobiology and control of anxious states. *Progress in Neurobiology*, 70(2), 83–244. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(03\)00087-X](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(03)00087-X)
 133. Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
 134. Minocha, T., Birla, H., Obaid, A. A., Rai, V., Shivamallu, C., Moustafa, M., Al-Shehri, M., Al-Emam, A., Tikhonova, M. A., Yadav, S. K., Poeggeler, B., Singh, D., & Singh, S. K. (2022). Flavonoids as promising neuroprotectants and their therapeutic potential against Alzheimer's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article 6038996. <https://doi.org/10.1155/2022/6038996>
 135. Mishra, A., Sharma, A. K., Kumar, S., Saxena, A. K., & Pandey, A. K. (2013). *Bauhinia variegata* leaf extracts exhibit antibacterial, antioxidant, and anticancer activities. *BioMed Research International*, Article 915436. <https://doi.org/10.1155/2013/915436>
 136. More, P. R., Jamdhade, M. S., & Pawar, S. D. (2020). Phytochemical screening and in vitro antioxidant activity of *Bauhinia variegata* Linn. stem bark extract. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 9(1), 1910–1914. https://www.researchgate.net/publication/264546238_Preliminary_phytochemical_scre



- ening_and_in_vitro_antibacterial_activity_of_Bauhinia_variegata_Linn_against_human_pathogens
137. Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11(1), 47–60. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(84\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4)
 138. Morton, D. A., Foreman, K., & Albertine, K. H. (Eds.). (2022). *Encéfalo. En Anatomía macroscópica. Un panorama general* (2.^a ed.). McGraw-Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookId=3211§ionId=268976029>
 139. Moser, E. I. (2008). Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annual Review of Neuroscience*, 31, 69–89. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723>
 140. Murphy, M. P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal*, 417(1), 1–13. <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>
 141. Nicholls, D. G., & Ferguson, S. J. (2013). *Bioenergetics* (4th ed.). Academic Press. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/book/monograph/9780123884251/bioenergetics>
 142. Nolfi-Donagan, D., Braganza, A., & Shiva, S. (2020). Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biology*, 34, 101674. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101674>
 143. Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(5), 292–305. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.04.005>
 144. Ojaimi, J., Masters, C. L., Opeskin, K., McKelvie, P., & Byrne, E. (1999). Mitochondrial respiratory chain activity in the human brain as a function of age. *Mechanisms of Ageing and Development*, 111(1), 39–47. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(99\)00071-8](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(99)00071-8)
 145. Olesen, M. A., Torres, A. K., Jara, C., Murphy, M. P., & Tapia-Rojas, C. (2020). Premature synaptic mitochondrial dysfunction in the hippocampus during aging contributes to memory loss. *Redox Biology*, 34, Article 101558. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101558>
 146. Olmos Martínez, J., Martínez García, J., & González Macías, J. (2019). Envejecimiento músculo-esquelético. *Revista Española de Reumatología*. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-envejecimientomusculo-esqueletico-13098214>
 147. Olovnikov, A. M. (1996). Telomeres, telomerase, and aging: Origin of the theory. *Experimental Gerontology*, 31(4), 443–448. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(96\)00005-8](https://doi.org/10.1016/0531-5565(96)00005-8)



148. Organización de las Naciones Unidas. (2023). Desafíos globales: Envejecimiento. <https://www.un.org/es/global-issues/ageing>
149. Ortiz-Avila, O., Sámano-García, C. A., Calderón-Cortés, E., Pérez-Hernández, I. H., Mejía-Zepeda, R., Rodríguez-Orozco, A. R., ... & Cortés-Rojó, C. (2013). Dietary avocado oil supplementation attenuates the alterations induced by type I diabetes and oxidative stress in electron transfer at the complex II-complex III segment of the electron transport chain in rat kidney mitochondria. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 45(3), 271-287.
150. Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
151. Paradies, G., Petrosillo, G., Paradies, V., & Ruggiero, F. M. (2009). Role of cardiolipin peroxidation and Ca^{2+} in mitochondrial dysfunction and disease. *Cell Calcium*, 45(6), 643–650. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2009.03.012>
152. Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
153. Pauline A. Filipek, Christian Richelme, David N. Kennedy, Verne S. Caviness, The Young Adult Human Brain: An MRI-based Morphometric Analysis, *Cerebral Cortex*, Volume 4, Issue 4, July 1994, Pages 344–360, <https://doi.org/10.1093/cercor/4.4.344>
154. Peña-Montes, D. (2024). Determinación de la actividad antirradical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH•). <https://www.researchgate.net/publication/387106323>
155. Peña-Montes, D. J., Huerta-Cervantes, M., Ríos-Silva, M., Trujillo, X., Cortés-Rojó, C., Huerta, M., & Saavedra-Molina, A. (2020). Effects of dietary iron restriction on kidney mitochondria function and oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. *Mitochondrion*, 54, 41-48.
156. Pérez, G. (2003). Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes. *Revista Cubana de Investigación Biomédica*, 22(1), 48–57. <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v22n1/ibi07103.pdf>
157. Picard, M., McManus, M. J., Gray, J. D., Nasca, C., Moffat, C., Kopinski, P. K., Seifert, E. L., McEwen, B. S., & Wallace, D. C. (2015). Mitochondrial functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(48), E6614–E6623. <https://doi.org/10.1073/pnas.1515733112>
158. Preston, A. R., & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Current Biology*, 23(17), R764–R773. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>
159. Prior, R. L., Wu, X., & Schaich, K. (2005). Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(10), 4290–4302. <https://doi.org/10.1021/jf0502698>



160. Prut, L., & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *European Journal of Pharmacology*, 463(1–3), 3–33. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01272-X](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01272-X)
161. Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001). *Neuroscience* (2nd ed.). Sinauer Associates.
162. Rajurkar, N. S., & Hande, S. M. (2011). Estimation of phytochemical content and antioxidant activity of selected Indian medicinal plants. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(2), 146–151. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.91574>
163. Rangaraju, V., Lewis, T. L., Hirabayashi, Y., Bergami, M., Motori, E., Cartoni, R., Kwon, S., & Courchet, J. (2019). Pleiotropic roles of mitochondria in neuronal development and synaptic plasticity. *Journal of Neuroscience*, 39(42), 8345–8359. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1157-19.2019>
164. Rendeiro, C., Vauzour, D., Rattray, M., Waffo-Téguo, P., Mérillon, J. M., Butler, L. T., Williams, C. M., & Spencer, J. P. E. (2013). Dietary levels of pure flavonoids improve spatial memory performance and increase hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *PLOS ONE*, 8(5), e63535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063535>
165. Rich, P. R., & Maréchal, A. (2010). The mitochondrial respiratory chain. *Essays in Biochemistry*, 47, 1–23. <https://doi.org/10.1042/bse0470001>
166. Rolfson, D. (2018). Successful aging and frailty: A systematic review. *Geriatrics*, 3(4), 79. <https://doi.org/10.3390/geriatrics3040079>
167. Rosenzweig, E. S., & Barnes, C. A. (2003). Impact of aging on hippocampal function: Plasticity, network dynamics, and cognition. *Progress in Neurobiology*, 69(3), 143–179. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00126-0](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00126-0)
168. Rothschild, M. A., Oratz, M., & Schreiber, S. S. (1988). Serum albumin. *Hepatology*, 8(2), 385–401. <https://doi.org/10.1002/hep.1840080234>
169. Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (2015). Successful Aging 2.0: Conceptual Expansions for the 21st Century. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 70(4), 593–596. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbv025>
170. Saavedra-Molina, A., & Ochoa-Muñoz, E. C. (2020). Efectos de la diabetes gestacional en el desempeño cognoscitivo y el estrés oxidante en el hipocampo y la corteza cerebral de la descendencia juvenil y adulta de ratas (Tesis doctoral). Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=373244>
171. Salthouse, T. A. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychology and Aging*, 34(1), 17–24. <https://doi.org/10.1037/pag0000288>
172. Sánchez Cabaco, A., Fernández Mateos, L. M., Villasán Rueda, A., & Carrasco Calzada, A. (2018). Envejecimiento activo y reserva cognitiva: guía para la evaluación y la estimulación. *Studia Zamorensia (segunda etapa)*, 16, 195–204. Recuperado de: <https://revistas.uned.es/index.php/studiazamo/article/view/20782>



173. Sánchez-Machado, D. I., López-Cervantes, J., Sendón, R., & Sanches-Silva, A. (2017). Aloe vera: Ancient knowledge with new frontiers. *Trends in Food Science & Technology*, 61, 94–102. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.12.005>
174. Sandoval-Acuña, C., López-Alarcón, C., Aliaga, M. E., & Speisky, H. (2012). Inhibition of mitochondrial complex I by various non-steroidal anti-inflammatory drugs and its protection by quercetin via a coenzyme Q-like action. *Chemico-Biological Interactions*, 199(1), 18–28 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22652335/>
175. Sayago, C., Camargo, V., Barbosa, F., Gularte, C., Pereira, G., Miotto, S., Filho, V. C., Puntel, R. L., Folmer, V., & Méndez, A. (2013). Chemical composition and in vitro antioxidant activity of hydroethanolic extracts from *Bauhinia forficata* subsp. *pruinosa* and *B. variegata*. *Acta Biologica Hungarica*, 64(1), 21–33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567828/s>
176. Schäfer, J., Dawitz, H., Ott, M., Ädelroth, P., & Brzezinski, P. (2018). Regulation of cytochrome c oxidase activity by modulation of the catalytic site. *Scientific Reports*, 8(1), 11397. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29567-4>
177. Seibel, M. J. (2005). Biochemical markers of bone turnover: Part I: Biochemistry and variability. *Clinical Biochemist Reviews*, 26(4), 97–122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648882/>
178. Sengupta, P. (2013). The laboratory rat: Relating its age with humans. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(6), 624–630. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733029/>
179. Sharma, A., Chandel, V., & Roy, S. (2025). Exploring the bioactive properties and diverse uses of *Bauhinia variegata*: A comprehensive review. *Discover Plants*, 2, 86. <https://doi.org/10.1007/s44372-025-00167-7>
180. Sharma, N., Sharma, A., Bhatia, G., Landi, M., Brestic, M., Singh, B., Singh, J., Kaur, S., & Bhardwaj, R. (2019). Isolation of phytochemicals from *Bauhinia variegata* L. bark and their in vitro antioxidant and cytotoxic potential. *Antioxidants*, 8(10), 492. <https://doi.org/10.3390/antiox8100492>
181. Shavit-Stein, E., Itsekson-Hayosh, Z., Vlachos, A., & Maggio, N. (2017). Stress and corticosteroids modulate muscarinic long-term potentiation in the hippocampus. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, 299. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00299>
182. Sheng, Z. H., & Cai, Q. (2012). Mitochondrial transport in neurons: Impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(2), 77–93. <https://doi.org/10.1038/nrn3156>
183. Shoker, R. M. H., Al-Shammery, W. H., & Al-Aidy, S. R. (2023). A review article: Free radical and replacement synthetic antioxidant by natural antioxidant. *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 2(2), 206–211.
184. Short, E., ICCARP., Calimport, S. et al. Defining an ageing-related pathology, disease or syndrome: International Consensus Statement. *GeroScience* 47, 1713–1720 (2025). <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01315-9>



185. Sierra F. (2016). The Emergence of Geroscience as an Interdisciplinary Approach to the Enhancement of Health Span and Life Span. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(4), a025163. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025163>
186. Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363–383. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
187. Sigurdsson, T., & Duvarci, S. (2016). Hippocampal–prefrontal interactions in cognition, behavior and psychiatric disease. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9, Article 190. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00190>
188. Silva, F. R. M. B., Szpoganicz, B., Pizzolatti, M. G., Willrich, M. A. V., & de Sousa, E. (2002). Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 83(1–2), 33–37. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00193-9](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00193-9)
189. Singh, A., Singh, N., & Pabla, D. (2019). Review on medicinal uses of *Bauhinia variegata* Linn. *PharmaTutor*, 7(6), 12–17. <https://www.pharmatutor.org/articles/a-review-on-medicinal-uses-of-bauhinia-variegata-linn>
190. Singh, P., Barman, B., & Thakur, M. K. (2022). Oxidative stress-mediated memory impairment during aging and its therapeutic intervention by natural bioactive compounds. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, Article 944697. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.944697>
191. Snytte, J., Setton, R., Mwilambwe-Tshilobo, L., Natasha Rajah, M., Sheldon, S., Turner, G. R., & Spreng, R. N. (2024). Structure-Function Interactions in the Hippocampus and Prefrontal Cortex Are Associated with Episodic Memory in Healthy Aging. *eNeuro*, 11(3), ENEURO.0418-23.2023. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0418-23.2023>
192. Solanki, N., & Bhavsar, S. (2023). Neuroprotective effects of *Bauhinia variegata* in ameliorating diabetic neuropathy and neurodegeneration. *American Journal of Translational Research*, 15(10), 6148–6158. <https://e-century.us/files/ajtr/15/10/ajtr0151972.pdf>
193. Spencer, J. P. E. (2008). Flavonoids: Modulators of brain function? *British Journal of Nutrition*, 99(Suppl. 1), ES60–ES77. <https://doi.org/10.1017/S0007114508965776>
194. Squire, L. R., & Zola-Morgan, A. J. (1991). *Conscious and unconscious memory systems*. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 7(3), Article a021667. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021667>
195. Srivastava, J. K., Shankar, E., & Gupta, S. (2010). Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future. *Molecular Medicine Reports*, 3(6), 895–901. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2995283>
196. Stefanatos, R. and Sanz, A. (2018), The role of mitochondrial ROS in the aging brain. *FEBS Lett*, 592: 743-758. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12902>



197. Strange, B. A., Witter, M. P., Lein, E. S., & Moser, E. I. (2014). Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nature Reviews Neuroscience*, 15, 655–669. <https://doi.org/10.1038/nrn3785>
198. Südhof, T. C. (2018). Towards an understanding of synapse formation. *Neuron*, 100(2), 276–293. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.040>
199. Sun, F., Huo, X., Zhai, Y., Wang, A., Xu, J., Su, D., Bartlam, M., & Rao, Z. (2005). Crystal structure of mitochondrial respiratory membrane protein complex II. *Cell*, 121(7), 1043–1057. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.025>
200. Sun, N., Youle, R. J., & Finkel, T. (2016). The mitochondrial basis of aging. *Molecular Cell*, 61(5), 654–666. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.01.028>
201. Sweatt, J. D. (2016). Neural plasticity and behavior—Sixty years of conceptual advances. *Journal of Neurochemistry*, 139(Suppl. 2), 179–199. <https://doi.org/10.1111/jnc.13580>
202. Szulc, A., Wiśniewska, K., Żabińska, M., Gaffke, L., Szota, M., Olendzka, Z., Węgrzyn, G., & Pierzynowska, K. (2024). Effectiveness of a flavonoid-rich diet in alleviating symptoms of neurodegenerative diseases. *Foods*, 13(12), Article 1931. <https://doi.org/10.3390/foods13121931>
203. Takeuchi, T., Duszkievicz, A. J., & Morris, R. G. M. (2014). The synaptic plasticity and memory hypothesis: Encoding, storage and persistence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1633), Article 20130288. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0288>
204. Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2021). *Principles of anatomy and physiology* (16th ed.). Wiley.
205. Trică, A., Golu, F., Sava, N. I., Licu, M., Zăncărescu, Ș. A., Adam, R., & David, I. (2024). Resilience and successful aging: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychologica*, 248, 104357. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2024.104357>
206. Tripathi, A. K., Gupta, P. S., & Singh, S. K. (2019). Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant activities of *Bauhinia variegata* flower extract. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 19, Article 101142. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101142>
207. Uddin, G., Sattar, S., & Rauf, A. (2012). Preliminary phytochemical and in vitro pharmacological study of *Bauhinia alba* and *Bauhinia variegata* flowers. *Middle-East Journal of Medicinal Plants Research*, 1(4), 75–79. [https://idosi.org/mejmpr/1\(4\)12/2.pdf](https://idosi.org/mejmpr/1(4)12/2.pdf)
208. Vargas, J. J. (2020). Parámetros fisiológicos y metabólicos de la rata de laboratorio. *Revista Médica Basandrina*, 14(2), 64–68. <https://revistas.unjbg.edu.pe/index.php/rmb/article/view/1016>
209. Vauzour, D., Vafeiadou, K., Rodriguez-Mateos, A., Rendeiro, C., & Spencer, J. P. E. (2008). The neuroprotective potential of flavonoids: A multiplicity of effects. *Genes & Nutrition*, 3(3–4), 115–126. <https://doi.org/10.1007/s12263-008-0091-4>



210. Venkateshappa, C., Harish, G., Mythri, R. B., Mahadevan, A., Bharath, M. M. S., & Shankar, S. K. (2012). Increased oxidative damage and decreased antioxidant function in aging human substantia nigra compared to striatum: Implications for Parkinson's disease. *Neurochemical Research*, 37(2), 358–369. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0619-7>
211. Vertes, R. P., Hoover, W. B., Valle, A. C. D., Sherman, A., & Rodriguez, J. (2006). Efferent projections of reuniens and rhomboid nuclei of the thalamus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 499(5), 768–796. <https://doi.org/10.1002/cne.21135>
212. Villarreal-Silva, E. E., González-Navarro, A. R., Salazar-Ybarra, R. A., Quiroga-García, O., Cruz-Elizondo, M. A. de J., García-García, A., Rodríguez-Rocha, H., Morales-Gómez, J. A., Quiroga-Garza, A., Elizondo-Omaña, R. E., de León, Á. R. M., & Guzmán-López, S. (2022). Aged rats learn Morris water maze using non-spatial search strategies evidenced by a parameter-based algorithm. *Translational Neuroscience*, 13(1), 134–144. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0221>
213. Vineyard, C.M., Verzi, S.J., Bernard, M.L. et al. A multi-modal network architecture for knowledge discovery. *Secur Inform* 1, 20 (2012). <https://doi.org/10.1186/2190-8532-1-20>
214. Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, 2(2), 322–328. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>
215. Walker, J. E. (2013). The ATP synthase: The understood, the uncertain and the unknown. *Biochemical Society Transactions*, 41(1), 1–16. <https://doi.org/10.1042/BST20110773>
216. Wen, P., Sun, Z., Gou, F., Wang, J., Fan, Q., Zhao, D., & Yang, L. (2025). Oxidative stress and mitochondrial impairment: Key drivers in neurodegenerative disorders. *Ageing Research Reviews*, 104(Suppl C), Article 102667. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568163725000133?utm_source=chatgpt.com
217. Whitfield, J. B. (2001). Gamma glutamyl transferase. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 38(4), 263–355. <https://doi.org/10.1080/20014091084227>
218. Winiarska-Mieczan, A., Baranowska-Wójcik, E., Kwiecień, M., Grela, E. R., Sz wajgier, D., Kwiatkowska, K., & Kiczorowska, B. (2020). The role of dietary antioxidants in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and their impact on cerebral oxidoreductive balance. *Nutrients*, 12(2), 435.
219. World Health Organization. (2019). WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. Geneva: World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/978924151536>
220. Yin, M., & O'Neill, L. A. J. (2021). The role of the electron transport chain in immunity. *FASEB Journal*, 35(9), Article e21874. <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.202101161R>



221. Zuo, M., Ye, M., Lin, H., Liao, S., Xing, X., Liu, J., Wu, D., Huang, Z., & Ren, X. (2024). Mitochondrial dysfunction in environmental toxicology: Mechanisms, impacts, and health implications. *Chemical Research in Toxicology*, 37(11), 1794–1806. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.4c00328>
222. Pomatto LCD, Davies KJA. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. *Free Radic Biol Med*. 2018 Aug 20;124:420-430. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.016. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29960100; PMCID: PMC6098721.



Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



A quien corresponda,

Por este medio, quien abajo firma, bajo protesta de decir verdad, declara lo siguiente:

- Que presenta para revisión de originalidad el manuscrito cuyos detalles se especifican abajo.
- Que todas las fuentes consultadas para la elaboración del manuscrito están debidamente identificadas dentro del cuerpo del texto, e incluidas en la lista de referencias.
- Que, en caso de haber usado un sistema de inteligencia artificial, en cualquier etapa del desarrollo de su trabajo, lo ha especificado en la tabla que se encuentra en este documento.
- Que conoce la normativa de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en particular los Incisos IX y XII del artículo 85, y los artículos 88 y 101 del Estatuto Universitario de la UMSNH, además del transitorio tercero del Reglamento General para los Estudios de Posgrado de la UMSNH.

Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Asistencia en la redacción	si	Ajuste de vocabulario y depuración de errores

Datos del manuscrito que se presenta a revisión		
Programa educativo	Maestría en ciencias en biología experimental	
Título del trabajo	“Efectos del extracto etanólico de Bauhinia variegata sobre la función mitocondrial en el hipocampo y la corteza prefrontal en un modelo murino de envejecimiento normal y su posible relación con la preservación de la función cognitiva”	
	Nombre	Correo electrónico
Autor/es	Jorge Francisco Guillén Sosa Asdrubal Aguilera Méndez Salvador Manzo Avalos	amendez@umich.mx smanzo@umich.mx

	Maria Esther Olvera Cortez	
Director	Alfredo Saavedra Molina	francisco.saavedra@umich.mx
Codirector	Maribel Huerta Cervantes	
Coordinador del programa	Mauro Manuel Martínez Pacheco	mae.cs.biologia.experimental@umich.mx

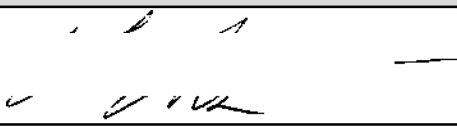
Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Traducción al español	si	Traducción de párrafos cortos
Traducción a otra lengua	no	
Revisión y corrección de estilo	si	Ajuste del lenguaje, parafraseo y corrección de errores gramaticales
Análisis de datos	no	
Búsqueda y organización de información	si	Recopilación de artículos científicos
Formateo de las referencias bibliográficas	si	Corregir formato y homogeneizar en APA7

Generación de contenido multimedia	no	
Otro	no	

Datos del solicitante	
Nombre y firma	Jorge Francisco Guillén Sosa 
Lugar y fecha	Morelia Michoacán a 20 de febrero del 2026

Jorge Francisco Guillén Sosa

Efectos del extracto etanólico de Bauhinia variegata sobre la función mitocondrial en el hipocampo y la corteza prefrontal e...

 Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::3117:560256005

Fecha de entrega

24 feb 2026, 7:48 a.m. GMT-6

Fecha de descarga

24 feb 2026, 7:55 a.m. GMT-6

Nombre del archivo

Efectos del extracto etanólico de Bauhinia variegata sobre la función mitocondrial en el hipocam....pdf

Tamaño del archivo

2.2 MB

127 páginas

42.233 palabras

230.427 caracteres

22% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Texto citado
- Texto mencionado
- Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

Fuentes principales

- 19%  Fuentes de Internet
- 17%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Texto oculto**
50 caracteres sospechosos en N.º de página
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.