

TESIS DOCTORAL

2023



**Sentimiento de Soledad, Estrés Percibido,
Patrón Circadiano de Cortisol y Función
Cognitiva en el Envejecimiento**

LUCÍA UTRERA MARTÍNEZ

Licenciada en Psicología

PROGRAMA DE DOCTORADO EN PSICOLOGÍA DE LA SALUD

DIRECTOR: CÉSAR VENERO NUÑEZ

CODIRECTORA: MARÍA DEL CARMEN DÍAZ MARDOMINGO

AGRADECIMIENTOS:

Aquí termina el camino que empezó hace ya varios años. Aunque ha sido un viaje solitario, “con increíbles peligros e innumerables fatigas” agradezco a quienes me animaron a entrar en este laberinto y a quienes me esperarán a la salida.

Doy las gracias a mi familia y a mis amigas y amigos, que sin saber por dónde andaba me buscaron sin reparo y me robaron el tiempo.

Doy las gracias a mis directores de tesis, Don César Venero Nuñez y Doña M^a del Carmen Díaz-Mardomingo por acompañarme y guiarme con gran profesionalidad, por sus respuestas y contribución y, sobre todo, por la oportunidad que “aquel día” me brindaron de formar parte de un equipo de investigación de gran valor.

Agradezco al profesor Don Juan Carlos Suárez Falcon por su apoyo metodológico y al equipo docente y profesoras de la UNED que me acogieron con confianza y cariño.

Agradezco a todas las personas mayores que me regalaron sus memorias y de las que todavía sigo aprendiendo.

Y, sobre todo, doy las gracias a mis padres por haberme traído hasta aquí.

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS	I
ÍNDICE DE TABLAS.....	IV
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
PRESENTACIÓN	VIII
PARTE I: MARCO TEÓRICO	1
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN GENERAL AL ESTUDIO DEL ESTRÉS.....	2
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS Y MODELOS TEÓRICOS DE REFERENCIA SOBRE EL ESTRÉS	3
Teoría de la homeostasis: buscando el equilibrio	4
Síndrome general de adaptación: el estrés inespecífico	4
Modelo de Mason: a cada estímulo una respuesta	6
Teoría de la alostasis: de la estabilidad al cambio.....	6
Carga alostática: el coste de la adaptación	7
DEFINIENDO EL ESTRÉS.....	9
El estrés como estímulo	11
CLASIFICACIÓN DE LOS ESTRESORES	11
Tipos de estresores según su naturaleza.....	11
Tipos de estresores según su duración.....	12
Estresores en función de la intensidad.....	13
VARIABLES MODULADORAS DE LOS EFECTOS DE LOS ESTRESORES	14
Variables moduladoras relacionadas con el estímulo	14
Variables moduladoras relacionadas con el individuo	15
EL ESTRÉS EN EL ENVEJECIMIENTO	15
La vejez como estresor	16
La exposición al estrés a lo largo de la vida.....	18
CAPÍTULO 2. EL CORTISOL COMO VARIABLE NEUROENDOCRINA EN EL ENVEJECIMIENTO	21
EL ESTRÉS COMO RESPUESTA FISIOLÓGICA: PRINCIPALES SISTEMAS IMPLICADOS	21
Hipotálamo: núcleo paraventricular.....	22
Sistema nervioso simpático.....	24
Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.....	26
Respuesta neuroendocrina de estrés y sistema límbico	29

PRINCIPALES HORMONAS DEL ESTRÉS: LOS GLUCOCORTICOIDES	30
Mecanismo de acción de los glucocorticoides	32
Parámetros para la medición del cortisol.....	35
ESTRÉS, GLUCOCORTICOIDES Y FUNCIÓN NEUROCOGNITIVA	39
Estrés, glucocorticoides y memoria.....	40
Estrés, glucocorticoides y funciones ejecutivas.....	44
RESPUESTA FISIOLÓGICA DE ESTRÉS EN LA VEJEZ Y SU PAPEL EN LA COGNICIÓN	46
Cortisol y función cognitiva en el envejecimiento.....	47
DIMORFISMO SEXUAL EN LA RESPUESTA DE ESTRÉS	49
¿Afecta el estrés por igual a la función cognitiva de mujeres y hombres?	51
CAPÍTULO 3. FUNCIÓN COGNITIVA EN EL ENVEJECIMIENTO	54
NEUROPSICOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO	54
CAMBIOS COGNITIVOS EN EL ENVEJECIMIENTO NORMAL	56
La memoria en el envejecimiento	58
Las funciones ejecutivas en el envejecimiento.....	65
Funciones ejecutivas y memoria: procesos que coexisten.....	68
Lenguaje y envejecimiento.....	70
Capacidades visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas en el envejecimiento	72
Componentes atencionales en el envejecimiento	75
Velocidad de procesamiento de la información en el envejecimiento	76
DE LAS QUEJAS SUBJETIVAS DE MEMORIA AL DETERIORO COGNITIVO LEVE EN EL ENVEJECIMIENTO	78
Quejas subjetivas de memoria en población mayor	79
Deterioro cognitivo leve en el envejecimiento.....	80
EL ESTRÉS Y SUS HORMONAS: UN FACTOR DE RIESGO DEL DETERIORO COGNITIVO EN LA VEJEZ.....	84
Cortisol y deterioro cognitivo en el envejecimiento	85
Estrés percibido y deterioro cognitivo en el envejecimiento	87
CAPÍTULO 4. LA SOLEDAD EN LA VEJEZ: UN ESTRESOR PSICOSOCIAL SIGNIFICATIVO	91
SENTIMIENTO DE SOLEDAD Y OTROS CONCEPTOS RELACIONADOS.....	91
Diferentes clasificaciones de la soledad	93
Soledad objetiva frente a soledad subjetiva.	93
Soledad en función del vínculo.....	94
Soledad según su duración.....	95
LA SOLEDAD DESDE LA NEUROCIENCIA SOCIAL	95
Áreas cerebrales relacionadas con la soledad y el aislamiento social.....	97

Sistemas fisiológicos relacionados con la soledad y el aislamiento social.....	98
SOLEDAD EN LA VEJEZ: UNA PANDEMIA DEL SIGLO XXI.....	101
Datos sociodemográficos relacionados con la soledad en la vejez.....	101
Factores de riesgo y de protección de la soledad en la vejez.....	103
Estado civil.....	104
Situación de convivencia.....	105
Relaciones sociales.....	106
Apoyo social.....	107
SENTIMIENTO DE SOLEDAD Y FUNCIÓN COGNITIVA EN EL ENVEJECIMIENTO.....	108
SENTIMIENTO DE SOLEDAD, CORTISOL Y FUNCIÓN COGNITIVA EN EL ENVEJECIMIENTO.....	113
¿AFECTA POR IGUAL LA SOLEDAD A LAS MUJERES Y A LOS HOMBRES?.....	115
PARTE II:	119
ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN.....	119
JUSTIFICACIÓN.....	121
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	125
OBJETIVO GENERAL.....	125
OBJETIVOS ESPECÍFICOS E HIPÓTESIS.....	125
METODOLOGÍA.....	127
DISEÑO.....	127
PARTICIPANTES.....	127
Criterios de inclusión.....	127
Criterios de exclusión.....	127
PROCEDIMIENTO GENERAL.....	127
INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN.....	129
Entrevista semiestructurada.....	129
Test de screening.....	130
Pruebas para la evaluación cognitiva.....	131
Escala para evaluar los niveles soledad.....	134
Cuestionario para evaluar los niveles de estrés percibido.....	134
Protocolo para el análisis del cortisol salival.....	134
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	136
RESULTADOS.....	139

DATOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA	139
COMPARACIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN DIFERENTES VARIABLES ENTRE EL GRUPO DE MUJERES Y EL GRUPO DE HOMBRES	144
Diferencias entre mujeres y hombres en los niveles de soledad	144
Índices de cortisol salival en mujeres y hombres	145
Puntuaciones en los test cognitivos en mujeres y hombres	147
Estrés percibido en mujeres y hombres	150
RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE VARIABLES	150
Relación entre los niveles de soledad y los índices de cortisol salival.....	151
Relación entre la soledad familiar y los índices de cortisol salival	151
Relación entre la soledad romántica y los índices de cortisol salival.....	152
Relación entre la soledad social y los índices de cortisol salival.....	154
Relación entre los niveles de soledad y el estrés percibido	161
Relación entre la soledad familiar y las puntuaciones en estrés percibido.....	161
Relación entre la soledad romántica y las puntuaciones en estrés percibido.....	162
Relación entre la soledad social y las puntuaciones en estrés percibido.	162
Relación entre los niveles de soledad y la función cognitiva.....	163
Relación entre la soledad familiar y las puntuaciones en los test cognitivos.	163
Relación entre la soledad romántica y las puntuaciones en los test cognitivos.....	165
Relación entre la soledad social y las puntuaciones en los test cognitivos.	167
Relación entre el cortisol salival y las puntuaciones en los test cognitivos.....	169
Relación entre el cortisol al despertar y las puntuaciones en los test cognitivos.	169
Relación entre el cortisol en la noche y las puntuaciones en los test cognitivos.	170
Relación entre la pendiente diurna de cortisol y las puntuaciones en los test cognitivos.	172
Relación entre la respuesta del cortisol al despertar y las puntuaciones en los test cognitivos.	173
Relación entre el cortisol total liberado a lo largo del día y las puntuaciones en los test cognitivos.	175
Relación entre el estrés percibido y las puntuaciones en los test cognitivos.....	176
Relación entre el estrés percibido actual y las puntuaciones en los test cognitivos.	176
Relación entre el estrés percibido del pasado y las puntuaciones en los test cognitivos.	178
Relación entre el estrés percibido total y las puntuaciones en los test cognitivos.	180
Relación entre el estrés percibido y los índices de cortisol salival	181

Relación entre el estrés percibido actual y los índices de cortisol salival.....	181
Relación entre el estrés percibido del pasado y los índices de cortisol salival.....	183
Relación entre el estrés percibido total y los índices de cortisol salival.....	184
DISCUSIÓN.....	185
ESTUDIO DEL SENTIMIENTO DE SOLEDAD COMO UN ESTRESOR EN EL ENVEJECIMIENTO.....	185
Sentimiento de soledad y niveles de cortisol libre en saliva	185
Sentimiento de soledad y estrés percibido	191
ESTUDIO DEL SENTIMIENTO DE SOLEDAD COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA LA FUNCIÓN COGNITIVA.....	192
ESTUDIO DEL ESTRÉS COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA LA FUNCIÓN COGNITIVA EN EL ENVEJECIMIENTO	195
Cortisol salival y función cognitiva	195
Estrés percibido y función cognitiva.....	199
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL CORTISOL SALIVAL Y EL ESTRÉS PERCIBIDO EN EL ENVEJECIMIENTO	200
CONCLUSIONES.....	203
REFERENCIAS	204
ANEXOS	266
ANEXO I	267
ENTREVISTA SEMIESTRUCTURADA	267
TEST DE SCREENING	270
PRUEBAS PARA LA EVALUACIÓN COGNITIVA	272
ESCALA PARA EVALUAR LOS NIVELES DE SOLEDAD.....	286
CUESTIONARIO PARA EVALUAR EL ESTRÉS PERCIBIDO	287
ANEXO II	290
TABLAS SUPLEMENTARIAS: RESULTADOS DE LAS CORRELACIONES ENTRE VARIABLES	290

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

ACTH: adrenocorticotropic hormone
ACV: accidente cerebrovascular
APOE: Apolipoproteína E
AUCg: area under the curve with respect to ground
AUCi: area under the curve with respect to increase
AV: arginina-vasopresina
BDNF: brain-derived neurotrophic factor
BHE: barrera hematoencefálica
CAR: cortisol awakening response
CBG: corticosteroid-binding globulin
CD: cortisol al despertar
CIS: Centro de Investigaciones Sociológicas
CN: cortisol en la noche
COVID-19: coronavirus disease
CPF corteza prefrontal
CRH: corticotropin-releasing hormone
CVLT: California Verbal Learning Test
DCL: deterioro cognitivo leve
DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico
DCLa-md: deterioro cognitivo leve amnésico-multidominio
DCLa-monodominio: deterioro cognitivo leve amnésico-monodominio
DCLmd: deterioro cognitivo leve multidominio
DCLna: deterioro cognitivo leve-no amnésico
DCLna-md: deterioro cognitivo leve-no amnésico-multidominio
DCS: diurnal cortisol slope
DEMAE: deterioro de la memoria asociado a la edad
DT: desviación típica
EA: enfermedad de Alzheimer
EAE-A: Escala de Acontecimientos Estresantes en Ancianos
ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMSDA: Batería de Evaluación del deterioro de la Memoria Semántica en EA

EP-a: estrés percibido actual
EP-p: estrés percibido del pasado
EP-t: estrés percibido total
FCR-c: calidad de la copia de la figura de Rey
FCR-t: tiempo de ejecución de la figura de Rey
FV-animales: fluidez verbal-animales
GCs: glucocorticoides
GR: receptor de glucocorticoides tipo 2
HHA: eje hipotálamo-hipofisario-adrenal
IL-6: interleuquina-6
IMC: índice de masa corporal
IMSERSO: Instituto de Mayores y Servicios Sociales
INE: Instituto Nacional de Estadística
IQ: rango intercuartil
LC: locus coeruleus
LCR: líquido cefalorraquídeo
LnCD: logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar
LnCN: logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche
MCP: memoria a corto plazo
MEC: Mini Examen Cognoscitivo
MFE: memory failures of everyday
MLP: memoria a largo plazo
MMSE: Mini-Mental State Examination
MR: receptor de glucocorticoides tipo 1
NGF: nerve growth factor
NPV: núcleo paraventricular
NSQ: núcleo supraquiasmático
NTS: núcleo del tracto solitario
OMS: Organización Mundial de la Salud
PAAVR: Prueba de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey
PAQUID: Personnes AgéesQUID
PLP: potenciación a largo plazo
POMC: proopiomelanocortina
RAE: Diccionario de la Real Academia

RCP: recuerdo a corto plazo
RCP-Cl: recuerdo a corto plazo con clave semántica
RLP: recuerdo a largo plazo
RLP-Cl: recuerdo a largo plazo con clave semántica
SELSA: Social and Emocional Loneliness Scale for Adults
SF: soledad familiar
SGA: síndrome general de adaptación
SNA: sistema nervioso autónomo
SNC: sistema nervioso central
SNP: sistema nervioso parasimpático
SNS: sistema nervioso simpático
SR: soledad romántica
SS: soledad social
SSA: sistema simpático-adrenal
TAVEC: test de Aprendizaje Verbal España-Complutense
TEPT: trastorno de estrés postraumático
TMT-A: Trail Making Test-A
TMT-B: Trail Making Test-B
UNED: Universidad Nacional de Educación a Distancia
V1: corteza visual primaria
WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Pruebas y test habituales para evaluar las funciones ejecutivas	68
Tabla 2. Características sociofamiliares y clínicas de la muestra	140
Tabla 3. Descriptivos de las puntuaciones brutas del total de la muestra	141
Tabla 4. Descriptivos de las puntuaciones brutas del grupo de mujeres	142
Tabla 5. Descriptivos de las puntuaciones brutas del grupo de hombres.....	143
Tabla 6. Comparación de las puntuaciones en la escala de soledad según el sexo	144
Tabla 7. Comparación de los índices de cortisol salival según el sexo	145
Tabla 8. Comparación de las puntuaciones en los test cognitivos según el sexo.....	148
Tabla 9. Comparación de las puntuaciones en estrés percibido según el sexo.....	150
Tabla 10. Análisis de regresión de la soledad familiar y los índices de cortisol salival.....	152
Tabla 11. Análisis de regresión de la interacción soledad familiar*sexo y los índices de cortisol salival	152
Tabla 12. Análisis de regresión de la soledad romántica y los índices de cortisol salival.....	153
Tabla 13. Análisis de regresión de la interacción soledad romántica*sexo y los índices de cortisol salival	154
Tabla 14. Análisis de regresión de la soledad social y los índices de cortisol salival	155
Tabla 15. Análisis de regresión de la interacción soledad social*sexo y los índices de cortisol salival	155
Tabla 16. Resultados del modelo multinivel	158
Tabla 17. Análisis de regresión de la soledad familiar y las puntuaciones en estrés percibido	161
Tabla 18. Análisis de regresión de la interacción soledad familiar*sexo y las puntuaciones en estrés percibido.....	161
Tabla 19. Análisis de regresión de la soledad romántica y las puntuaciones en estrés percibido	162
Tabla 20. Análisis de regresión de la interacción soledad romántica*sexo y las puntuaciones en estrés percibido.....	162
Tabla 21. Análisis de regresión de la soledad social y las puntuaciones en estrés percibido.....	163
Tabla 22. Análisis de regresión de la interacción soledad social*sexo y las puntuaciones en estrés percibido.....	163
Tabla 23. Análisis de regresión de la soledad familiar y las puntuaciones en los test cognitivos	164
Tabla 24. Análisis de regresión de la interacción soledad familiar*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos.....	165
Tabla 25. Análisis de regresión de la soledad romántica y las puntuaciones en los test cognitivos.....	166

Tabla 26. Análisis de regresión de la interacción soledad romántica*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos.....	166
Tabla 27. Análisis de regresión de la soledad social y las puntuaciones en los test cognitivos.....	168
Tabla 28. Análisis de regresión de la interacción soledad social*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos.....	168
Tabla 29. Análisis de regresión del LnCD y las puntuaciones en los test cognitivos.....	169
Tabla 30. Análisis de regresión de la interacción LnCD*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos.....	170
Tabla 31. Análisis de regresión del LnCN y las puntuaciones en los test cognitivos	171
Tabla 32. Análisis de regresión de la interacción LnCN*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos.....	171
Tabla 33. Análisis de regresión del índice DCS y las puntuaciones en los test cognitivos.....	172
Tabla 34. Análisis de regresión de la interacción del índice DCS*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos.....	173
Tabla 35. Análisis de regresión de la CAR y las puntuaciones en los test cognitivos	174
Tabla 36. Análisis de regresión de la interacción CAR*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos.....	175
Tabla 37. Análisis de regresión del índice AUCg y las puntuaciones en los test cognitivos.....	176
Tabla 38. Análisis de regresión de la interacción del índice AUCg*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos.....	176
Tabla 39. Análisis de regresión del estrés percibido actual y las puntuaciones en los test cognitivos.....	177
Tabla 40. Análisis de regresión de la interacción estrés percibido actual*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos.....	176
Tabla 41. Análisis de regresión del estrés percibido del pasado y las puntuaciones en los test cognitivos.....	179
Tabla 42. Análisis de regresión de la interacción estrés percibido del pasado*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos.....	179
Tabla 43. Análisis de regresión del estrés percibido total y las puntuaciones en los test cognitivos.....	180
Tabla 44. Análisis de regresión de la interacción estrés percibido total*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos.....	181
Tabla 45. Análisis de regresión del estrés percibido actual y los índices de cortisol salival.....	182
Tabla 46. Análisis de regresión de la interacción estrés percibido actual*sexo y los índices	

de cortisol salival	182
Tabla 47. Análisis de regresión del estrés percibido del pasado y los índices de cortisol salival	183
Tabla 48. Análisis de regresión de la interacción estrés percibido del pasado*sexo y los índices de cortisol salival	183
Tabla 49. Análisis de regresión del estrés percibido total y los índices de cortisol salival	184
Tabla 50. Análisis de regresión de la interacción estrés percibido total*sexo y los índices de cortisol salival	184

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación esquemática del síndrome general de adaptación.....	5
Figura 2. Respuesta al estrés y desarrollo de la carga alostática	8
Figura 3. Modelo del ciclo vital del estrés	19
Figura 4. Sistema nervioso autónomo.....	25
Figura 5. Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal	27
Figura 6. Retroalimentación negativa del eje HHA.....	28
Figura 7. Mecanismo genómico de acción de los glucocorticoides.....	33
Figura 8. Respuesta del cortisol al despertar y pendiente diurna de cortisol	39
Figura 9. Estrés, glucocorticoides y memoria.....	43
Figura 10. Clasificación integradora de la memoria: áreas y procesos	59
Figura 11. Vías del procesamiento visoperceptivo.....	73
Figura 12. Diagrama del diagnóstico diferencial y subtipos de deterioro cognitivo leve.....	84
Figura 13. Esquema de los efectos de la soledad a nivel biopsicosocial	97
Figura 14. Porcentaje de personas que viven solas según el sexo y la edad.....	102
Figura 15. Diagrama del proceso de evaluación y la recogida de muestras de saliva.....	129
Figura 16. Distribución de mujeres y hombres por estado civil y situación de convivencia	140
Figura 17. Diferencias entre mujeres y hombres en los niveles de soledad	144
Figura 18a. Diferencias entre mujeres y hombres en los índices de cortisol salival	146
Figura 18b. Curva de cortisol diurno de mujeres y hombres	146
Figura 19. Diferencias entre mujeres y hombres en los test cognitivos.....	149
Figura 20. Puntuaciones de estrés percibido actual, pasado y total en mujeres y hombres	150
Figura 21. Curva de crecimiento multinivel de los niveles medios pronosticados de cortisol a lo largo del día en hombres y mujeres	160

PRESENTACIÓN

El envejecimiento es un proceso complejo –natural e inevitable–, al tiempo que un fenómeno creciente gracias a los avances médicos y a los esfuerzos sociosanitarios en la promoción de hábitos de vida saludables. Este hecho está teniendo un impacto significativo en la sociedad y la salud de las personas mayores ya que, no solo ha contribuido al envejecimiento de la propia población anciana, sino también al aumento de condiciones patológicas que se extienden desde el deterioro cognitivo leve al síndrome demencial. Se sugiere que aparte de los procesos neurodegenerativos subyacentes, posiblemente haya otros factores que afecten al rendimiento cognitivo en las personas de edad avanzada y que podrían explicar la heterogeneidad observada en este grupo poblacional.

Estudios transversales y longitudinales han destacado el importante papel que juega el estrés y sus hormonas en la función cognitiva de las personas mayores. Se ha observado que niveles elevados y desregulados de cortisol, principal hormona relacionada con la respuesta al estrés, pueden afectar la salud cerebral y la función cognitiva en el envejecimiento. Asimismo, unos altos niveles de estrés percibido, o el estrés crónico, pueden tener efectos negativos en la función cognitiva y alterar la liberación de cortisol. El sentimiento de soledad es otro factor relevante en este contexto. Investigaciones han indicado que la soledad se asocia con un aumento en el estrés percibido y la liberación de cortisol, lo que de manera crónica puede influir en la función cognitiva.

En el presente trabajo de tesis doctoral se ha investigado la relación entre el sentimiento de soledad y el estrés percibido, ambas como variables psicosociales, los niveles diurnos de cortisol salival, como variable neuroendocrina, y la función cognitiva de una muestra no clínica de mujeres y hombres mayores.

Entre los resultados más relevantes se destaca que, en el contexto en el que se investigó, el sentimiento de soledad puede alterar el patrón circadiano de cortisol, afectar a ciertas capacidades

cognitivas como la memoria y las funciones ejecutivas, e incrementar la percepción de estrés.

Asimismo, los niveles alterados de cortisol pueden afectar las funciones ejecutivas, y el estrés percibido relacionarse con los niveles de cortisol a lo largo del día. Se debe indicar que se hallaron algunas diferencias significativas asociadas al sexo en la relación entre las variables.

Es importante señalar que los resultados destacados en este trabajo se refieren a los obtenidos a través de los análisis ajustados por covariables. En general, el modelo estadístico que proporcionó un mejor ajuste a los datos fue aquel donde se controló la edad, el estado civil, los años de estudios y la situación de convivencia. Se trata de variables relacionadas con las variables objeto de estudio que en el contexto de esta investigación, el envejecimiento, son reconocidos como factores de riesgo o protección de la soledad, el estrés y la función cognitiva. Todo ello otorga a los resultados una mayor significación estadística y coherencia teórica.

Como aspectos importantes de este trabajo se puede destacar el hecho de haber analizado variables biológicas, cognitivas y psicosociales, dimensiones en las que se manifiesta de manera importante el proceso de envejecimiento y que, asimismo, afectan a la salud de las personas mayores. También el número de participantes que conformaron la muestra final y el haber realizado análisis de interacción con el sexo.

A diferencia de otros estudios, el análisis de cada una de estas variables se realizó de manera amplia y exhaustiva. Para la medición de los niveles de cortisol libre en saliva se tuvieron en cuenta diferentes parámetros y para la función cognitiva se eligieron test y pruebas de evaluación de diferentes funciones cognitivas, como son la memoria declarativa, la atención, las funciones ejecutivas, las capacidades visoconstructivas y la velocidad de procesamiento, entre otros procesos. De igual forma –y en base a la teoría que sostiene que la soledad es un fenómeno multidimensional–, el sentimiento de soledad se analizó mediante diferentes subescalas, diferenciando entre soledad emocional y social, y el estrés percibido se evaluó cualitativa y cuantitativamente estableciendo límites temporales. Todo ello otorga a la metodología y a los resultados un valor predictivo nada soslayable.

Como posible limitación se puede indicar que, siendo los análisis de regresión una herramienta valiosa para explorar las relaciones entre las variables, un estudio transversal no ha permitido determinar posibles cambios a lo largo del tiempo ni establecer relaciones de causalidad. Por tanto, es interesante que futuras investigaciones, además de incorporar variables biopsicosociales y analizarlas de manera multidimensional, consideren la perspectiva de género, poniendo el acento en las diferencias entre mujeres y hombres, y lleven a cabo un seguimiento en el tiempo para poder determinar con mayor exactitud cómo las relaciones entre las diferentes variables pueden influir en el proceso de envejecimiento. Todo ello permitirá desarrollar terapias más efectivas, personalizar los tratamientos y humanizar los cuidados dirigidos a las personas mayores.

PARTE I:

MARCO TEÓRICO

Capítulo 1. Introducción General al Estudio del Estrés

Miedo, sueño o hambre, son algunas de las experiencias primarias que el ser humano –con toda su complejidad–, comparte con muchas de las especies animales más simples. Esta equivalencia biológica tiene lugar porque dichas sensaciones están asociadas a cambios fisiológicos, fundamentales, que tienen como objetivo favorecer la supervivencia y la adaptación frente a los cambios del entorno. Así, en condiciones ambientales óptimas o adecuadas los organismos tienden, de manera innata, a realizar acciones para garantizar la estabilidad de sus sistemas fisiológicos y la autopreservación; en el caso particular de los seres humanos, también para lograr su bienestar emocional y desarrollo intelectual. Cuando las condiciones no son favorables y/o el equilibrio del organismo se altera, los mamíferos cuentan con un complejo repertorio de respuestas neuronales, metabólicas, endocrinas y conductuales que permiten responder de la manera más adaptativa posible frente a la adversidad (Koolhaas et al., 2011; McEwen y Wingfiel, 2003). La lucha por la supervivencia viene promovida por la respuesta de estrés.

Desde un punto de vista evolutivo la respuesta de estrés se ha desarrollado y mantenido por su gran valor adaptativo, funcionando de manera muy similar a como lo hacía hace millones de años, en épocas primitivas; dada su importancia para la supervivencia, puede considerarse uno de los legados más valiosos de la evolución natural. Pero puede ser un arma potencialmente peligrosa cuando su activación no es puntual, sino crónica, o cuando se dispara con gran intensidad (Sapolsky, 2018).

El presente capítulo ofrece una visión general al estudio del estrés, desde su origen y evolución científica, enfocándose en los estresores o estímulos que generan la respuesta fisiológica característica. Siguiendo un orden lógico, se expondrán algunos de los modelos teóricos de referencia para, finalmente, atender al estrés en la última etapa de la vida.

Antecedentes Científicos y Modelos Teóricos de Referencia sobre el Estrés

En la historia de la ciencia es frecuente descubrir que la adquisición de un conocimiento o el origen de un hallazgo no siempre son logros buscados de manera concienzuda, sino más bien fruto de una serendipia. El estudio del estrés es un ejemplo de ello. Cabe decir que el concepto estrés no fue gestado en un laboratorio de fisiología –como podría esperarse– sino que nace de la mano de la física e ingeniería. En este sentido, ya en el siglo XVII el físico y biólogo Robert Hooke (1635-1703) lo utilizó para referirse a la deformación o fatiga (*strain* en alemán) que sufre un material por la erosión o el desgaste de una fuerza externa. Pero el estudio científico del estrés en el ámbito de la biología y la fisiología tiene como precursores históricos lejanos la noción de constancia del medio interno propuesta por Claude Bernard (1813-1878) y el modelo de homeostasis desarrollado por Walter Cannon (1871-1945). Desde el primer referente se establece que el líquido que baña las células, o medio interno, representa la interacción constante que los organismos mantienen con el entorno que los rodea para preservar la autoconservación. La homeostasis se refiere al proceso a través del cual el organismo mantiene el medio interno relativamente constante después de haber sido alterado por los cambios del entorno. Pero el punto de partida que vincula el estrés con la salud se asocia al desarrollo del *síndrome general de adaptación* (SGA), el cual proviene de un hecho fortuito. Según informes preliminares, su descubridor, el fisiólogo Hans Selye (1907-1982) observó que las ratas con las que experimentaba terminaban enfermando sin razón aparente. Selye concluyó con acierto que esos roedores fueron presa de su continuada manipulación, lo cual generó una respuesta fisiológica intensa con efectos deletéreos para la salud de los animales. Además, por un error de traducción, Selye llamó a este proceso de desgaste *stress*, en lugar de *strain*, como pretendía inicialmente. El escenario descrito de manera sucinta representa el inicio más próximo al estudio científico del estrés tal y como se conoce en la actualidad. A continuación, se ofrece una descripción general de las teorías más relevantes para contextualizar el primer capítulo, centrado en el estrés.

Teoría de la Homeostasis: buscando el equilibrio

Observando cómo el organismo tiende al equilibrio, una vez que se han neutralizado los efectos del estresor, el fisiólogo norteamericano Walter Bradford Cannon (1871-1945) puso de relieve al sistema nervioso simpático (SNS) –con la secreción de adrenalina y noradrenalina–, y la consecuente cascada de reacciones cardiovasculares y fisiológicas que preparan al individuo para hacer frente a una emergencia (Ganzel et al., 2010; Sapolsky, 2018). Su concepción del estrés estaba orientada a la respuesta fisiológica del organismo (Cannon, 1932) cuyos cambios más importantes consistirían, entre otros, en un aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la elevación de los niveles de glucosa y la coagulación sanguínea, junto con una disminución de otras funciones como la digestión (Juster et al., 2010). En opinión de Cannon, estos procesos ocurren localmente en el organismo, sin control del sistema nervioso central (SNC), si bien todos los sistemas fisiológicos interactúan para recuperar el umbral anterior cuando el sistema se ha desviado de su punto óptimo (Ganzel et al., 2010). En la década de los años treinta el autor teorizó el proceso de lucha o huida para describir una respuesta adaptativa y de supervivencia. Aunque Walter Cannon ya había introducido con anterioridad la idea de estrés, fue Hans Selye (1907-1982) quien, como se comentó anteriormente, la consolidó con fuerza en el ámbito de la medicina y la salud e incorporó, entre los mecanismos implicados, al eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), dando especial relevancia a los glucocorticoides (GCs), hormonas producidas por las glándulas suprarrenales.

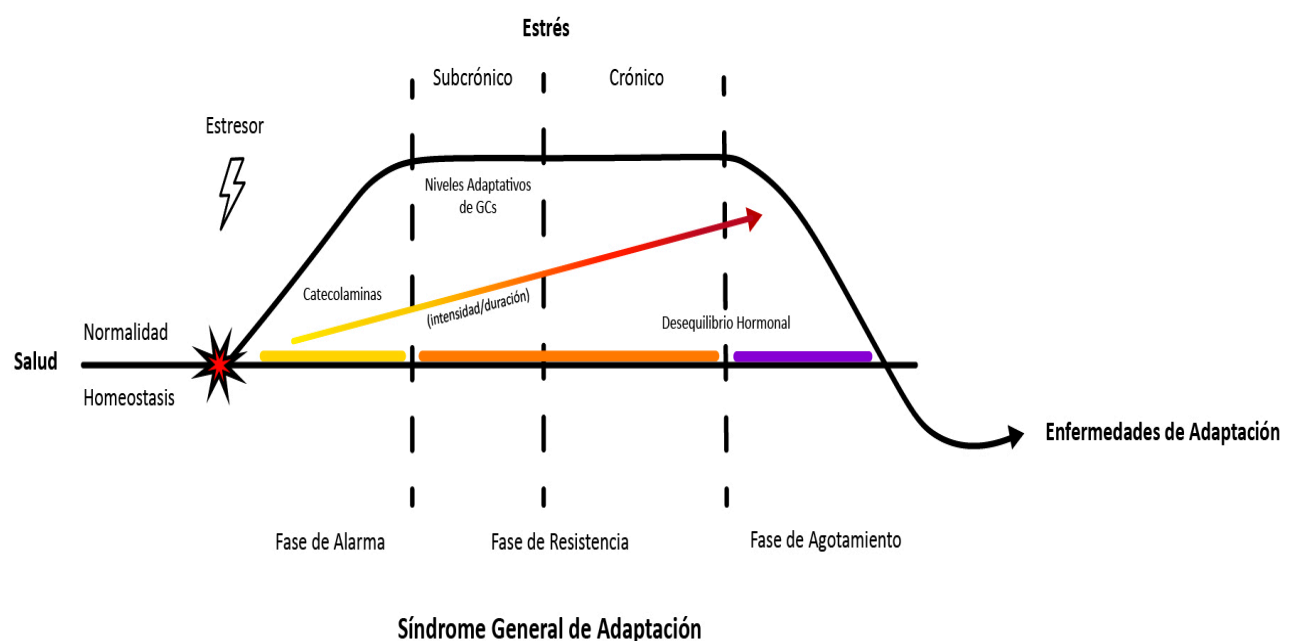
Síndrome General de Adaptación: el estrés inespecífico

Desde el modelo de Selye el estrés se considera una reacción general del organismo ante cualquier estímulo o situación de amenaza (Selye, 1936). Esta teoría introdujo una idea importante y novedosa, cuya trascendencia se mantiene en la actualidad, como es la referida a los efectos tóxicos del estrés crónico sobre la salud. De acuerdo con Selye, cuando los cambios fisiológicos se mantienen en el tiempo, por la exposición continuada a un estímulo estresante, el organismo comienza a padecer el Síndrome General de Adaptación (SGA) (Figura 1) (Selye, 1936, 1946) caracterizado por tres fases. 1ª) Fase de alarma: se activa en los momentos iniciales, cuando aparece

el estresor e implica la secreción de adrenalina y noradrenalina a través de la activación del sistema simpático-adreno-medular. El objetivo es ofrecer una rápida disposición de energía para favorecer las respuestas adaptativas frente a la amenaza. 2ª) Fase de resistencia: se llega a ella cuando el estresor se mantiene en el tiempo, lo cual pone en acción al eje HHA. En esta segunda fase, también los glucocorticoides (GCs) favorecen la movilización de recursos (Herman et al., 2012) pero activan un mecanismo de ahorro que garantizará las reservas energéticas si la situación es muy intensa o duradera. Los sistemas y órganos de menor importancia para la supervivencia en ese momento, como el sistema digestivo y el reproductivo, disminuyen sus funciones mientras que otros, como el sistema inmune, incrementan su actividad (Juster et al., 2010; Sandi et al., 2001; Sapolsky, 2018). La permanencia del organismo en este estado puede desencadenar la última fase. 3ª) Fase de agotamiento: momento en el que se observa un desequilibrio general y los mecanismos de adaptación flaquean en su capacidad para recuperar la homeostasis. La consecuencia de llegar a este punto es lo que se dio a conocer como las enfermedades de la adaptación (Selye, 1946).

Figura 1

Representación esquemática del Síndrome General de Adaptación



Por sus grandes aportaciones Selye es considerado hoy en día uno de los padres del estudio del estrés. No obstante, con el tiempo, algunos de los principios que sostenía fueron puestos en tela de juicio. Por ejemplo, la hipótesis de estrés como respuesta inespecífica fue refutada y la escasa relevancia que concedía a los aspectos psicológicos fue una idea superada con posterioridad. Así pues, en 1968 el fisiólogo e investigador estadounidense J. W. Mason (1924-2014) imprimió un giro en el estudio del estrés al considerar, no solo la respuesta del organismo, sino también la relevancia de los estresores o estímulos que generan los cambios fisiológicos.

Modelo de Mason: a cada estímulo una respuesta

Según Mason (1924-2014), desde el punto de vista endocrinológico la respuesta de estrés no es inespecífica, sino que está relacionada con el estímulo que la desencadena. Para el autor, cuando se logra disociar o eliminar el componente psicológico del factor estresante, entonces puede no darse el proceso asociado al SGA. Este cambio de paradigma vino a transformar algunos de los pilares centrales del modelo de Selye y desde entonces hasta la actualidad existe evidencia notable de que los diferentes tipos de estresores pueden producir diversos patrones de respuesta o cambios específicos en el funcionamiento neurofisiológico (Mason, 1975). Lo anterior permite explicar la variabilidad individual en la respuesta del organismo ante un determinado estímulo, incluso las distintas respuestas que una misma persona puede poner en acción frente a una misma situación en momentos diferentes de su vida (para revisión ver, von Dawans et al., 2021).

Teoría de la alostasis: de la estabilidad al cambio

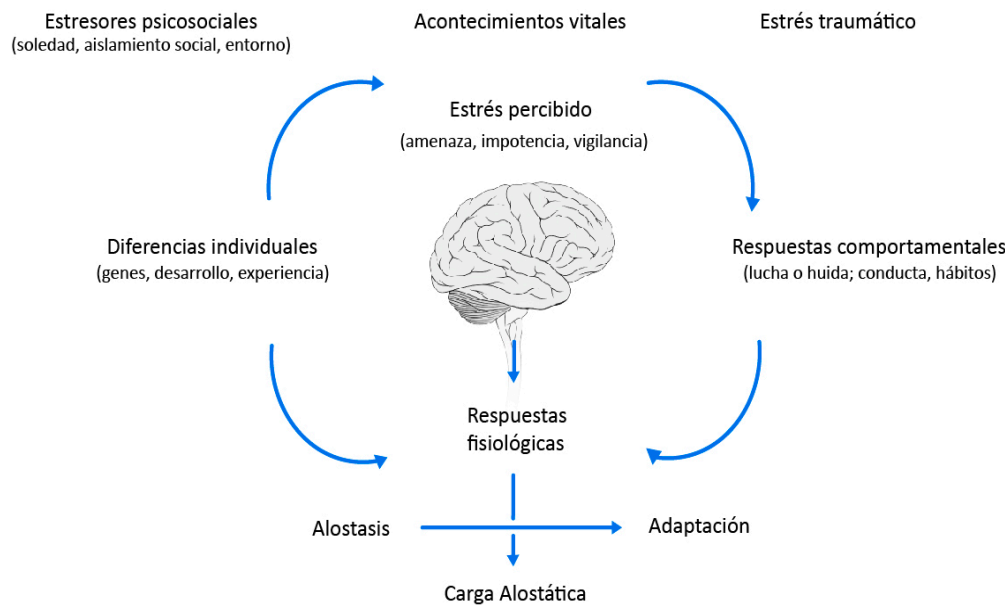
Tradicionalmente, la hipótesis homeostática ha sido el principio dominante para describir la regulación fisiológica asociada al estrés y el impacto de este sobre la salud. Pero este modelo clásico resultaba demasiado rígido en su contenido, a la par que insuficiente, para explicar aspectos como las diferencias individuales y los cambios de diversos parámetros del organismo a lo largo de la vida. En respuesta a lo anterior, Sterling y Eyer (1988) desarrollaron la idea de la *alostasis*, la cual se posiciona como una teoría explicativa de gran trascendencia ya que considera las interacciones entre el sistema nervioso y los procesos cognitivos y emocionales, que actúan como mediadores de

la respuesta neurofisiológica del estrés (Ganzel y Morris, 2011; McEwen, 2006; Sterling y Eyer, 1988). La alostasis es el mecanismo biológico que garantiza el reajuste de los parámetros del medio interno y logra mantener la estabilidad a través del cambio, en aras de la adaptación (McEwen y Wingfiel, 2003; McEwen, 2012).

La teoría alostática centra su interés en la influencia del medio ambiente sobre el SNC (y no tanto en los mecanismos periféricos), en la regulación fisiológica y, además, permite explicar los efectos de la excitación anticipatoria, la evaluación, el afrontamiento, el aprendizaje y la memoria. Así pues, los autores citados argumentaron que el control de la respuesta al estrés por parte del SNC permite que los puntos de ajuste regulatorios del organismo varíen o se adapten en función de las demandas ambientales (Sterling y Eyer, 1988) posicionando así al cerebro como el centro que controla y coordina la relación entre el entorno y la respuesta fisiológica (McEwen et al., 2015).

Carga alostática: el coste de la adaptación

De manera casi inevitable el organismo sufre un cierto daño cuando repetidamente experimenta respuestas que se activan para adaptarse a los cambios. Así, de forma similar al desgaste que sufre una carretera por su uso frecuente o por la erosión del ambiente, el peso del estrés, bajo ciertas circunstancias, puede deteriorar el funcionamiento de los sistemas implicados. Esta idea llevó a los autores McEwen y Stellar (1993) a desarrollar el concepto de *carga alostática* para explicar el coste fisiológico que supone hacer cambios adaptativos a largo plazo y, por tanto, los efectos del estrés crónico sobre la salud (Juster et al., 2010) (Figura 2). La acumulación de carga alostática puede manifestarse a través del agotamiento de los sistemas de respuesta al estrés o por la incapacidad del organismo para recuperarse o activarse cuando es necesario, en cuyo caso, a modo compensatorio, otras respuestas se incrementan (McEwen, 1998, 2006; Ong y Bergeman, 2004). La adaptación a un factor estresante es un proceso en dos etapas: comienza con la acomodación alostática previa, a nivel central, regulada por regiones “emocionales” del cerebro, y continúa con una acomodación alostática periférica (o secundaria) impulsada por la primera (Ganzel et al., 2010).

Figura 2*Respuesta al estrés y desarrollo de la carga alostática*

Nota. Adaptado de “Protective and damaging effects of stress mediators” (p. 172), por B. McEwen, 1998, *New England Journal of Medicine*, 338(3).

La investigación con modelos animales sugiere que ciertas estructuras como la amígdala, el hipocampo, la corteza cingulada y la corteza prefrontal (CPF) son especialmente vulnerables al proceso de sobrecarga fisiológica. La activación límbica relacionada con la presencia de una amenaza implica la participación, entre otros mediadores, de los GCs (cortisol en humanos) y las catecolaminas (como la adrenalina) (Charmandari et al., 2005), factores que tienen importantes efectos preparatorios y moduladores en la mayoría de los sistemas siendo, posiblemente, los principales mediadores fisiológicos de la acomodación alostática periférica (Adam et al., 2017; McEwen, 2007). Si el proceso acumulativo del estrés se cronifica, pueden alterarse los factores anteriormente mencionados (GCs y adrenalina), así como los niveles de otros mediadores de la respuesta fisiológica del estrés tales como: insulina, vasopresina, endorfinas y citoquinas, reflejando un aumento en la producción de algunas de ellas, o un déficit en otras (McEwen, 2006; McEwen y

Wingfield, 2003). El desequilibrio consecuente predispone al desarrollo de alteraciones inmunológicas, que pueden generar enfermedades inflamatorias, alteraciones metabólicas, como diabetes tipo 2, obesidad, enfermedades cardiovasculares, ansiedad, depresión y dificultades cognitivas, entre otras (MacPherson et al., 2005; Sapolsky, 2013, 2018).

Definiendo el Estrés

El estrés en los seres humanos es un término de uso frecuente que por su ubicuidad ha sido y sigue siendo un tema de interés creciente en el ámbito de la medicina, la psicología y las ciencias de la salud en general. Es un término utilizado de manera habitual para expresar nerviosismo o sobrecarga; se trata de estados asociados a experiencias que causan ansiedad o malestar psicológico y que, por lo tanto, tiñen al estrés de una connotación negativa (*distrés*). Pero implica también estados placenteros o de excitación (*eustrés*) desencadenados por estímulos positivos o situaciones de superación y que, por lo general, permiten emitir respuestas eficaces que favorecen la adaptación y la gestión de la situación. Así, y como puede suponerse de lo anterior, el estrés constituye una de las experiencias vitales más comunes en los seres humanos, está presente en todas las etapas de la vida y en todos los entornos. Incluso se ha descrito que la exposición a niveles elevados de hormonas del estrés, ya desde la etapa prenatal, puede tener efectos adversos sobre el funcionamiento futuro del individuo, extendiéndose las alteraciones hasta la vejez (González-Acosta et al., 2021; Lupien et al., 2009).

Considerando la salud como un complejo *biopsicosocial*, el estrés puede ser abordado desde diferentes perspectivas: como un estímulo, como una respuesta del organismo, o como una consecuencia de lo anterior. Un estresor es cualquier agente físico, psicológico o condición ambiental que altera el equilibrio del organismo, pero puede ser también la anticipación de un suceso que aún no ha ocurrido. La respuesta de estrés se refiere a la cascada de reacciones biológicas que se activan frente a una amenaza. Cabe decir que las reacciones adaptativas generalmente son desplegadas de manera específica al estresor, pero cuando éste es especialmente amenazante o duradero, podrían convertirse en inespecíficas (Sapolsky, 2013) y alterar, como

consecuencia, el estado de salud. Sirva el siguiente ejemplo: si un estresor de carácter social o psicológico, como el miedo a la soledad o el aislamiento, activa de manera continuada un sistema fisiológico potente que originariamente se gestó y evolucionó para luchar o huir de amenazas agudas de tipo físico, como las fauces de un depredador, el organismo puede debilitarse y, en ese punto, fracasar o enfermar.

Se puede afirmar que el estrés es un mecanismo biológico “primitivo” que genera una respuesta fisiológica y conductual de adaptación, cuyos efectos particulares dependerán, tanto de las características del estresor y del entorno, como de ciertas variables individuales asociadas a la idiosincrasia de cada persona (McEwen, 2015). Las consecuencias del estrés pueden manifestarse o tener efectos a diferentes niveles: a) conductual, mediante las respuestas de afrontamiento; b) en la experiencia subjetiva, relacionada con las emociones; c) en la función cognitiva interviniente y; d) en la respuesta fisiológica, referida a la cascada de cambios biológicos y metabólicos, en general, y a la secreción hormonal, en particular (Armario, 2006; Salvador et al., 2014). A nivel psicológico se habla de estrés emocional o estrés percibido como un cuadro clínico asociado al estrés crónico, o como un sentimiento desagradable relacionado en gran medida con la naturaleza y duración del estresor.

La experiencia de estrés implica una evaluación cognitiva (*appraisal* en inglés) sobre la peligrosidad potencial del estímulo, y una evaluación sobre las estrategias de afrontamiento (*coping* en inglés) disponibles para superar la adversidad (Lazarus y Folkman, 1984). El ajuste entre ambos procesos determinará que el estímulo sea considerado como peligroso o, por el contrario, como un reto, si los resultados de la experiencia han favorecido o pueden favorecer el bienestar (Lazarus y Folkman, 1984). Por tanto, el estrés puede definirse como cualquier estímulo o circunstancia vital amenazante en la que se perciben dificultades o limitaciones para hacerle frente (McEwen, 2017).

Lo anterior pone en evidencia la variabilidad individual a la hora de afrontar la adversidad y sugiere que este proceso es el resultado final de una interacción entre las características de los estresores, el individuo y el contexto en el que se está inmerso (Salvador, 2005; Sandín, 2003).

El Estrés como Estímulo

La relación entre el estresor y la respuesta que éste desencadena puede entenderse fácilmente si se atiende a los agentes físicos que alteran el estado fisiológico (una lesión o una hemorragia) o a acontecimientos ambientales perturbadores (un accidente, por ejemplo) que movilizan las respuestas adaptativas o de supervivencia (*Sapolsky, 2013*). Pero cuando se trata de eventos de tipo psicológico o psicosocial, frecuentes en las personas, es difícil determinar con exactitud qué acontecimientos son estresantes y *cuáles no lo son*, pues una misma situación puede provocar alteraciones en unos individuos y no en otros. La importancia de atender al estresor de manera particular proviene de la evidencia preliminar que sugiere que el circuito de regulación de la respuesta de estrés es fundamentalmente dependiente de las características del estímulo (Herman y Cullinan, 1997). Los distintos estresores pueden ser procesados de manera diferente por los circuitos del cerebro ya que los mecanismos que responden frente a una amenaza física no necesariamente son los que entran en acción frente a una amenaza social (Ganzel et al., 2010).

Clasificación de los Estresores

En gran medida, los efectos del estrés a nivel fisiológico, psicológico y conductual van a estar diferencialmente asociados a la naturaleza de los estímulos, a su persistencia en el tiempo, a la frecuencia con la que aparecen y a la intensidad con la que actúan.

Tipos de estresores según su naturaleza

En este sentido se puede hablar de estresores físicos o biológicos, por un lado, y estresores psicológicos y sociales (psicosociales), por otro lado. Los primeros son estímulos que alteran el estado fisiológico afectando mecanismos homeostáticos o incidiendo sobre las constantes del organismo (*Sapolsky, 2018*) como ocurre, por ejemplo, con el frío intenso, los procesos infecciosos o la restricción de alimento. Los estresores psicosociales dependerán de la peligrosidad percibida y tendrán consecuencias proporcionales a nivel emocional. Desde el punto de vista de la evolución del reino animal, el estrés psicológico es un mecanismo reciente de gran relevancia en los seres humanos y otros animales sociales (*Sapolsky, 2013*). Sus efectos dependen en gran medida de la

experiencia previa y por tanto del contenido almacenado en la memoria, ya que antes de iniciar la respuesta adaptativa la información es procesada en estructuras límbicas (Herman y Cullinan, 1997) que van a modular la actividad del eje HHA. Así pues, en los seres humanos, que un evento o estímulo sea percibido como negativo va a depender de una gran diversidad de factores y del resultado de la interacción individuo-entorno, por lo que no son tan dependientes de las características o naturaleza del estímulo en sí mismo, y no siempre representan un desafío homeostático (Koolhaas et al., 2011; Sapolsky, 2018); muy al contrario, la mayor parte de los estresores a los que están expuestas las sociedades modernas son de tipo psicosocial. Si bien no ponen en riesgo la supervivencia, pueden desencadenar respuestas fisiológicas y conductuales significativas (Sandín, 2003; Sapolsky, 2013), como ocurre en casos de soledad no deseada.

Aunque un factor estresante debe tener la magnitud suficiente para activar el circuito emocional del cerebro y los mecanismos de acomodación alostática (Ganzel et al., 2010), los estudios que vinculan el estrés con la salud mental ilustran que incluso los eventos menores pueden estar en la base de un trastorno emocional significativo (Ong y Bergeman, 2004), lo cual evidencia el importante papel de las diferencias individuales en todo este complejo proceso (Shields et al., 2017).

Tipos de estresores según su duración

Los estresores pueden estar presentes de manera puntual o mantenerse en el tiempo. En este sentido se habla de un estrés agudo y crónico, respectivamente. El estrés agudo se refiere a eventos, a veces impredecibles, con cursos de tiempo que van de segundos a una o varias horas y que en la mayoría de los casos desencadenan una respuesta rápida de naturaleza protectora y adaptativa (Sapolsky, 2018). Suele tratarse de acontecimientos específicos percibidos como un desafío emocional y/o fisiológico (Gaffey et al., 2016). El estrés crónico se refiere a cualquier situación con una permanencia variable que puede extenderse desde horas hasta varias décadas (Sapolsky, 2018). Un estresor crónico se refiere también a un evento que inicialmente ha tenido una corta duración, o que incluso ya no está presente (Miller et al., 2007), pero que por su relevancia permanece activo en el pensamiento, comprometiendo las capacidades cognitivas (memoria y

atención principalmente) y la salud mental. En este sentido diferentes estudios indican que incluso el entorno prenatal y neonatal (en el útero materno) prepara o configura al organismo para hacer frente a las condiciones ambientales futuras en la edad adulta lo cual condicionará, al menos en parte, la vulnerabilidad a las experiencias de estrés más adelante en la vida (Champagne et al., 2008; de Kloet et al., 2005; Kaiser y Sachser, 2005; Koolhaas et al., 2011; Lupien et al., 2009). La duración excesiva de un factor estresante puede modificar la respuesta de adaptación, alterando los procesos biológicos de acomodación y aumentando la carga alostática (Ganzel et al., 2010; Ganzel y Morris, 2011) o, lo que es lo mismo, potenciando los efectos acumulativos del estrés a largo plazo. En estrecha relación con la variable duración se encuentra la frecuencia con la que aparece el estresor, la cual es una medida relevante por sus efectos sobre la salud. Porque si una amenaza reaparece una y otra vez puede convertirse en una situación subcrónica o crónica y causar alteraciones a través de una excesiva o ineficiente acción de las hormonas del estrés (GCs y catecolaminas) (McEwen, 2007).

Estresores en función de la intensidad

Atendiendo a esta variable, resulta teóricamente adecuado diferenciar entre estrés traumático y no traumático. Un suceso estresante traumático puede provenir de la vivencia de cataclismos (Lazarus y Cohen, 1977) o de un acontecimiento negativo e intenso (real o imaginado), en gran medida impredecible y/o incontrolable, que tiene consecuencias dramáticas para la víctima y que al poner en peligro directa o indirectamente la integridad física o psicológica de una persona, disminuye la capacidad de afrontamiento (Echeburúa et al., 2005). Al generar emociones significativas, como sentimientos de terror e indefensión, puede tener un alcance mayor sobre la función del eje HHA y desencadenar efectos cualitativamente diferentes a los causados por los eventos estresantes crónicos no traumáticos (Koolhaas et al., 2011; Miller et al., 2007). Pero incluso un evento potencialmente grave puede afectar de diferente manera a los diferentes individuos. En este sentido, la relación entre el momento en el que aparece el estresor y la respuesta fisiológica de adaptación es crítica ya que puede determinar la magnitud del daño psicológico (Agorastos y Olf, 2020). La variabilidad individual se ha observado tanto en seres humanos como en animales de

experimentación ya que en ambos casos se ha constatado que un evento negativo o una amenaza significativa, que genera un estrés intenso, no siempre desencadena un trastorno de estrés postraumático (TEPT) (Cakmak et al., 2021), sino que solo en aproximadamente el 20-30% de los sujetos afectados se llega a desarrollar esta condición (Breslau, 2001; Cohen et al., 2004). Los sucesos vitales estresantes, se refieren a situaciones múltiples y puntuales que, no siendo traumáticas, pueden causar una respuesta intensa (como la muerte de una persona cercana) y pérdida de control en uno o a más individuos afectados. De menor intensidad, las contrariedades de la vida diaria se refieren a los incidentes del día a día, o a los estresores agudos, que suelen afectar a muchas y diferentes personas (Lazarus y Cohen, 1977). En niveles moderados pueden favorecer las estrategias de afrontamiento, pero un exceso de ellas puede conducir a un agotamiento y a un aumento de los niveles de estrés físico y psicológico (Lazarus y Folkman, 1984).

Variables Moduladoras de los Efectos de los Estresores

Como indican Koolhaas et al. (2011) el grado de control frente a un factor estresante o la capacidad de adaptación son variables significativas para modular los efectos de los estresores sobre las respuestas del estrés; también para entender las diferencias individuales a la hora de afrontar la adversidad.

Variables moduladoras relacionadas con el estímulo

La controlabilidad y la predictibilidad resultan de gran importancia para el estudio de la fisiología del estrés y para reconocer cuando una respuesta fisiológica es la adecuada para apoyar la conducta de afrontamiento y cuándo, por el contrario, es excesiva.

Por lo general, la imprevisibilidad se caracteriza por la ausencia de una respuesta anticipada lo cual genera una respuesta de activación en principio adaptativa. Se supone que la exposición repetida a un estímulo negativo aumenta la previsibilidad y con ella la capacidad o percepción de control. En tales circunstancias se espera que la magnitud de la activación neuroendocrina disminuya (Koolhaas et al., 2011). Pero cabe la posibilidad de que el mayor impacto fisiológico y conductual pueda tener lugar cuando una situación, originalmente predecible y bajo control, se

torna impredecible e incontrolable. La falta o pérdida de control progresiva puede reflejarse en una recuperación retardada de la respuesta neuroendocrina.

Variables moduladoras relacionadas con el individuo

Se considera que los rasgos de personalidad son estables a lo largo de la vida, pero se ha constatado que las puntuaciones obtenidas en test para medir estos rasgos pueden cambiar con el paso del tiempo, así como después de acontecimientos vitales extremadamente adversos (Löckenhoff et al., 2009). Existe un acuerdo en que la personalidad adulta puede definirse por un mínimo de cinco factores, conocidos como los cinco grandes: Neuroticismo, Extraversión, Apertura a la Experiencia, Afabilidad y Responsabilidad (Costa y McCrae, 1992). Todos ellos representan los diferentes estilos que definen a las personas y que marcan su tendencia a relacionarse con el entorno, su comportamiento y su forma de pensar y de sentir (Low et al., 2013). Se ha postulado que el Neuroticismo y la Extraversión pueden afectar a la salud y el bienestar pudiendo desempeñar, según el caso, una función perjudicial o protectora (Puig-Perez et al., 2016). Concretamente, el Neuroticismo se relaciona con la función del eje HHA y los distintos niveles en este rasgo podrían estar en la base de las diferencias individuales observadas en las respuestas emocionales que emiten las personas frente a los estresores psicosociales (Low et al., 2013; Puig-Perez et al., 2016). Cuando la intensidad es elevada, aumenta el riesgo de padecer trastornos psiquiátricos (Ormel et al., 2013), enfermedades autonómicas y neuroendocrinas (Ong y Bergeman, 2004), así como problemas cognitivos. Por el contrario, algunos estudios sobre envejecimiento han determinado que ciertas variables internas como el optimismo pueden ser protectoras de los efectos del estrés y que en la persona mayor esta variable se asocia con niveles más altos de salud percibida, vitalidad y capacidad mental (Ong y Bergeman, 2004).

El Estrés en el Envejecimiento

Cuando se habla del estrés en la tercera edad existen puntos de vista diferentes, aunque perfectamente compatibles. Por lo común, el estrés cotidiano suele asociarse más bien con las edades medias de la vida, donde el ámbito laboral y sociofamiliar tienen un papel significativo. Por

ello, en relación con la vejez, existe la creencia de que las personas mayores no están expuestas a desafíos o retos significativos y que, en el mejor de los casos, suele ser una época de ganancias donde se ostenta un mayor control emocional gracias a todas las habilidades y recursos adquiridos a lo largo del tiempo, los cuales contribuyen a compensar las pérdidas que tienen lugar en esta etapa (Ong y Bergeman, 2004). La idea contraria supone que la vejez es un momento crítico y de gran vulnerabilidad porque el grupo de personas mayores, comparado con otros grupos de edad, puede estar inmerso en mayor medida en procesos de pérdida y cambios psicosociales importantes. Sumado a lo irreversible de esas circunstancias, hay una mayor fragilidad biológica y, en consecuencia, los efectos del estrés pueden ser significativos, máxime si se toma en consideración que la persona por su edad puede contar con menos “defensas” físicas y psicológicas para adaptarse a los cambios (Sapolsky, 1992). Desde esta perspectiva, se entiende que las personas de edad puedan ser más proclives a padecer problemas de salud como consecuencia de los estresores psicosociales crónicos. Pero lo cierto es que a lo largo del ciclo vital tienen lugar sucesos estresantes cualitativamente diferentes que pueden desencadenar alegría, tensión, ansiedad u otros síntomas y emociones y no todos los agentes potencialmente estresantes son negativos, ni están presentes de manera generalizada. Tampoco afectan a todas las personas mayores por igual, siendo la respuesta de estrés diferencial (Fernández-Seara y Mielgo Robles, 2017). Se puede concluir argumentando que son los individuos que responden a los agentes estresantes agudos con respuestas fisiológicas y emocionales intensas, como preocupación excesiva, irritabilidad, ira y problemas para manejar la adversidad (Costa y McCrae, 1992; DeSoto y Salinas, 2015), los que presentan un mayor riesgo de desarrollar procesos patológicos a lo largo del tiempo (Ong y Bergeman, 2004).

La vejez como estresor

Aunque se trata de un proceso natural e inevitable, la vejez, en sí misma, puede ser percibida como un agente estresante. El malestar general asociado al cúmulo de experiencias vitales negativas y la percepción de problemas de salud son un tándem frecuente en el grupo de personas mayores. Cuando además se ve afectada la funcionalidad (Gaffey et al., 2016), la situación puede

convertirse en un estresor crónico con potencial para agravar las alteraciones físicas y psicológicas ya existentes (Sapolsky, 2018). Todo ello se ha asociado con una mayor carga alostática en las personas mayores, en comparación con las más jóvenes (Freire et al., 2020; Hellhammer et al., 2004). En este sentido, la carga alostática refleja el daño acumulado sobre las funciones del organismo que puede evolucionar gradualmente hasta convertirse en una enfermedad manifiesta que, por lo general, conlleva un cuadro caracterizado por vulnerabilidad al estrés, dolor y fatiga (Juster et al., 2010). El índice de carga alostática es un factor predictivo de morbilidad y mortalidad que representa el funcionamiento de los sistemas neuroendocrino, inmunitario, metabólico y cardiovascular (Juster et al., 2010). Aunque se ha relacionado con varios biomarcadores como por ejemplo el cortisol, en un trabajo (Kallen et al., 2021) con población mayor se ha destacado que los cambios en la interleuquina-6 (IL-6) (una citoquina implicada en procesos inflamatorios) y el índice de masa corporal (IMC) son los factores que más contribuyen a un proceso de alostasis alterada, lo que indicaría su valor potencial en el pronóstico de problemas de salud en este grupo de edad.

Se sugiere que la percepción que tiene la persona mayor sobre la vejez es determinante para el desarrollo de estrategias de afrontamiento centradas en la emoción, en particular para aquellas personas que muestran un alto estrés percibido asociado a los problemas de salud (Whitehead y Blaxton, 2020). En un estudio se ha evidenciado que los días en que la persona mayor manifiesta una peor salud percibida son también los días de mayor estrés percibido; asimismo, cuando experimentan una visión más negativa sobre la vejez muestran también niveles más altos de estrés percibido (Whitehead y Blaxton, 2020). Más aún, algunos autores han observado que, en personas mayores sanas, unos niveles elevados de estrés percibido se asocian positivamente con mayores niveles de cortisol y negativamente con la memoria (Peavy et al., 2007).

En suma, el estrés percibido asociado al envejecimiento será más o menos intenso dependiendo de ciertas variables internas y externas y afectará, por tanto, de manera diferencial a la persona mayor.

La exposición al estrés a lo largo de la vida

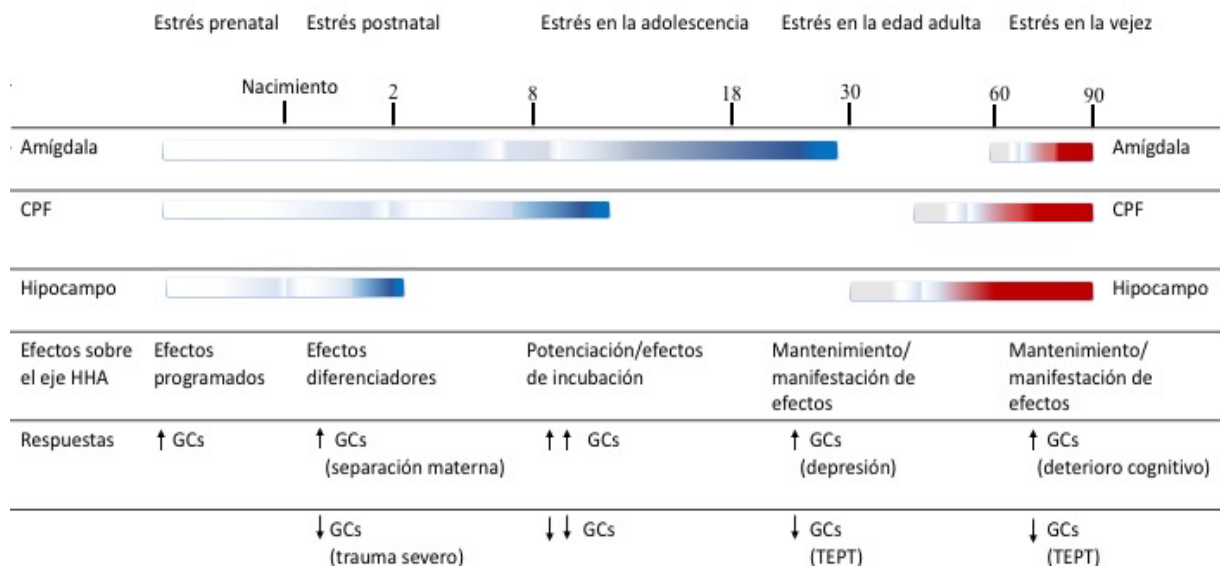
Finalmente, hay que destacar que no solo las experiencias de estrés en la vejez tienen repercusiones importantes sobre la salud de la persona mayor, sino que los eventos vividos en la primera infancia pueden condicionar el funcionamiento futuro del eje neuroendocrino del estrés y conducir al desarrollo posterior de circunstancias problemáticas (Lupien et al., 2009). Esta evidencia es importante, en particular, para los estudios dirigidos a las consecuencias del estrés a largo plazo que muestran cómo los efectos del estrés no actúan de manera aislada en cada momento del desarrollo sino que interactúan a lo largo de la vida (Lupien et al., 2009). En base a lo anterior es interesante señalar que existe un solapamiento entre las áreas neurocognitivas más afectadas por el estrés y aquellas que de manera general muestran una mayor atrofia por el proceso de envejecimiento normal, tanto en seres humanos (Ganzel et al., 2010; Gianaros et al., 2007) como en animales de experimentación (Cerqueira et al., 2005). Este hecho plantea la cuestión de si los cambios en el volumen cerebral y el déficit cognitivo observado en edades avanzadas es el resultado esperado por el paso del tiempo, si se debe a un aumento de carga alostática o a la interacción de ambos factores (Ganzel et al., 2010).

Según el *modelo del ciclo vital del estrés* desarrollado por Lupien et al. (2009) (Figura 3), los efectos de la exposición repetida al estrés (o de una única exposición a un estresor grave o traumático) dependerán de las áreas cerebrales que se estén desarrollando o declinando en el momento de la exposición.

Dado que la acumulación de agentes estresantes aumenta con la edad –pues una vida más larga hace más probable la exposición a situaciones traumáticas o amenazantes–, resulta lógico plantear que la mayor exposición a las hormonas del estrés puede contribuir a los cambios cerebrales y funcionales observados en el envejecimiento normal (Sapolsky, 2018).

Figura 3

Modelo del ciclo vital del estrés



Nota. Adaptado de “Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition” (p. 440), por S. Lupien et al., 2009, *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(6).

No obstante, y como se viene destacando en apartados precedentes, aunque la carga alostática se acumula a lo largo del ciclo vital, existen diferencias individuales en los patrones de respuesta fisiológica a las experiencias de vida (McEwen, 2012), así como también en la capacidad psicológica para soportar y afrontar las adversidades.

Para abordar las variables neuroendocrinas relacionadas con el envejecimiento, en el próximo capítulo se describe el funcionamiento de la respuesta fisiológica de estrés, considerando los posibles efectos que su alteración crónica puede tener sobre la cognición de las mujeres y hombres de edad avanzada.

Capítulo 2. El Cortisol como variable Neuroendocrina en el Envejecimiento

En el capítulo anterior se analizó el estrés desde su concepción como estímulo; se estudia ahora el componente biológico de la triada que define el estrés, es decir: la respuesta fisiológica y los cambios neuroendocrinos característicos. De manera general se enfatiza la idea de que, siendo un mecanismo adaptativo para la supervivencia, la respuesta de estrés puede sufrir alteraciones con el devenir del tiempo causando, a su vez, otras circunstancias problemáticas para la salud. Se sugiere que los cambios en el eje neuroendocrino del estrés observados en las personas mayores podrían estar en la base de algunas de las diferencias halladas en la cognición en este grupo de edad. Se destaca además otra variable relacionada, como es el sexo de los individuos, el cual puede conllevar un patrón determinado en la respuesta fisiológica y conductual frente a los estresores.

El Estrés como Respuesta Fisiológica: Principales Sistemas Implicados

El cerebro representa la “estación central” de la respuesta fisiológica, psicológica y conductual del estrés desde donde se controlan los tres grandes sistemas implicados en el mantenimiento de la homeostasis, como son: el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema endocrino y el sistema inmune (McEwen, 2017; Sapolsky, 2015). De este conjunto cabe subrayar el papel de dos mecanismos biológicos: la rama simpática del SNA y el eje neuroendocrino conformado por el complejo hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) (Charmandari et al., 2005). Su acción coordinada favorece la emisión de respuestas vegetativas por parte de otros sistemas (cardiovascular y digestivo, entre otros) y activa diferentes vías metabólicas dirigidas a cubrir las demandas energéticas del sistema motor (Koolhaas et al., 2011; Sapolsky et al., 2000) para, finalmente, emitir las conductas adaptativas de lucha o huida y/o neutralizar los efectos del agente estresante. A nivel neuroendocrino están implicados neurotransmisores centrales y periféricos, como la noradrenalina (por parte del SNS) y las hormonas liberadas desde las glándulas suprarrenales, como la adrenalina, en su parte medular, y los GCs, en su parte cortical (Krugers et al., 2012; Sapolsky, 2018).

Las áreas de control neural de la respuesta fisiológica del estrés están localizadas en el hipotálamo, ubicado en la zona más anterior e inferior del diencefalo, y en el *locus coeruleus* (LC), estructura del tronco cerebral que contiene la mayoría de las neuronas noradrenérgicas del cerebro. Pero es necesaria la participación de otras áreas para responder, no solo con celeridad, sino también con acierto a una situación de peligro. Para ello, hipocampo, amígdala y CPF intervienen formando una red de detección de amenazas ambientales que responden particularmente al estrés de tipo psicosocial, generalmente de menor intensidad o menor urgencia.

Hipotálamo: núcleo paraventricular

El hipotálamo es la principal área cerebral moduladora de la respuesta de estrés; esta estructura sintetiza la hormona liberadora de corticotropina o CRH (del inglés *corticotropin-releasing hormone*), la hormona arginina-vasopresina (AV) y la oxitocina. Asimismo, interviene en diferentes procesos, como son: el crecimiento, el metabolismo, la reproducción, la osmorregulación y los ritmos circadianos, funciones también implicadas en el ajuste y adaptación de las demandas fisiológicas a los cambios ambientales (Oster et al., 2017; Squire et al., 2012). Uno de sus núcleos, el núcleo paraventricular (NPV), es un centro de gran relevancia en la respuesta de estrés siendo la sede donde coinciden la información relativa al estresor –procedente de vías sensoriales y viscerales–, y la información que resulta de la evaluación cognitiva y/o el estado emocional. Dicho núcleo puede modular los procesos fisiológicos y metabólicos necesarios para hacer frente a una situación amenazante, y ello tiene lugar mediante la activación y coordinación de los dos sistemas anteriormente mencionados: el SNS y el eje HHA.

El hipotálamo contiene dos tipos de células secretoras: las neuronas parvocelulares, que segregan hormonas peptídicas, y las neuronas magnocelulares, secretoras de hormonas neurohipofisarias. En respuesta a un estresor, las neuronas parvocelulares del NPV segregan CRH en la eminencia media, que es una zona formada por un sistema de capilares llamado sistema circulatorio portal hipotálamo-hipofisario. A través de él, la CRH llega a su primer objetivo, la adenohipófisis o hipófisis anterior (Squire et al., 2012), estimulando allí la síntesis de corticotropina

(ACTH, del inglés *adrenocorticotropic hormone*) y la liberación de esta hormona (así como de β -endorfinas con función analgésica) a la circulación sanguínea (Tsigos y Chrousos, 2002). Las neuronas magnocelulares sintetizan la hormona AV que se libera al torrente sanguíneo desde la hipófisis posterior o neurohipófisis, ejerciendo efectos sinérgicos con la acción de la CRH (Squire et al., 2012). CRH y AVH activan la síntesis de proopiomelanocortina (POMC) en la hipófisis anterior, dando lugar a la secreción de ACTH a la circulación sanguínea (ter Horst et al., 2012). La integración neuroendocrina descrita produce una serie de modificaciones corporales a corto o medio plazo que tienen como objetivo restablecer el equilibrio y/o favorecer que el individuo pueda superar la adversidad (Oster et al., 2017). Las neuronas del NPV del hipotálamo son consideradas las principales responsables de iniciar la secreción hormonal implicada en la respuesta de estrés (Herman y Cullinan, 1997).

En condiciones basales o de normalidad, las hormonas hipotalámicas se liberan de manera pulsátil con una frecuencia de dos a tres episodios de secreción por hora (Tsigos y Chrousos, 2002). Este patrón rítmico se denomina también ultradiano (es decir, más corto que los ritmos diarios) o circoral (en intervalos de liberación, aproximadamente cada hora) y se sugiere que la liberación no continuada es necesaria para prevenir el agotamiento hormonal o la desensibilización de sus receptores en la glándula hipófisis (Squire et al., 2012), cuyas células responden al factor hipotalámico con un pulso de secreción de la ACTH. No obstante, hay variaciones diurnas incrementándose la amplitud de secreción por la mañana (en el caso de los seres humanos) o durante un episodio de estrés agudo (Oster et al., 2017).

Los estresores, según su naturaleza, provocan diversos patrones de actividad cerebral y fisiológica porque plantean diferentes demandas de adaptación. Así, cada situación será apoyada metabólicamente, y de manera proporcional, por los sistemas y hormonas responsables (Miller et al., 2007). Según el clásico modelo descrito por Herman y Cullinan (1997), es posible distinguir entre: a) *vías sistémicas*, donde actúan estímulos físicos que alteran el estado fisiológico y la homeostasis

(como el frío, el ayuno o la hipoxia) y, b) *vías procesales*, que responden a estresores de tipo psicosocial (como pueden ser el aislamiento social y la soledad).

De manera general, la información que sigue las vías sistémicas activa centros nerviosos localizados en la parte superior de la médula espinal y el tronco cerebral, como el LC o el núcleo del tracto solitario (NTS), los cuáles, en cuestión de segundos, producen la activación directa de las neuronas parvocelulares del NPV del hipotálamo. Por su parte, la información relativa a estímulos psicológicos es integrada en la corteza asociativa y, de manera general (aunque los estresores de una misma categoría no necesariamente actúan a través de los mismos circuitos cerebrales) transita de esta forma: en una fase inicial, la información sensorial inherente al estresor es filtrada por el tálamo. Seguidamente, y en función de lo anterior, se pondrán en marcha estructuras del sistema límbico. Estas áreas son los principales centros nerviosos encargados de llevar a cabo los procesos de evaluación cognitiva y emocional, siendo por tanto intermediarios entre el estresor y la respuesta del organismo. Los estímulos que activan las vías procesales son aquellos que no comprometen necesariamente la supervivencia del individuo, sino que se convierten en amenazantes por un proceso de evaluación o comparación de la situación actual con la experiencia previa. Si el evento estresante es novedoso o no coincide con ninguna representación cognitiva almacenada en la memoria, se produce un aumento de la excitación, del estado de alerta y el procesamiento cognitivo de la información (Herman y Cullinan, 1997).

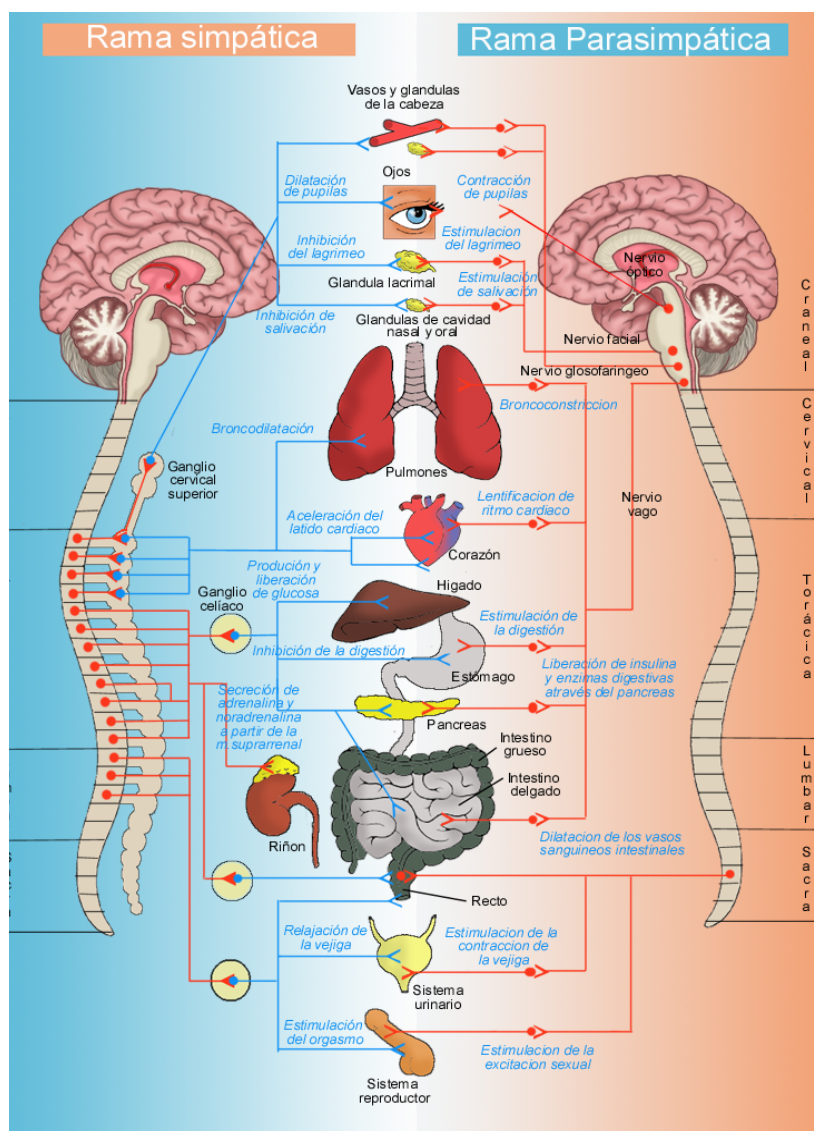
En conclusión, los efectos combinados de las hormonas del estrés y la participación de las áreas cerebrales descritas, las cuales actuarán diferencialmente en función del estresor, determinarán el patrón final de respuesta del organismo (de Kloet, 2008) que, asimismo, estará influido por la variabilidad individual propia de los seres humanos.

Sistema nervioso simpático

Otro de los sistemas implicados en la respuesta de estrés es el SNA que está constituido por dos ramas funcionalmente opuestas, pero coordinadas (Figura 4): el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP).

Figura 4

Sistema Nervioso Autónomo



Nota. Tomado de *Estrés, Memoria y Trastornos Asociados: Implicaciones en el Daño Cerebral y el Envejecimiento* (p. 42), por C. Sandi et al., 2001,

El riel neurológico marcado por el SNS es el primer relevo a partir del cual el cerebro desencadenará la rápida cascada de reacciones fisiológicas necesarias frente a un factor estresante y ello tendrá lugar fundamentalmente mediante la acción de catecolaminas como son la adrenalina y la noradrenalina (Sandi et al., 2001; Wolf et al., 2016). En concreto, el SNS interviene en la respuesta de estrés a través de dos vías que actúan en paralelo. Por un lado, mediante fibras nerviosas que

inervan la mayoría de los sistemas del organismo, los cuales reciben noradrenalina; por otro lado, mediante el sistema simpático-adrenal (SSA) que es una estructura de la que forma parte la médula de las glándulas suprarrenales, desde las cuales se libera adrenalina al torrente sanguíneo. En el primer caso, el proceso es el siguiente: cuando las neuronas preganglionares simpáticas de la médula espinal reciben del hipotálamo la información sobre el estresor, la transmiten hasta la cadena ganglionar simpática paravertebral, donde hacen sinapsis con las neuronas postganglionares, las cuales, al ser activadas, liberan noradrenalina en los distintos órganos que inervan activando, en consecuencia, los receptores adrenérgicos (Sandi et al., 2001). Ello conduce a la elevación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, la vasodilatación en los músculos esqueléticos y la constricción de los vasos sanguíneos de la piel y del intestino, entre otros cambios (Arlt et al., 2003; Pulpulos et al., 2018). En el segundo caso, esto es, en relación con el SSA, los efectos tienen lugar porque las neuronas preganglionares simpáticas activan de manera directa la médula de las glándulas suprarrenales, las cuales sintetizan adrenalina y noradrenalina (aunque en menor grado) que al ser liberadas a la circulación sanguínea darán lugar, finalmente, a las modificaciones fisiológicas necesarias para llevar a cabo las conductas de afrontamiento.

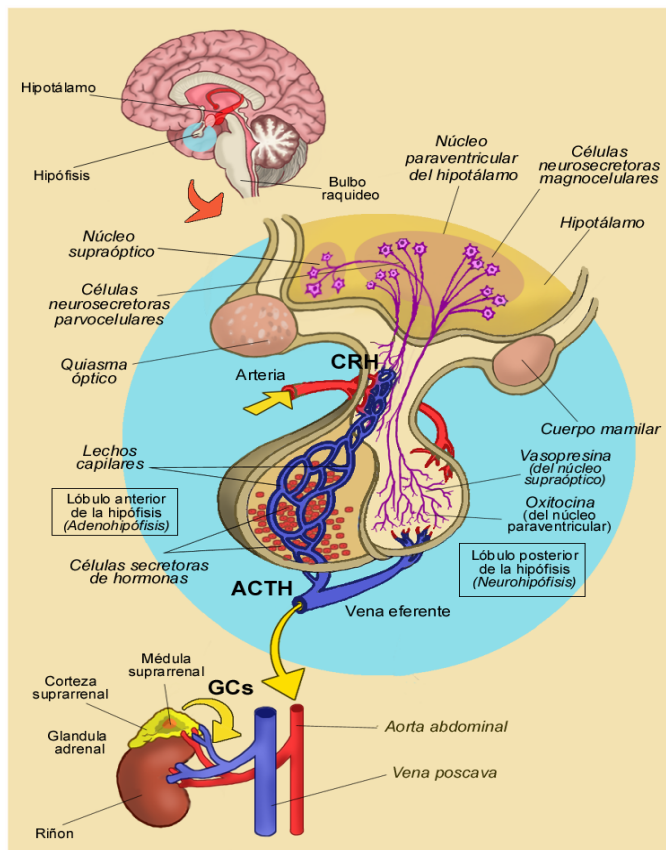
Así pues, ante un peligro o amenaza el SNS interviene de manera significativa proporcionando una rápida respuesta a través de la función cardiovascular, respiratoria, gastrointestinal, renal y endocrina (Tsigos y Chrousos, 2002). Pero cuando el factor estresante sobrepasa un determinado umbral y se necesita un mayor apoyo para sostener la situación, se disparará otro sistema de importancia crucial en la respuesta del estrés: el eje HHA (Gaffey et al., 2016).

Eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal

El sistema involucrado de manera crítica en la mediación neuroendocrina de la respuesta de estrés es el eje HHA (Squire et al., 2012). Este circuito (Figura 5) no solo está implicado en mantener la homeostasis de los sistemas fisiológicos, sino también en las respuestas de afrontamiento y su relación con las emociones.

Figura 5

Eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal



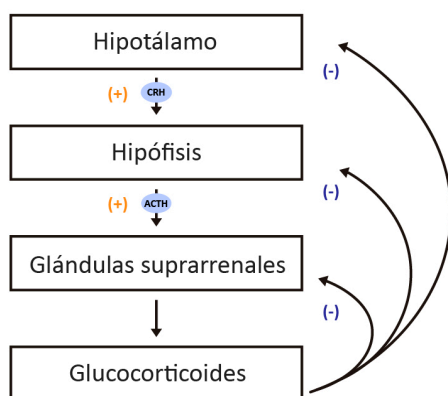
Nota. Tomado de *Estrés, Memoria y Trastornos Asociados: Implicaciones en el Daño Cerebral y el Envejecimiento* (p. 45), por C. Sandi et al., 2001, Ariel.

Como se describió en el apartado anterior, la ACTH responde de manera proporcional al factor hipotalámico. Una vez en el torrente sanguíneo, la hormona hipofisaria tiene como diana la corteza de las glándulas suprarrenales. Desde allí, estimula la síntesis y liberación de los GCs (Herman y Cullinan, 1997), hormonas esteroideas con efectos a nivel central y periférico. El cortisol es el principal glucocorticoide endógeno en seres humanos y la corticosterona en diversas especies animales, como la rata, el ratón y el pollo (Sandi, 2003). Aunque en los próximos apartados se ofrecerá una explicación más detallada sobre su *modus operandi* y sus posibles efectos, cabe destacar que en condiciones basales los niveles de GCs se mantienen dentro de unos límites óptimos o moderados gracias a un mecanismo regulador que permite neutralizar la acción de las neuronas

del NPV del hipotálamo. Durante el estrés agudo, la amplitud y sincronización de las hormonas se incrementa, resultando en un aumento de los episodios o pulsos de secreción (Tsigos y Chrousos, 2002). El incremento en los niveles de GCs en el torrente sanguíneo es la señal que va a desencadenar un efecto de retroalimentación negativa sobre la hipófisis y sobre el hipotálamo, inhibiendo la síntesis y liberación de ACTH y de CRH (Herman et al., 2012). En este sentido puede considerarse a los GCs como una hormona “antiestrés” que modula o reduce los procesos biológicos provocados por un factor estresante cuando el organismo ha encontrado una buena respuesta adaptativa (Duval et al., 2010). Por el contrario, y en aras de la adaptación, un descenso en los niveles circulantes dará lugar a un incremento en la síntesis y liberación de estas hormonas (Herman et al., 2012). Así como la activación de la respuesta de estrés es necesaria para afrontar una amenaza, lo es también disponer de un sistema de freno una vez que el estresor desaparece o reduce su potencial aversivo, pues el mantenimiento prolongado de unos altos niveles de GCs puede ser altamente dañino para la salud (Figura 6).

Figura 6

Retroalimentación negativa del eje HHA



Nota. Adaptado de “Glucocorticoid involvement in memory consolidation” (p. 884), por C. Sandi, 2003, *Revista de Neurología*, 37(9).

El grado de eficacia y la flexibilidad de este mecanismo está influido por la sensibilidad de las células del organismo a los GCs lo cual está determinado por el número de receptores presentes en el cerebro y por la capacidad de estos para ser accesibles y funcionales.

Respuesta neuroendocrina de estrés y sistema límbico

Una relación destacable es la que establece el eje HHA con determinadas estructuras del sistema límbico las cuales son importantes a la hora de integrar la respuesta neurohormonal, cognitiva y neuroquímica ante la emoción y el estrés (Russell et al., 2018). Junto a la señal que emiten los niveles de GCs, un aspecto relevante se refiere al hecho de que el hipocampo, la CPF y la amígdala, tienen un papel importante en la señal que controla la homeostasis del organismo (Gerritsen et al., 2011) y, por ende, en la modulación de la respuesta fisiológica del estrés.

El rol del hipocampo sobre el eje HHA es inhibitorio (Jacobson y Sapolsky, 1991). Este hecho está respaldado por estudios de lesión que indican que el daño en esta estructura potencia la secreción de GCs (pues hay un menor control inhibitorio) y aumenta la expresión de CRH y AVH en las neuronas parvocelulares del NPV del hipotálamo (Sandi et al., 2001). Por el contrario, se observa que la estimulación del hipocampo resulta en una disminución de la actividad del eje HHA, lo que explica que la lesión de esta estructura atenúa la capacidad de los GCs para inhibir la respuesta de estrés. Así pues, como el hipocampo participa en la regulación o control de la descarga hormonal durante una situación adversa, alteraciones aquí favorecen los niveles hormonales al alza lo que, en consecuencia, contribuye a agravar el daño potencial (Jacobson y Sapolsky, 1991).

La CPF –área relevante para coordinar las respuestas neuroendocrinas y comportamentales relacionadas con las amenazas y el estrés–, tiene una amplia conectividad anatómica y funcional con otras estructuras del sistema límbico favoreciendo la modulación de la actividad del eje HHA a los cambios del entorno. Al igual que el hipocampo, también el funcionamiento deficitario de la CPF puede dificultar el efecto inhibitorio que ejercen las hormonas sobre el eje HHA provocando, asimismo, su alteración.

La amígdala tiene un efecto excitador sobre la actividad del eje HHA; promueve y desencadena respuestas conductuales y cardiovasculares en respuesta al estrés (LeDoux, 1995; Roozendaal et al., 2009). Como estructura de conexión, el núcleo del lecho de la estría terminal, perteneciente al complejo amigdalino, une la amígdala y el hipocampo con regiones hipotalámicas y del tronco encefálico que son, a su vez, mediadoras de respuestas autonómicas, neuroendocrinas y comportamentales en respuesta a estímulos amenazantes (Cacioppo et al., 2014).

Estas tres áreas presentan una alta densidad de receptores adrenérgicos y de GCs que desempeñan papeles críticos en la codificación, el procesamiento y el almacenamiento de la información (de Kloet et al., 2005; Lupien et al., 2007; Roozendaal et al., 2006).

Principales Hormonas del Estrés: los Glucocorticoides

Los GCs son hormonas esteroideas sintetizadas a partir del colesterol y producidas por las glándulas suprarrenales, que son órganos de secreción endocrina situados en la parte superior de los riñones. Dichas glándulas constan de dos partes: la médula suprarrenal y la corteza suprarrenal. La parte medular produce adrenalina y noradrenalina, hormonas pertenecientes al grupo de las catecolaminas, y la corteza sintetiza dos clases de esteroides: corticoides y andrógenos (Juster et al., 2010). Los primeros se clasifican en GCs (como el cortisol), que actúan fundamentalmente sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, y mineralocorticoides (como la aldosterona), con una acción primordial sobre el balance hidroelectrolítico (Dejean y Richard, 2013). Una vez liberados en el torrente sanguíneo, o se unen a proteínas plasmáticas o continúan libres. Se debe destacar que son los esteroides libres los que pueden difundirse en el líquido extracelular y actuar a través de sus receptores en las células diana (Sandi et al., 2001). A diferencia de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), que desde la circulación presentan un acceso restringido al cerebro, los GCs, por su naturaleza lipofílica, atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica (BHE) pudiendo llegar con rapidez a amplias zonas del cerebro. Una vez allí, se unen a receptores nucleares para ejercer acciones sobre la fisiología y el comportamiento (de Quervain et al., 2017; Sandi, 2003).

Son muchos los procesos en los que están implicados los GCs; por ejemplo: ejercen un papel fundamental en la homeostasis de casi todos los sistemas corporales después de la exposición al estrés, tanto a nivel central como periférico; modulan importantes respuestas fisiológicas, como el transporte de iones (Finsterwald y Alberini, 2014); se encargan de movilizar las reservas de energía regulando el almacenamiento y consumo de glucosa y de mejorar el tono cardiovascular (Sapolsky et al., 2000), mediante elevaciones de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los cambios en el flujo sanguíneo. Además, los glucocorticoides están implicados en importantes procesos biológicos como la neurogénesis –un proceso necesario para sostener un nivel constante de densidad neuronal en el giro dentado del hipocampo–, la diferenciación celular, la arborización dendrítica y la función sináptica, así como en mecanismos de muerte celular programada o apoptosis (McEwen y Gianaros, 2011).

En investigación de investigación animal se ha observado que, en el giro dentado de la formación hipocampal el mantenimiento del número de células granulares y la capacidad de neurogénesis (Gould et al., 1998) dependen de la presencia de GCs, pues la adrenalectomía da lugar a la pérdida de estas neuronas y a una disminución de la funcionalidad (Squire et al., 2012). A nivel neurocognitivo, cumplen un papel importante en el aprendizaje, la memoria y las emociones (Finsterwald y Alberini, 2014; Lupien et al., 2018; Miller et al., 2007) y contribuyen a mantener un apropiado estado de vigilancia. Su acción tiene un gran alcance pudiendo interactuar con hormonas procedentes de otros ejes neuroendocrinos como las que intervienen en la función tiroidea, reproductiva, el crecimiento y sobre procesos fisiológicos implicados en la respuesta inmune (Oster et al., 2017; Squire et al., 2012).

Teniendo en cuenta su implicación en la gran mayoría de los sistemas del organismo, es plausible suponer que cuando hay una discrepancia importante con respecto a lo considerado normal, puede haber una desregulación de los sistemas biológicos implicados (Miller et al., 2007; Piazza et al., 2018).

Como se explicará más adelante, los GCs desempeñan un papel importante en el envejecimiento normal y patológico (Sapolsky, 1992).

Mecanismo de acción de los glucocorticoides

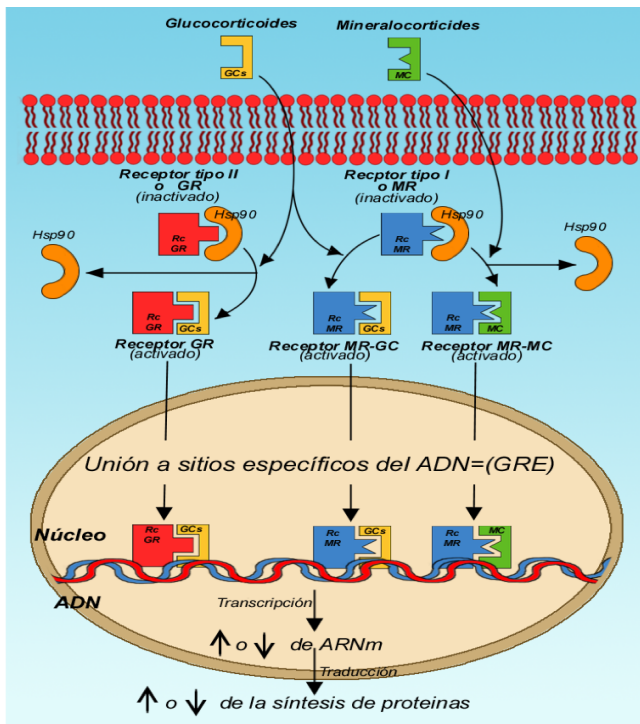
Hace varias décadas los investigadores Reul y de Kloet (1985) demostraron la existencia de dos tipos de receptores de esteroides suprarrenales en diferentes estructuras del cerebro: el receptor tipo 1 o de Mineralocorticoides (MR) y el receptor tipo 2 o de Glucocorticoides (GR) (Figura 7). Asimismo, los hallazgos iniciales del neuroendocrinólogo estadounidense Bruce McEwen permitieron determinar que en los mamíferos el área cerebral con mayor densidad de receptores de GCs es el hipocampo. Esta estructura está implicada de manera significativa en el aprendizaje y la memoria y actúa como el principal sistema de retroalimentación negativa del eje HHA (Gerritsen et al., 2011; Jacobson y Sapolsky, 1991; Lupien et al., 2018; Squire et al., 2012).

La evidencia científica ulterior sobre la localización de receptores de GCs ha ofrecido información notable de los importantes efectos de estas hormonas sobre otras estructuras. Es el caso de la CPF, donde hay una alta densidad de receptores GR (Lupien et al., 2007; McEwen, 2007), así como en otras áreas cerebrales tales como la amígdala que está implicada en procesos neuropsicológicos (de Kloet et al., 2005; LeDoux, 2012; Sandi, 2003) y puede actuar reduciendo los efectos inhibitorios que ejercen la CPF y el hipocampo sobre la actividad del eje HHA (Fries et al., 2009; Gaffey et al., 2016).

Los GCs pueden actuar de manera rápida y transitoria por una vía de acción no genómica que tiene lugar mediante su interacción con diferentes proteínas de la membrana celular (Sandi et al., 2001). Se ha descrito que estos efectos pueden preparar a la célula para los subsiguientes cambios genómicos, que son lentos y duraderos (Makara y Haller, 2001) y tienen lugar a través de la unión a sus receptores específicos. En tal caso, cuando la hormona se une a un receptor y lo activa, éste experimenta un cambio de conformación que induce la translocación del complejo hormona-receptor al núcleo, pudiendo modular la transcripción génica y afectar a las emociones y las funciones cognitivas (Sandi, 2003).

Figura 7

Mecanismo genómico de acción de los glucocorticoides



Nota. Tomado de *Estrés, Memoria y Trastornos Asociados: Implicaciones en el Daño Cerebral y el Envejecimiento* (p. 49), por C. Sandi et al., 2001, Ariel.

La activación equilibrada de los receptores MR y GR es fundamental para la excitabilidad neuronal, la respuesta de estrés y la adaptación del comportamiento a los cambios ambientales (ter Horst et al., 2012). Ambos tipos de receptores difieren en su afinidad para unir GCs, así como en su distribución cerebral, lo cual resultará también en diferentes funciones (Sandi, 2003).

A continuación, se describen algunos de los aspectos más importantes asociados a cada categoría de receptores:

Receptor tipo 1 o de Mineralocorticoides (MR). De gran afinidad, este receptor se encuentra mayoritariamente ocupado en condiciones de actividad basal del eje HHA (Adam et al., 2006), esto es, cuando los niveles hormonales de GCs son moderados o bajos, lo que en seres humanos suele coincidir con la tarde y la noche. Se expresan principalmente en el hipocampo, el giro parahipocampal y la corteza entorrinal e insular. Está implicado en el control del tono inhibitorio que

el hipocampo ejerce sobre el eje HHA (McEwen et al., 2015). A nivel funcional, se considera que es importante para la integración sensorial, el proceso de evaluación, el inicio o selección de la respuesta de adaptación (de Kloet et al., 2005; de Quervain et al., 2017; Sandi, 2003) y en procesos relacionados con estados de ansiedad y procesos de memoria (ter Horst et al., 2012).

Receptor tipo 2 o de Glucocorticoides (GR). Las fluctuaciones ultradianas de los GCs impulsan la activación y reactivación de los receptores GR por lo que, con una afinidad 10 veces menor que el anterior (Sandi, 2003), sus acciones parecen depender de los niveles hormonales circulantes, razón por la cual solo estarán ocupados si los niveles de GCs son elevados, lo que suele ocurrir en la mañana, justo antes de despertar, o en una situación de estrés (Reul y de Kloet, 1985). Así, cuando en respuesta a una amenaza o a un estrés agudo los niveles de hormona se elevan por encima de un determinado umbral, la activación consecuente de los receptores GR –además de los MR que ya lo están basalmente– produce una reducción de la actividad neuronal inhibitoria en el hipocampo (Sandi, 2003; de Souza-Talarico et al., 2020) dando lugar a la activación del eje HHA. Por lo general, los niveles hormonales tienden a normalizarse unas horas después del inicio de la respuesta fisiológica. Los receptores GR están presentes tanto en estructuras subcorticales como corticales, aunque se ha observado una distribución diferente en función de la especie. Por ejemplo, en roedores se encuentran predominantemente en el hipocampo, mientras que en el cerebro de los primates se expresan de manera significativa en la CPF (Diorio et al., 1993). También se observan en el NPV del hipotálamo y en otras zonas como la corteza olfatoria, el tálamo, los núcleos del rafé, el cerebelo y el tronco cerebral (Morimoto et al., 1996). Entre sus funciones asociadas destacan procesos adaptativos tales como la movilización de los recursos energéticos, la recuperación del organismo, contribuyendo a la retroalimentación negativa del eje HHA al terminar la respuesta al estrés y facilitando, al mismo tiempo, la recuperación y la adaptación del comportamiento (ter Horst et al., 2012). Intervienen en el proceso de almacenamiento o consolidación de la memoria en preparación para futuros eventos (ter Horst et al., 2012; de Kloet et al., 2005). En este sentido, la

finalidad sugerida es el reconocimiento y/o evitación, en el futuro, del agente amenazante que alteró el equilibrio (Dallman et al., 2003; de Quervain et al., 2017; Sandi, 2003).

Parámetros para la medición del cortisol

El cortisol es un biomarcador ampliamente utilizado en la investigación sobre el estrés en seres humanos ya que a través de su análisis es posible evaluar la actividad y estado del eje HHA. Para tal fin, se pueden utilizar diferentes métodos tales como la recogida de muestras de saliva, de sangre, orina o líquido cefalorraquídeo (LCR). Cada uno de los fluidos proporciona una ventana temporal ligeramente diferente acerca de la actividad del cortisol; por ejemplo, los niveles de hormonas en sangre (que contiene cortisol ligado y no ligado) y saliva reflejan su actividad en los últimos 10-60 minutos (Miller et al., 2007). Otra estrategia es el análisis de las concentraciones de cortisol en el cabello, que es una medida que refleja la exposición hormonal a largo plazo (Pulopulos et al., 2014). Así, se supone que el cortisol contenido en un segmento capilar de 1 cm refleja una secreción de cortisol integrada a lo largo del mes, correspondiente al periodo durante el cual creció el segmento capilar (Sugaya et al., 2020).

El uso de muestras de saliva, método utilizado en la investigación que forma parte de la presente tesis doctoral, es una práctica no invasiva que por lo general no requiere someter al individuo a estrictas condiciones de laboratorio ni a la inyección de agentes exógenos. Es una variable útil para la valoración del cortisol libre, así como un indicador de la actividad del eje HHA (Kirschbaum y Hellhammer, 1994; Stalder et al., 2016) pues permite determinar la elevación hormonal asociada a la respuesta del cortisol al despertar y el subsiguiente declive durante la tarde y la noche, ofreciendo la oportunidad de determinar predictores de variación del ciclo (Adam y Kumari, 2009). Para el estudio de los niveles de cortisol y el funcionamiento del eje HHA se puede recurrir al análisis de algunos de sus parámetros distintivos como, por ejemplo: la pendiente diurna del cortisol (DCS, del inglés *diurnal cortisol slope*) que representa la disminución hormonal a lo largo del día, desde el momento de despertar hasta la tarde y la noche; el cortisol total liberado a lo largo del día y la respuesta del cortisol al despertar (CAR, del inglés *cortisol awakening response*).

Pendiente diurna de cortisol. El funcionamiento del eje HHA presenta una actividad circadiana estrechamente relacionada con los ciclos de sueño-vigilia. La cantidad de hormona segregada está sometida a esta variación diurna y su liberación no es continua sino pulsátil, con una frecuencia de dos a tres episodios de secreción por hora (Tsigos y Chrousos, 2002). En seres humanos, los niveles más bajos se observan en las primeras horas de la noche (cortisol en la noche) y van aumentando en momentos cercanos a la vigilia presentando su pico máximo por la mañana (cortisol al despertar) (Chida y Steptoe, 2009; Gaffey et al., 2016; Pruessner et al., 1997), un aumento que se cree que prepara al organismo para las demandas o exigencias del día (Charles et al., 2020; Fries et al., 2009). Además, el incremento de cortisol en la madrugada activa la función adaptativa del sistema inmune (McEwen, 2019). Un patrón similar, pero opuesto, se observa en otras especies como la rata (un animal nocturno), donde los niveles de GCs aumentan al anochecer y disminuyen en la mañana (Squire et al., 2012). Así pues, la pendiente diurna de cortisol (DCS) representa el patrón de cambio normal en el nivel hormonal de la mañana a la noche (Adam y Kumari, 2009; Adam et al., 2017; McEwen, 2019). Hay que considerar, además, que tanto variaciones importantes de luz, como cambios significativos en los hábitos y el estrés, pueden alterar el ciclo de secreción descrito y ello tiene lugar porque el eje HHA responde de manera homeostática ante los diferentes cambios del entorno. Por tanto, los niveles declinan a lo largo del día para permitir las oleadas cuando se presenten necesidades adaptativas.

Numerosos artículos han descrito que los cambios observados en el índice DCS no siempre son el reflejo de una adaptación puntual al entorno, sino que de alguna manera están asociados a diferentes procesos patológicos (Adam et al., 2017; McEwen et al., 2015; Sephton et al., 2000). Así, diversas investigaciones han destacado que una curva aplanada podría ser un mediador entre el estrés psicosocial de larga duración y diversas alteraciones de salud (Adam et al., 2017) tales como la depresión (Doane et al., 2013), el síndrome de fatiga crónica y las enfermedades cardiovasculares, lo que se asocia con un mayor riesgo de mortalidad (Adam et al., 2017; Bower et al., 2005). En esta línea, en un meta-análisis llevado a cabo por Adam y sus colaboradores (2017), donde se analizaron

80 estudios de investigación, se concluyó que la pérdida de amplitud en la curva es un factor relacionado con procesos inmunitarios e inflamatorios. También, pendientes más aplanadas se han relacionado con un funcionamiento cognitivo más deficiente (Stawski et al., 2011). En definitiva, con una menor flexibilidad o resiliencia fisiológica (Charles et al., 2020).

Indicador del área bajo la curva. Este indicador (AUC, del inglés *area under the curve*) se usa para estimar los cambios hormonales y evaluar la secreción total durante un periodo de tiempo. Es una medida integrada de la respuesta hormonal y del nivel basal, que se calcula utilizando los datos de referencia de la mañana y de la tarde y los datos de los parámetros correspondientes a la elevación hormonal después del pico máximo (Sugaya et al., 2020). Desde aquí, se pueden obtener dos indicadores: el área bajo la curva con respecto a la base tras despertar (AUCg, del inglés *area under the curve with respect to ground*) y el área bajo la curva con respecto al incremento tras despertar (AUCi, del inglés *area under the curve with respect to increase*) variable que en la literatura científica se conoce como la respuesta del cortisol al despertar (CAR, del inglés *cortisol awakening response*) (Pruessner et al., 2003).

Respuesta del cortisol al despertar. Por la mañana, después de despertar, la mayoría de las personas presentan una subida adicional en los niveles de cortisol que suele alcanzar su pico máximo de concentración entre los 30-45 minutos (Chida y Steptoe, 2009). Este fenómeno descrito inicialmente por Jens Pruessner de la Universidad de McGill, se ha denominado respuesta del cortisol al despertar o CAR (Pruessner et al., 1997) (Figura 8) y su aumento reflejado en los niveles hormonales de cortisol en saliva puede oscilar entre el 50 y el 156% (Clow et al., 2009; Stalder et al., 2016). La CAR representa el ritmo dinámico del cortisol diurno (Fries et al., 2009) y se sugiere que refleja la capacidad suprarrenal para responder a las experiencias de estrés (Golden et al., 2011; Thomas et al., 2020) y que es independiente de los niveles hormonales reflejados por el índice DCS (Wilhelm et al., 2007). Suele venir acompañada de una activación de la memoria prospectiva favoreciendo así la orientación temporal y espacial. Este hecho podría indicar que la CAR es el resultado de la interacción entre la actividad del eje HHA, la activación de las distintas áreas

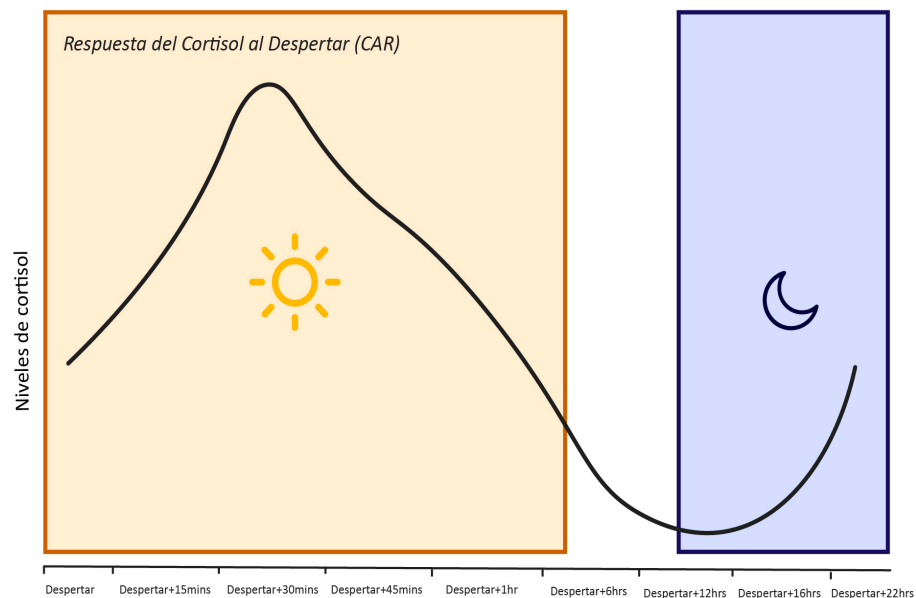
cerebrales, y los cambios en la sensibilidad suprarrenal que ocurren en momentos cercanos a la vigilia (Powell y Schlotz, 2012). Además, la CAR es sensible a la luz del día, por lo que el núcleo supraquiasmático (NSQ) puede desempeñar una función relevante en su mecanismo de acción (Fries et al., 2009). También otras áreas límbicas parecen ser estructuras reguladoras o implicadas. En apoyo a esta idea, autores como Pruessner y su equipo (2010) han descrito una relación positiva entre el volumen hipocampal y la magnitud de la respuesta (Fries et al., 2009), habiéndose observado, además, que la CAR suele abolirse en pacientes con problemas de memoria asociados a lesiones en el hipocampo y también en el lóbulo frontal (Chida y Steptoe, 2009). Dadas las características particulares asociadas a esta respuesta hormonal, su análisis puede ofrecer información adicional sobre la función o disfunción del eje HHA. Y, en efecto, es considerada una variable fisiológica vinculada con una amplia gama de parámetros asociados a trastornos psiquiátricos (Cakmak et al., 2021) y problemas de salud, lo que la convierte en un factor relevante para la investigación psiconeuroendocrinológica (Stalder et al., 2016).

Tanto la exposición al estrés agudo (Dienes et al., 2019) como al estrés crónico (Duan et al., 2013) se han relacionado con cambios o alteraciones en la CAR. En un meta-análisis desarrollado por Chida y Steptoe (2009) se concluyó que el estrés laboral y el estrés general de la vida cotidiana están asociados a un aumento de la CAR, mientras que la fatiga crónica, el síndrome de *burnout* o el trastorno de estrés postraumático (TEPT) se vinculan a una disminución. Como explicación a este último efecto, se sugiere que el mecanismo subyacente que regula la CAR queda exhausto o sin recursos, favoreciendo o reflejando el desarrollo de estas alteraciones y la aparición de otras como la fibromialgia, la artritis reumatoide y el asma, todas ellas asociadas con el estrés crónico (Chida y Steptoe, 2009; Heim et al., 2000; McEwen, 2007).

Asimismo, la CAR se ha relacionado de manera negativa con el rendimiento cognitivo en adultos mayores sanos (Evans et al., 2012; Hidalgo et al., 2016), en particular con la memoria declarativa dependiente del hipocampo (Hidalgo et al., 2016).

Figura 8

Respuesta del cortisol al despertar y pendiente diurna de cortisol



Nota. Adaptado de “The cortisol awakening response-Applications and implications for sleep medicine” (p. 216), por G. J. Elder et al., 2014, *Sleep Medicine Reviews*, 18(3).

Es interesante considerar el punto de vista de otros autores que defienden la idea de que una CAR elevada puede ser el reflejo de las demandas a las que la persona tiene que hacer frente en su vida cotidiana, pero que este hecho no sería consecuencia de un mayor estrés, al menos inicialmente, sino más bien de una necesidad adaptativa (Evans et al., 2012; Powell y Schlotz, 2012).

Estrés, Glucocorticoides y Función Neurocognitiva

A continuación, se describen los efectos de los GCs sobre las funciones cognitivas más vulnerables, tanto a los efectos del estrés, como al proceso de envejecimiento. Se destaca pues la memoria y las funciones ejecutivas, las cuales serán desarrolladas teóricamente con mayor precisión en el capítulo 3, centrado en las variables neuropsicológicas en el envejecimiento.

La adquisición y la consolidación de la información relevante o con un alto contenido emocional están moduladas por los GCs y su acción a través de los receptores GR y MR situados,

predominantemente, en el hipocampo, la CPF y la amígdala (Pulopulos et al., 2014; Roozendaal et al., 2009). La alta densidad de receptores esteroideos en estas áreas, implicadas en los procesos de aprendizaje, memoria y en la regulación emocional (LeDoux, 2012; Wolf et al., 2016), permite postular que su localización aquí es clave para poder afectar funciones cognitivas que, asimismo, son biológicamente necesarias para superar la adversidad (Dallman et al., 2003; Sandi, 2003). Esto es debido a que la supervivencia de las especies no sólo depende de la respuesta inmediata a un factor amenazante, sino también de la capacidad para memorizar e integrar la información sobre el estresor, a fin de responder eficazmente a situaciones similares en el futuro (Finsterwald y Alberini, 2014). Cada una de las estructuras cerebrales que se ve afectada de manera significativa por los GCs está implicada, a su vez, en la regulación de la secreción hormonal, bien directa o indirectamente (Herman y Cullinan, 1997).

La formación de nuevas memorias declarativas o explícitas y la capacidad de recordarlas depende en gran medida del hipocampo. El hipocampo, junto con la corteza parahipocampal, operan de manera coordinada para conectar la información representativa con el contexto, mientras que la CPF media en la unión entre el acontecimiento actual y las representaciones de conocimiento existentes en el cerebro (Opitz, 2010). La amígdala, por su parte, desempeña un papel en la codificación y recuperación de los recuerdos con carga emocional (Roozendaal et al., 2009; Squire y Zola-Morgan, 2015).

Estrés, glucocorticoides y memoria

En la década de los 70, los investigadores Timothy Bliss y Terje Lømo (1973) observaron que una estimulación de frecuencia moderadamente alta entre la vía perforante y las células granulares de la circunvolución dentada del hipocampo producía incrementos estables y duraderos en la respuesta postsináptica (Lømo, 2018). Este hallazgo, que se denominó potenciación sináptica a largo plazo (PLP), fue considerado como el mecanismo neurobiológico subyacente al aprendizaje y la memoria (Kandel, 2007).

La memoria a largo plazo se forma mediante un proceso en el que tiene lugar el evento de aprendizaje y que es conocido como codificación. Con el tiempo, y bajo ciertas circunstancias favorecedoras, el nuevo rastro de memoria, inicialmente lábil, puede llegar a fortalecerse y resistir al olvido (Squire, 2004). La consolidación de la memoria es el proceso durante el cual la información se almacena; requiere una fase inicial de expresión génica y síntesis de proteínas, lo que favorece la plasticidad sináptica y los cambios morfológicos a largo plazo (Finsterwald y Alberini, 2014; Kandel, 2001). La recuperación de la información permite recordar las huellas de memoria que ya están consolidadas y el acceso a la información (de Souza-Talarico et al., 2011).

El estrés modula el procesamiento de la información mediante la activación orquestada de las vías neuroendocrinas cuyos efectos dependerán del momento temporal en el que ocurren los eventos, del contexto en el que tienen lugar y de la presencia de determinadas hormonas en el cerebro (Finsterwald y Alberini, 2014; Joëls et al., 2011). Se asume que los sistemas fisiológicos del estrés pueden afectar la función mnésica y que los GCs y las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) pueden tener efectos tanto perjudiciales como beneficiosos sobre el procesamiento de la información (de Kloet et al., 1999; Diamond et al., 1992; ter Horst et al., 2012; Sandi y Pinelo-Nava, 2007; Schwabe et al., 2012; Wolf et al., 2016). Sus efectos facilitadores están marcados por la denominada “sincronía temporal” desde la cual se postula que, siempre y cuando coincidan en el tiempo la activación hipocampal y la liberación de GCs, la excitabilidad en esta estructura se verá reforzada. Las hormonas liberadas modulan la red sináptica a nivel hipocampal siendo los receptores MR importantes en la primera fase, coincidente con la codificación de la información (Finsterwald y Alberini, 2014).

Un amplio número de evidencias experimentales ha demostrado que la relación estrés-memoria presenta una curva en U invertida, concretamente en el procesamiento de la información espacial y la memoria declarativa o explícita (Sandi y Pinelo-Nava, 2007; Sapolsky, 2015). Así, unas condiciones óptimas de ocupación de los receptores GR –lo que tiene lugar en condiciones de estrés moderado o con niveles de GCs intermedios– podrían facilitar la tenacidad sináptica y el

almacenamiento de la información mientras que, por el contrario, niveles extremadamente bajos o muy elevados, dificultarían su funcionamiento (Finsterwald y Alberini, 2014; Lupien et al., 1998; Sandi y Rose, 1997; Sandi, 2003; Young et al., 1999) habiéndose observado una asociación entre el déficit en tareas de recuerdo libre y los bajos niveles hormonales inducidos por la administración de un inhibidor de la síntesis de cortisol (de Souza-Talarico et al., 2011). Hay que destacar que son los estímulos con carga emocional significativa los que se pueden recordar mejor, en comparación con los neutros los cuales, incluso, pueden verse afectados de manera negativa (Ness y Calabrese, 2016). La activación de la amígdala en sincronía con la ocupación de los receptores GR afecta a la función hipocampal (Kim y Diamond, 2002; Li et al., 2015). Si bien los GCs pueden activar directamente los receptores GR en el hipocampo y actuar sobre la memoria, la evidencia al respecto muestra que con relación al estrés es necesaria la interacción entre los GCs y la noradrenalina (Roosendaal et al., 2006; Schwabe et al., 2012; Shields et al., 2017). En conclusión, para que tengan lugar las acciones de los GCs sobre la función cognitiva es necesario un correcto funcionamiento del sistema β -adrenérgico en la amígdala (Sandi, 2003; Shields et al., 2017), ya que cuando se bloquea la actividad noradrenérgica, entonces no tienen lugar tales efectos de los GCs sobre la función mnésica (de Quervain et al., 2017; Shields et al., 2017).

En todo el proceso descrito hay que tener en cuenta el momento temporal en el que ocurren los fenómenos y en relación con este supuesto se han descrito los siguientes efectos:

- El estrés moderado inmediatamente antes o durante la codificación de la información puede mejorar la memoria, particularmente para los estímulos significativos, pero a medida que el lapso temporal aumenta, pueden perderse los efectos facilitadores (Shields et al., 2017).

- El aumento moderado en los niveles de cortisol durante la adquisición de la información, o dentro de la hora siguiente a la presentación del estímulo, facilitaría la consolidación de la información declarativa (Abercrombie et al., 2006; Finsterwald y Alberini, 2014; Wolf, 2009), mientras que la inhibición de la síntesis de GCs la dificultaría (Maheu et al., 2004).

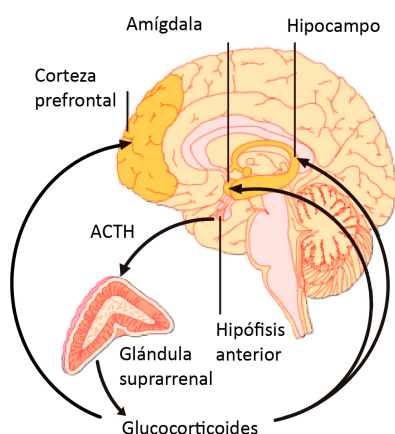
- La exposición a un estrés elevado o la administración de GCs sintéticos después del aprendizaje y la consolidación perjudica la recuperación de la información (Kuhlmann et al., 2005; Tollenaar et al., 2008, 2009; Wolf, 2009), pero puede favorecer otro tipo de memoria no dependiente del hipocampo, como es la memoria implícita o no declarativa, en concreto la basada en el condicionamiento pavloviano (Sandi y Pinelo-Nava, 2007).

En resumen, la respuesta fisiológica del estrés sobre la función mnésica es favorecedora cuando se produce durante el episodio de aprendizaje, pero la perjudica cuando se experimenta durante la recuperación (Ness y Calabrese, 2016; Tollenaar et al., 2008).

Se ha descrito un proceso de formación de la memoria que puede durar hasta 30 minutos después del inicio de un evento estresante, seguido de un proceso de almacenamiento, más lento, que puede durar horas. Durante el período inicial, las hormonas del estrés de acción rápida, como por ejemplo la noradrenalina y las acciones no genómicas de los GCs, afectan el procesamiento de la información en áreas relevantes como el hipocampo, la amígdala y la corteza CPF (Figura 9).

Figura 9

Estrés, glucocorticoides y memoria



Nota. Adaptado de "Stress hormones and AMPA receptor trafficking in synaptic plasticity and memory" (p. 676), por H. Krugers et al., 2010, *Nat Rev Neurosci*, 11.

De esta manera se puede favorecer la atención y la codificación de la información asociada al evento estresante, dificultando la recuperación de información no significativa (Cadle y Zoladz, 2015; Groeneweg et al., 2011; Shields et al., 2017). En el segundo período, los GCs comienzan a ejercer efectos genómicos lentos que facilitan la consolidación o almacenamiento de la información anteriormente codificada y dificultan la relacionada con nueva información, reduciendo así la posibilidad de olvido por interferencia proactiva (Shields et al., 2017).

Se debe destacar que lo anterior podría justificar el procedimiento utilizado en algunas pruebas neuropsicológicas de memoria declarativa, como el Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (Benedet y Alejandre, 1998), prueba utilizada en la presente investigación. Aunque se explicará con mayor detalle en su apartado correspondiente, en este test se utiliza una lista de aprendizaje, otra lista de interferencia y se exige un estricto control del tiempo para valorar en qué medida la información inicial ha sido transferida y almacenada en la memoria a largo plazo. Cabe destacar que el desempeño en este tipo de pruebas de memoria requiere también de la participación de un componente ejecutivo relacionado con la CPF.

Estrés, glucocorticoides y funciones ejecutivas

Las primeras investigaciones sobre los efectos del estrés en la función neurocognitiva sostenían que los GCs afectan de manera exclusiva a la memoria declarativa dependiente del hipocampo. Posteriormente, un estudio con primates demostró la presencia de receptores de GCs en la CPF (principalmente receptores tipo 2 o GR), lo que llevó a los científicos a formular la hipótesis de que un aumento de los niveles hormonales podría tener un papel relevante en las funciones cognitivas que dependen de los lóbulos frontales, como es el caso de las funciones ejecutivas (de Souza-Talarico et al., 2011).

Las funciones ejecutivas operan con contenidos de memoria y con información alojada en estructuras diencefálicas y en el lóbulo temporal medial (Tirapu-Ustárroz y Muñoz-Céspedes., 2005). Entre otros cometidos, se encargan del control, la regulación y la planificación eficiente de la conducta humana (Lezak et al., 2004). En particular, se ha establecido que el estrés puede afectar a

los procesos ejecutivos que intervienen en la codificación y recuperación de la información (Gagnon y Wagner, 2016; McCormick et al., 2007), la memoria de trabajo, procesos atencionales y de flexibilidad cognitiva y ello tiene lugar, presumiblemente, a través de la acción de la noradrenalina y el efecto de los GCs sobre el lóbulo frontal (Shields et al., 2017). La memoria de trabajo es una función necesaria para el correcto funcionamiento del individuo ya que permite mantener “en línea” una cantidad limitada de información durante un corto período de tiempo (McCormick et al., 2007; de Souza-Talarico et al., 2011) y manipularla de manera efectiva. Según se informa, el componente ejecutivo de la memoria de trabajo parece ser especialmente vulnerable a los efectos del estrés agudo (Pulopulos et al., 2015) y se sugiere incluso que las hormonas del estrés pueden afectar de manera selectiva al desempeño de tareas de memoria de trabajo, sin afectar necesariamente a la información declarativa dependiente del hipocampo (McCormick et al., 2007; de Souza-Talarico et al., 2011). En base a lo anterior, analizando la curva de aprendizaje en una tarea de recuerdo libre a través de diferentes ensayos Bemelmans y sus colaboradores (2003) hallaron una relación positiva entre el recuerdo de la información presentada inicialmente en un test de memoria (efecto de primacía, asociado con el hipocampo) y los niveles de cortisol, y una relación negativa entre la información ofrecida en último lugar (efecto de recencia, vinculado más bien a la memoria de trabajo y la CPF) y los niveles hormonales (Bemelmans et al., 2003; McCormick et al., 2007). Junto a los trabajos citados, otros estudios también han demostrado que el estrés agudo afecta de manera negativa a dicho proceso (Jiang y Raw, 2017; Oei et al., 2006) aunque existen datos que no apoyan esta respuesta (Duncko et al., 2009).

En resumen, se puede concluir que los efectos de las hormonas del estrés sobre la cognición pueden variar en función del momento temporal en el que inciden estas hormonas, y también en función de las diferentes estructuras implicadas, las cuales pueden verse diferencialmente afectadas. Todo ello podría sugerir que los GCs no actúan de manera uniforme sobre la cognición, induciendo efectos complejos e incluso opuestos en las estructuras cerebrales implicadas.

Respuesta Fisiológica de Estrés en la Vejez y su papel en la Cognición

La relación entre la desregulación del eje HHA y la función cognitiva alterada en edad tardía tiene como base teórica la hipótesis de la cascada de GCs, según la cual la exposición crónica o constante a las hormonas del estrés conduce a una regulación más deficiente del cortisol (Lupien et al., 1996; Sapolsky et al., 1986) que, a largo plazo, puede afectar a estructuras cerebrales y a sus funciones cognitivas asociadas (Gerritsen et al., 2011; Lee et al., 2008; Lupien et al., 1994; Scott et al., 2015; de Souza-Talarico et al., 2011). La pérdida progresiva de receptores GR en el cerebro añoso conduce a la reducción de la respuesta de retroalimentación negativa (Kudielka et al., 2004; Salvador et al., 2014) y favorece los niveles hormonales al alza. Como el nivel de receptores de GCs se ve disminuido, se acumula mayor cantidad de hormonas en el SNC, lo cual puede resultar perjudicial para el cerebro. Pero también se ha descrito que en algunas poblaciones de ancianos los mecanismos que inhiben la actividad del eje HHA, una vez que este se ha disparado, dejan de funcionar correctamente (Sandi et al., 2001). En tales casos falla el mecanismo de freno que permite amortiguar los efectos fisiológicos para adaptarse a los cambios. En base a lo anterior, algunos autores han descrito que, posiblemente, la vejez no afecte de manera determinante al funcionamiento basal del eje HHA, pero sí a la reactividad de este frente a los desafíos y a su capacidad de recuperación (de Souza-Talarico et al., 2011).

Existe evidencia notable que indica que el envejecimiento está relacionado con un aumento de los niveles de cortisol (Sapolsky, 1992) que puede verse reflejado por una DCS aplanada (Van Cauter et al., 1996) y una CAR más pronunciada (Nater et al., 2013). Los resultados de un trabajo de Ice y su grupo (2004) indicaron que el 50% de los sujetos de una muestra de personas mayores presentaba un patrón de secreción normal, el 48% un patrón inconsistente, y tan solo el 2% una curva aplanada, variable que se ha relacionado con un posible perfil de envejecimiento patológico (Fiocco et al., 2006; Ice et al., 2004). En un estudio preliminar donde se realizaron análisis *post mortem*, Swaab y su equipo (1994) observaron que los niveles de cortisol en el LCR de una muestra de personas diagnosticadas con enfermedad de Alzheimer (EA) era un 83% superior a la del grupo de

control. Estos resultados son coherentes con los de otra investigación donde se evidenció que tanto las personas con EA como con enfermedad de Parkinson presentaban una hipercortisolemia mantenida, en comparación con un grupo cognitivamente sano y de edad similar (Hartmann et al., 1997). Estudios longitudinales de referencia realizados en la década de los noventa (Lupien et al., 1996) concluyeron que la trayectoria de los niveles basales de cortisol durante la vejez puede presentar diferentes perfiles. En particular se destacaron tres subgrupos: uno de ellos formado por personas mayores con un aumento anual progresivo o creciente; otro con niveles crecientes, pero moderados; y un tercer grupo con una disminución anual también moderada. La edad de los sujetos no estaba relacionada ni con los niveles de cortisol ni con el patrón de cambio de la secreción de cortisol a lo largo de los años de seguimiento; asimismo, los subgrupos con perfiles de cortisol más extremos diferían de manera significativa en sus capacidades cognitivas (Lupien et al., 1996).

De lo anterior se puede concluir que, en efecto, el funcionamiento del eje HHA muestra una gran variabilidad entre las personas de edad avanzada y que los niveles más altos de GCs pueden no ser una característica propia del envejecimiento normal, sino más bien un marcador de deterioro cognitivo y de envejecimiento patológico (Adam et al., 2006; Fiocco et al., 2006; Hackett et al., 2014; Harris et al., 2017; Hartmann et al., 1997; Ice et al., 2004; Lupien et al., 1996; de Souza-Talarico et al., 2011).

Cortisol y función cognitiva en el envejecimiento

Aunque no se pueda determinar con exactitud el perfil típico de funcionamiento del eje HHA en la vejez, lo cierto es que algunas estructuras cerebrales, como el hipocampo y la CPF, se ven afectadas de manera casi inevitable por el proceso de envejecimiento normal (Ouanes et al., 2017); este hecho puede alterar, en consecuencia, la respuesta fisiológica del estrés en la que dichas estructuras intervienen. En este sentido se ha descrito una relación entre el grado de atrofia observado en personas mayores y los niveles basales de cortisol (Lupien et al., 1998). La duración e intensidad de la exposición a los niveles de GCs alterados son factores que juegan un papel relevante, tanto de la magnitud del daño neurológico, como en la severidad del deterioro cognitivo

(Sandi et al., 2001). Se sugiere que esta relación podría predecir el deterioro de la memoria en un período de 5 años (McEwen et al., 2016). En estudios con adultos mayores cognitivamente sanos se ha observado que los niveles más altos de cortisol se asocian con un rendimiento cognitivo global más deficiente (Lupien et al., 2007) y con mayores dificultades de memoria episódica (Echouffo-Tcheugui et al., 2018; Geerlings et al., 2015; Segerstrom et al., 2016). Con respecto a las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo, algunos estudios han informado de un efecto negativo asociado al cortisol (Beluche et al., 2010; Geerlings et al., 2015; Lee et al., 2008; Ouanes y Popp, 2019) mientras otros no han encontrado esta respuesta (Echouffo-Tcheugui et al., 2018).

Considerando los índices del cortisol salival, algunos estudios han relacionado un índice DCS más aplanado con un funcionamiento cognitivo más deficiente (Stawski et al., 2011), aunque este hecho ha sido objeto de controversia (Hidalgo et al., 2016). Los altos niveles de cortisol en la mañana se han relacionado con un peor desempeño en pruebas de memoria declarativa, de velocidad de procesamiento (Almela et al., 2012; MacLulich et al., 2005), así como con un estado cognitivo global más bajo y con una puntuación más deficiente en pruebas que valoran otros dominios cognitivos (Venero et al., 2013). Lo anterior en su conjunto indicaría que la alteración en el funcionamiento del eje HHA en la vejez podría aumentar el riesgo de padecer un deterioro cognitivo y la EA (Ouanes y Popp, 2019).

Pulopulos et al. (2015) examinaron las concentraciones de cortisol en el cabello (medida que refleja la exposición hormonal a largo plazo) junto con los niveles de cortisol en saliva (en varios momentos del día), y su relación con diferentes medidas de la función cognitiva. Se observó que una mayor producción diurna de cortisol correlacionaba con un peor rendimiento cognitivo, concluyendo que los individuos con alteración hormonal persistente (determinados por la concentración de cortisol en el cabello) podrían ser más sensibles o vulnerables a los efectos negativos del cortisol salival sobre la cognición (Pulopulos et al., 2015).

En un trabajo publicado por Hidalgo et al. (2016) la CAR se asoció de manera negativa y significativa con la memoria explícita de contenido verbal y también con la memoria visual, aunque de manera más discreta, no hallándose resultados relevantes con la memoria de trabajo, lo que hace suponer que la CAR es un índice de cortisol importante para explicar el vínculo entre el funcionamiento del eje HHA y la memoria declarativa (dependiente del hipocampo) en la vejez.

En un estudio con una muestra de 796 sujetos mayores sanos, Ouanes et al. (2017) obtuvieron muestras de cortisol salival y medidas en diferentes test neuropsicológicos. Los resultados objetivaron que los niveles elevados de cortisol se asociaban con un peor rendimiento cognitivo, en particular con un peor funcionamiento de la memoria, y que este efecto era independiente de los acontecimientos vitales estresantes relatados por el sujeto.

Considerando los diferentes hallazgos en este campo de estudio, y la controversia al respecto, se puede concluir que los niveles de cortisol podrían jugar un papel significativo en la función cognitiva de las personas mayores, si bien la relación es compleja y es necesario profundizar en su estudio. Los niveles hormonales basales más altos pueden no ser una característica común o frecuente entre los sujetos sanos, sino más bien un marcador de deterioro cognitivo y envejecimiento patológico (Hartmann et al., 1997; Lee et al., 2007). Sumado a lo anterior, se sugiere que el sexo de los individuos puede afectar a los biomarcadores de estrés de manera diferencial (Pulopulos et al., 2018); por tanto, resulta necesario considerar esta variable biológica, por su capacidad para modular diferencialmente la respuesta de estrés y porque se ha vinculado a diferencias en la función cognitiva entre mujeres y hombres.

Dimorfismo Sexual en la Respuesta de Estrés

Es sabido que los hombres y las mujeres difieren en el modo en que responden a los sucesos vitales estresantes (Bangasser et al., 2018; Kudielka y Kirschbaum, 2005; McEwen et al., 2016) y que los patrones de activación neuronal para las mismas tareas pueden ser diferentes, incluso cuando el rendimiento es similar (Derntl et al., 2010; Wang et al., 2007). Así pues, la idea del dimorfismo sexual en la respuesta fisiológica y conductual del estrés vendría justificada, al menos parcialmente, por las

sutiles diferencias detectadas en la arquitectura del cerebro (McEwen et al., 2016). Este hecho queda también de manifiesto en estudios preclínicos que revelan diferencias celulares y moleculares entre los sexos (Bangasser et al., 2018) y en investigaciones con técnicas electrofisiológicas y de neuroimagen donde se han identificado discrepancias en los circuitos que incluyen las estructuras corticales y subcorticales activadas por los estresores psicosociales (Filkowski et al., 2017). Concretamente, se ha observado que un importante centro de excitación cerebral, como es el *locus coeruleus* (LC), contiene más neuronas en las hembras que en los machos de diferentes especies, incluidos los seres humanos (Pinos et al., 2001) y parece activarse más en ellas durante tareas de evocación de emociones (ter Horst et al., 2012). Se sugiere que, a nivel electrofisiológico, las mujeres están más sintonizadas con los estímulos negativos o significativos y responden a ellos más rápidamente y con mayor intensidad (Bangasser et al., 2018). Diversas investigaciones con animales de experimentación han informado que, en comparación con los machos, las ratas hembra segregan cantidades más elevadas de corticosterona en estado de reposo y que los niveles hormonales se elevan más y permanecen elevados durante períodos más largos en respuesta a los estresores, tanto agudos como crónicos (Armario et al., 1995; Stroud et al., 2002). En seres humanos algunos estudios han observado un patrón similar, esto es, que las mujeres, comparado con los hombres, segregan mayores niveles de cortisol frente a los desafíos y que, además, los efectos del estrés en la vejez recaen de manera más significativa sobre ellas (Otte et al., 2005). No obstante, otros estudios han encontrado el patrón contrario, esto es, mayores niveles de cortisol salival durante un estrés agudo en hombres, tanto en adultos jóvenes como de edad avanzada (Kirschbaum et al., 1992; Kudielka et al., 2004). En un estudio con imágenes de resonancia magnética funcional Wang et al., (2007) observaron que el estrés psicológico en los hombres se asociaba con un aumento del flujo sanguíneo en la CPF derecha y una reducción en la corteza orbitofrontal izquierda, una respuesta que persistió más allá del período de la tarea de estrés. Por el contrario, el estrés en las mujeres activó principalmente el sistema límbico, incluyendo el núcleo estriado ventral, el putamen, la ínsula y la corteza cingulada. La actividad prefrontal asimétrica en los hombres se asoció con los niveles de

cortisol salival, mientras que la activación límbica en el sexo femenino mostró un menor grado de correlación con dicha hormona (Wang et al., 2007). En su conjunto los datos que defienden una mayor reactividad fisiológica en el sexo femenino podrían explicar las mayores tasas de trastornos que, como la ansiedad o la depresión, son más prevalentes en las mujeres. Pero, como se ha indicado anteriormente, también se ha descrito el patrón opuesto, es decir, que los hombres (y especialmente los de más edad) muestran una mayor reactividad en respuesta al estrés (Almela et al., 2010; Kudielka et al., 2004; Pulpulos et al., 2018).

Como posible explicación a las divergencias entre los estudios que abordan el papel del sexo en la respuesta hormonal del estrés se ha propuesto el papel de la transcortina o globulina de unión a corticosteroides (CBG, del inglés *corticosteroid-binding globulin*) (Kudielka y Kirschbaum, 2005) cuyos niveles circulantes están regulados positivamente por los estrógenos (Young y Altemus, 2004). Como las concentraciones de cortisol medidas en saliva reflejan sólo el cortisol libre, que no está ligado a la transcortina ni a albúmina (aproximadamente el 5-10% del total de cortisol segregado), las diferencias observadas podrían deberse a las mayores concentraciones de transcortina en las mujeres, lo que justificaría que en ellas los niveles de cortisol libre sean similares o incluso inferiores (ter Horst et al., 2012; Kajantie y Phillips, 2006; Pulpulos et al., 2018).

¿Afecta el estrés por igual a la función cognitiva de mujeres y hombres?

El cerebro presenta una considerable capacidad de recuperación frente al estrés, y las hormonas femeninas parecen desempeñar un papel en este mecanismo regulador. Según McEwen (2002), la resiliencia es una suerte de alostasis exitosa en la que se minimiza el desgaste del organismo, siendo los estrógenos uno de los agentes que actúan contra la carga alostática asociada al envejecimiento. Se han descrito diferencias basadas en el sexo con relación a los efectos del cortisol sobre diferentes procesos cognitivos (Andreano y Cahill, 2009; Wolf, 2003) y un grado considerable de plasticidad estructural y remodelación en el cerebro adulto, como consecuencia del estrés, que difiere entre los sexos (McEwen, 2002). Algunos datos indican que, en general, el estrés altera la cognición más en el sexo masculino (Bangasser et al., 2018), lo cual puede ser un factor de

riesgo y explicar las mayores tasas de trastornos psiquiátricos asociados al estrés en los que coexisten algunos síntomas cognitivos –como es el caso de la esquizofrenia–, y donde los hombres padecen más síntomas cognitivos de diferente índole, comparado con las mujeres. No obstante, investigaciones donde se han evaluado las diferencias entre sexos después de la exposición a un estresor agudo sostienen que, en el caso de los hombres, puede verse favorecida en mayor medida la codificación o consolidación de la información declarativa, la memoria de trabajo y el reconocimiento (Andreano y Cahill, 2009; Schoofs et al., 2013). Pero también se ha observado que el estrés, antes de la recuperación de la información, puede perjudicar más la memoria en los hombres (Kuhlmann et al., 2005). Con respecto al estrés crónico, diversos estudios con animales de laboratorio han descrito que los machos muestran un deterioro de la memoria dependiente del hipocampo más pronunciado que las hembras (McEwen et al., 2016; Wei et al., 2014).

Lo anterior, en su conjunto, permite postular que el estrés y sus hormonas podría tener un mayor impacto, tanto negativo como positivo, sobre la cognición de los hombres. Pero no se debe soslayar la controversia al respecto. Por ejemplo, en un estudio (Almela et al., 2010) con hombres y mujeres de mediana edad se observó que sólo en el grupo de las mujeres había una relación significativa y negativa entre los niveles de cortisol y la memoria.

En resumen, los hombres y las mujeres parecen depender de diferentes mecanismos para modular el impacto del estrés sobre la cognición; por tanto, las posibles consecuencias pueden ser distintas según el sexo de los sujetos (ter Horst et al., 2012). Aunque en ambos casos pueda verse afectada la función cognitiva, la variable mediadora puede diferir. Por tanto, resulta necesario investigar los efectos diferenciales del estrés sobre el funcionamiento cognitivo de mujeres y hombres, ya que las intervenciones para prevenir y mitigar tales efectos pueden ser también diferentes.

Capítulo 3. Función Cognitiva en el Envejecimiento

En las últimas décadas, gran parte de la investigación científica ha centrado su interés en el estudio de los procesos neurodegenerativos asociados al envejecimiento y ello ha venido motivado, en gran parte, por el aumento en la prevalencia de pacientes con la EA. Tales esfuerzos abarcan desde lo molecular y microscópico, enfocándose en los cambios neurobiológicos característicos, hasta lo psicosocial, indagando en los posibles factores de riesgo y protección asociados al envejecimiento patológico. Todo ello ha favorecido el desarrollo de estrategias terapéuticas en los diferentes niveles de intervención. Pero la dificultad de esta empresa reside en que por el momento no se dispone de una descripción completa, o satisfactoria, que permita captar con exactitud lo esencial del envejecimiento cognitivo normal y que pueda servir de referencia a la investigación sobre deterioro cognitivo en la vejez. Así pues, el primer reto para lograr resultados clarificadores pasa por conocer, con el mínimo margen de error, los cambios inherentes al envejecimiento normal y a partir de ahí poder establecer líneas divisorias frente a los cambios patológicos.

Neuropsicología del Envejecimiento

Considerando que el individuo es mucho más que la suma de sus partes, la neuropsicología ofrece una adecuada base teórica que permite el estudio del ser humano de manera holística. Esta disciplina se nutre del riguroso conocimiento psicológico y a la vez contribuye a alimentar la comprensión sobre la cognición, la emoción y la conducta, buscando conocer las relaciones entre estos factores y sus circuitos cerebrales subyacentes, pero poniendo el acento en la interrelación permanente entre el cerebro y el ambiente (Ruiz-Sánchez de León y Pedrero-Pérez, 2019). En particular, la neuropsicología del envejecimiento se ha posicionado en primera línea como guía fundamental para la evaluación e investigación de los cambios cognitivos y psicológicos asociados a la edad y, por lo tanto, para su intervención eficaz.

Cuando se trata de describir el funcionamiento cognitivo en la vejez es preciso considerar que no todas las personas experimentan los mismos cambios, ni tampoco los cambios suceden al

mismo ritmo. Y desde esta idea, la pregunta obligada plantea: *qué variables son las responsables de que una persona muestre un deterioro relevante mientras que otra, con la misma edad, mantenga sus capacidades preservadas*. Para ofrecer una respuesta es preciso atender a la idea ampliamente reconocida de que el grupo de personas mayores, comparado con los demás grupos poblacionales, se caracteriza por su enorme heterogeneidad, la cual viene marcada por los cambios biológicos compartidos o previsibles según la fase evolutiva, pero también por lo acumulado a nivel individual a lo largo de la vida. Porque el envejecimiento no es solo un proceso biológico cronometrado por la edad, sino también un cambio psicosocial marcado por la historia. Por el momento, no son muchos los resultados que permiten concluir con precisión si la variabilidad se debe a factores diferenciales que actúan selectivamente durante la vejez o, si por el contrario, se deben a diferencias previas, pero acrecentadas por el impacto acumulativo de la exposición a distintos factores (Cabeza et al., 2018). Así pues, para poder dar respuesta a interrogantes como el planteado, algunos estudios en el ámbito del envejecimiento han destacado la acción combinada de distintas variables relativas a lo biológico, lo psicológico y lo social (Brunner, 2005); algunas de ellas son consideradas factores de riesgo –modificables o no modificables–, o factores de protección, respectivamente, frente al deterioro cognitivo y la demencia. Se sugiere que el grado de equilibrio entre los factores positivos y negativos puede afectar al cerebro a lo largo de las diferentes fases evolutivas para determinar el rendimiento cognitivo en la vejez (Lupien et al., 2009).

A través de los datos recogidos en el *Dynamics of Health, Aging and Body Composition Study - Health ABC*, Yaffe y sus colaboradores (2009) destacaron como variables psicosociales predictoras de un adecuado mantenimiento cognitivo: a) el alto nivel educativo; b) vivir en compañía; c) el apoyo social y; d) la implicación en actividades sociales que, como el voluntariado, contribuyen al desarrollo personal del individuo (Yaffe et al., 2009). En particular, hay evidencia significativa que demuestra que un alto nivel de estudios y de actividad intelectual son potentes factores de protección frente al deterioro cognitivo (Baumgart et al., 2015) mientras que, por el contrario, el bajo nivel educativo sería uno de los factores de riesgo asociados a la demencia en la vejez (Xu et al.,

2015). La educación, la actividad física, social y cognitiva contribuyen a la formación de una reserva cognitiva (Stern, 2003) que podrá favorecer un uso más eficaz de las algunas redes cerebrales, así como la activación de otras redes alternativas, para mantener el funcionamiento cognitivo durante más tiempo en caso de patología cerebral (Díaz-Orueta et al., 2010; Driscoll et al., 2009). Es de suponer que los efectos beneficiosos de todos los factores protectores reconocidos se acumulen desde edades tempranas, en mayor medida durante la infancia y la juventud, pero también a una edad más avanzada, lo que posiblemente apoya la importancia del compromiso intelectual a lo largo de toda la vida (Cabeza et al., 2018).

Cambios Cognitivos en el Envejecimiento Normal

El proceso de envejecimiento comienza con el nacimiento y evoluciona a lo largo de la vida; está asociado a una serie de cambios progresivos en el sistema nervioso central y en los demás sistemas que conforman el organismo. En este contexto, hablar de normalidad implica asumir la existencia de un continuo, o un extremo, tal vez diametralmente opuesto, que sitúa al individuo en el lado de lo patológico. También se refiere a lo que ocurre más frecuentemente teniendo en cuenta la edad y el nivel de estudios. Se habla de cambios normales porque no suelen ser significativos y no comprometen la funcionalidad. Representan un cierto declive con respecto al estado anterior, pero no alcanzan el estatus de deterioro o enfermedad (Petersen, 2011). Por tanto, en la vejez se puede continuar el proyecto de vida con un buen estado de salud y con una buena capacidad de adaptación al entorno.

El ingente estudio de la función cognitiva en el envejecimiento ha puesto de manifiesto que los cambios reconocidos como normales suelen coincidir, en su forma de expresión, con las primeras manifestaciones de algunas condiciones patológicas. Ejemplo de ello son las alteraciones relacionadas con la memoria, las cuales suelen hallarse entre los síntomas más frecuentes en la persona mayor sana –lo que se ha dado en llamar DEMA (deterioro de la memoria asociado a edad) (Crook et al., 1986), pero también entre los primeros estadios de algunos tipos de demencia.

A grandes rasgos se puede afirmar que las variaciones asociadas a la edad se deben a un declive general de los sistemas fisiológicos, que suelen ser lentos y continuos, pero no significativos. A nivel neurológico, el envejecimiento normal conlleva una pérdida de tejido cerebral que puede mermar la funcionalidad en ciertas capacidades cognitivas (Grandi y Tirapu-Ustárrroz, 2017). También se han observado cambios en la conectividad de la sustancia blanca entre las regiones corticales prefrontales y posteriores y en las cortezas sensoriales posteriores (Madden et al., 2010; Salat et al., 2005). Estos descensos relacionados con la edad en la estructura y la función del cerebro se asocian con el declive en una variedad de dominios (Cabeza et al., 2018) como son la velocidad de procesamiento, la memoria y las funciones ejecutivas. Aun así, se considera que las personas mayores, con respecto a las personas más jóvenes, suelen paliar el declive de las funciones cerebrales dedicando mayores esfuerzos cognitivos a una tarea concreta, lo cual es independiente del rendimiento obtenido. Dicha compensación se refiere al reclutamiento de recursos neuronales para mejorar la cognición frente a una demanda cognitiva relativamente alta (Cabeza et al., 2018). Así, y según esta idea, la baja actividad cerebral asociada a una determinada actividad sugiere un uso ineficiente de estrategias, lo cual se ha considerado un posible indicador del deterioro cognitivo (Grandi y Tirapu-Ustárrroz, 2017).

A continuación, se describe el funcionamiento cognitivo en el envejecimiento normal. No es objeto de este trabajo realizar una descripción pormenorizada de los diferentes modelos teóricos existentes, pero sí realizar una revisión general enfocada en los cambios en población mayor sana. Asimismo, en cada subapartado se destacan algunas pruebas y test disponibles para la evaluación de la función cognitiva, por ser una condición necesaria para el establecimiento de un diagnóstico diferencial entre diferentes alteraciones, como las neurológicas o psiquiátricas, para distinguir entre el envejecimiento normal y el patológico, y para detectar de manera precoz posibles trastornos. Como se expondrá a continuación, aunque existe un declive cognitivo asociado a la edad, no se trata de un fenómeno general, permaneciendo algunos procesos o funciones relativamente bien conservados.

La memoria en el envejecimiento

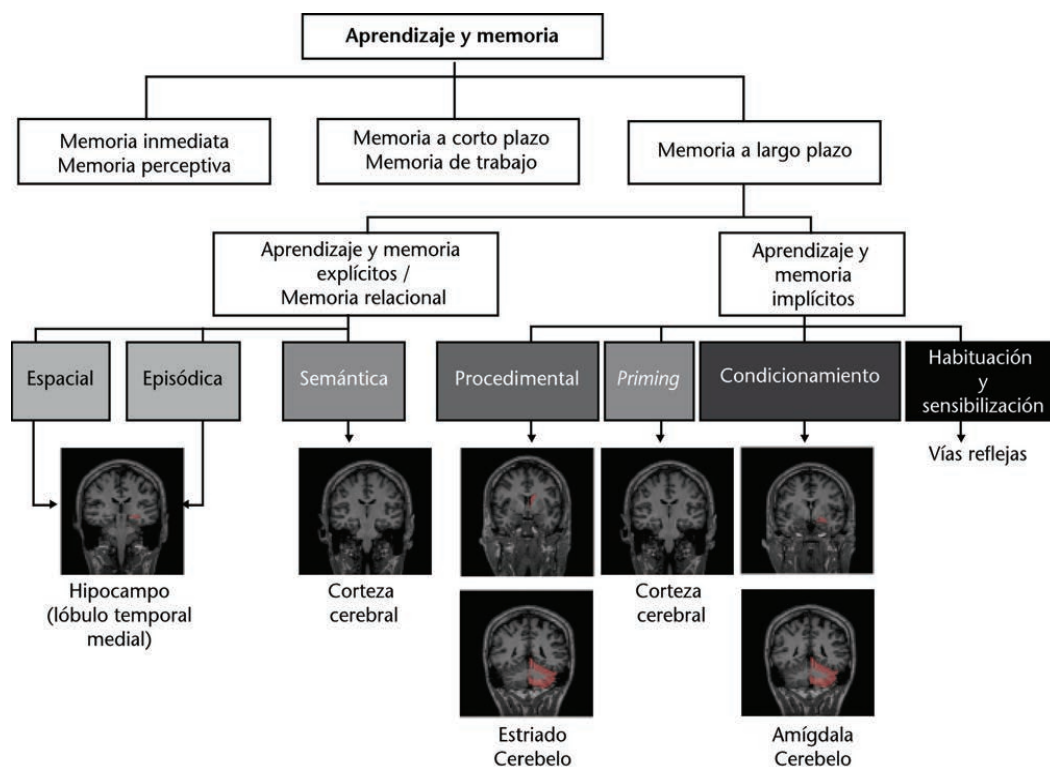
Por lo común, la queja cognitiva más frecuente en población mayor está relacionada con los problemas de memoria (Jones et al., 2019). La memoria es una función compleja, definida por diferentes subtipos e integra una serie de procesos mentales como son la codificación, la retención o almacenamiento y la recuperación. Mediante la codificación, la información proveniente de los fenómenos perceptivos es transformada en diferentes códigos de almacenamiento. Es un proceso imprescindible para que la información sea almacenada y pueda recuperarse a través del recuerdo.

De manera general, los modelos de memoria denominados multialmacén diferencian entre la información que ha de ser almacenada, las estructuras de memoria donde se aloja dicha información y los procesos que permiten almacenarla y recuperarla (Benedet y Alejandre, 1998). En esta línea, se destacan como más significativos; el modelo clásico multialmacén de Atkinson y Shiffrin (1968) que distingue entre *memoria sensorial*, *memoria a corto plazo* y *memoria a largo plazo*; el modelo descrito por Larry Squire (2009), que diferencia entre *memoria declarativa* y *no declarativa*; y el modelo postulado por Endel Tulving (1972), que considera a la *memoria episódica* y *memoria semántica* como dos sistemas de memoria declarativa. La existencia de diferentes subtipos de memoria (Figura 10) se ve apoyada por la evidencia científica basada en técnicas de neuroimagen que ha mostrado las bases neurales subyacentes a los diferentes sistemas y procesos de memoria. Los circuitos neurales implicados en cada proceso son distintos, mantienen una contribución diferente en la formación de los diferentes subtipos de memoria y pueden verse afectados diferencialmente por el envejecimiento (Hoyer y Verhaeghen, 2006; Schacter et al., 2000; Squire, 2009; Squire y Dede, 2015).

En la vejez, el déficit mnésico se asocia principalmente a cambios en la corteza temporal medial, más específicamente con una pérdida neuronal en la formación hipocampal y las regiones corticales circundantes (corteza perirrinal, entorrinal y parahipocampal) (Hoyer y Verhaeghen, 2006; Squire y Dede, 2015).

Figura 10

Clasificación integradora de la memoria: áreas y procesos



Nota. Tomado de *Neuropsicología de la memoria* (p. 57), por B. González Rodríguez et al., 2013, UOC.

Aunque los modelos multialmacén siguen siendo un gran referente y aún en la actualidad son tenidos en cuenta para explicar el funcionamiento de la memoria, éstos modelos han sido superados por las teorías de la modularidad de la mente, como el denominado *modelo neuropsicológico modular*, desde el cual los almacenes de memoria no se consideran como estructuras estancas, sino que posicionan al cerebro como un sistema de procesamiento de la información, formado por unos sistemas perceptivos modulares, unos sistemas de interpretación y un procesador central (Moscovitch y Umiltà, 1990). Los diferentes subtipos de memoria y su funcionamiento en la vejez se desarrollan a continuación.

Memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. En función de las distintas etapas en el almacenamiento de la información, se destacan la memoria a corto plazo (MCP) y la memoria a largo plazo (MLP). Esta distinción fue postulada ya en 1980 por William James en sus "*Principles of Psychology*" (James, 1980) y desde su reconocimiento inicial se considera que la MCP es la encargada de mantener en la conciencia pequeñas cantidades de información durante un periodo de tiempo limitado. Dicha información podrá ser codificada y posteriormente almacenada de manera permanente en la MLP, siendo el repaso o la repetición de la experiencia el proceso que permite mantener la información en la MCP (Jáuregui y Razumiejczyk, 2011). La MLP se puede definir como un almacén de capacidad ilimitada que contiene información permanente, aunque susceptible de declinar por la falta de uso o por interferencia. Las dificultades observadas en la vejez en la MLP pueden tener diferentes causas: por ejemplo, problemas en la codificación de la información, dificultades en el acceso o recuperación de la información codificada y almacenada, problemas para mantener almacenada la información codificada, o un déficit en los procesos de interacción entre la codificación y la recuperación (Blasco Bataller y Meléndez Moral, 2006).

Subtipos de MCP. Destacan la *memoria inmediata*, la cual declina levemente o no sufre ningún deterioro con la edad, y la *memoria de trabajo*, que permite mantener y manipular la información mediante un esfuerzo mental consciente (Repov y Baddeley, 2006). La memoria de trabajo suele verse afectada de manera notable en la vejez, y ello genera dificultades en las actividades cuya ejecución requiere de dichos procesos cognitivos, como son la comprensión del lenguaje, la lectura o el cálculo (Hoyer y Verhaeghen, 2006; Repov y Baddeley, 2006). En su desarrollo inicial, Baddeley y Hitch (1974) propusieron un modelo explicativo de la memoria de trabajo formado por tres sistemas: el *ejecutivo central*, que realiza las funciones de control por parte de la atención; un sistema verbal o *bucle fonológico*, que almacena información verbal de manera temporal; y un *sistema visoespacial* que, en la misma línea del anterior, almacena información, pero en este caso de tipo visual y espacial. Se ha descrito que en la vejez tiene lugar, principalmente, un deterioro del sistema ejecutivo central (Gregoire y Van der Linden, 1997) y ello puede comprometer

el recuerdo ya que el acceso a la información de manera activa requiere de un control ejecutivo y de una adecuada selección de estrategias que guíen la recuperación de la información (Tirapu et al., 2002). Comparando grupos de edad, los adultos mayores exhiben un patrón cerebral de activación bilateral en tareas de memoria de trabajo, el cual se pone de manifiesto tanto para el material verbal, como para el espacial (Grandi y Tirapu-Ustárrroz, 2017).

De manera general, las pruebas diseñadas para evaluar la MCP tratan de medir la amplitud máxima de memoria o *span* que la persona es capaz de alcanzar. En dichas pruebas se presentan una serie de estímulos de manera serial, los cuales deberán ser repetidos por el sujeto con la mayor exactitud posible. En este sentido no se suelen observar problemas relevantes asociados a la edad, concretamente cuando se trata de tareas sencillas que no implican un elevado procesamiento simultáneo o controlado (Hoyer y Verhaeghen, 2006). Entre los instrumentos disponibles para evaluar este tipo de memoria se encuentran: la prueba de *dígitos directos*, para la amplitud de la MCP, y de *dígitos inversos*, para la memoria de trabajo, ambos incluidos en el test Barcelona (Peña-Casanova, 1991) y en la Escala de Inteligencia de Weschler para Adultos (WAIS, del inglés *Wechsler Adult Intelligence Scale*) (Wechsler, 2008).

Subtipos de MLP. Pueden destacarse la *memoria declarativa* o explícita y la *memoria no declarativa* o implícita. El primer subtipo integra información consciente sobre eventos, experiencias y sobre el conocimiento acumulado a lo largo de la vida acerca de las características generales de lugares, personas u objetos (Hoyer y Verhaeghen, 2006). Esta información puede ser transmitida verbalmente, es modificable y susceptible de cambio a lo largo del tiempo. La memoria declarativa se ha subdividido a su vez en *memoria episódica* y *memoria semántica*, funciones que se explicarán con más detalle en el siguiente subapartado. La memoria no declarativa o implícita constituye una categoría heterogénea dentro de la cual se incluyen diferentes formas de aprendizaje, como son: a) el aprendizaje asociativo, definido por el condicionamiento clásico y el condicionamiento instrumental; b) el aprendizaje no asociativo, que incluye la habituación y la sensibilización; c) el efecto conocido como *priming*, que facilita el procesamiento de una información por su exposición

previa y; d) la memoria procedimental (González Rodríguez et al., 2013). La información no declarativa se adquiere de manera automática, inconsciente y/o se aprende y perfecciona a través de la práctica, siendo, por tanto, difícil de verbalizar una vez que la información se ha incorporado al repertorio conductual del sujeto (Squire y Dede, 2015).

Al establecer comparaciones, la memoria declarativa puede presentar mayores problemas que la memoria no declarativa, pues esta última es más rígida y más difícilmente modificable, siendo sus áreas asociadas más resistentes a las patologías que afectan a la memoria y al proceso de envejecimiento (Ward et al., 2013). Lo anterior sugiere que las dos formas de MLP son cualitativamente distintas y están dirigidas por sistemas cognitivos y neuronales funcionalmente independientes (Schacter et al., 2000; Squire, 2009).

En relación con la memoria no declarativa o implícita en el envejecimiento interesa explorar la capacidad de aprendizaje procedimental mediante tareas que requieren, por ejemplo, la repetición de una serie de pasos dirigidos a un objetivo concreto. Lo esperable es que con la práctica la ejecución mejore en eficacia y el tiempo de ejecución disminuya. Como prueba específica para evaluar la memoria procedimental se puede destacar la torre de Hanoi (Sorel y Pennequin, 2008).

Memoria episódica y memoria semántica. Continuando con la clasificación, la memoria declarativa o explícita viene definida, a su vez, por el tipo de información de la que se ocupa. Puede subdividirse en memoria episódica y memoria semántica (Tulving y Schacter, 1990).

Memoria episódica. Es la encargada de la adquisición, retención y recuperación de conocimiento autobiográfico organizado de manera temporal; se trata de experiencias que han ocurrido en un lugar y momento específico y cuyo recuerdo depende, en gran medida, de las claves que ofrece el contexto (Jáuregui y Razumiejczyk, 2011; Schacter et al., 2000; Tulving y Schacter, 1990). La memoria episódica suele sufrir alteraciones disminuyendo sustancialmente con el paso del tiempo (Brickman y Stern, 2009; Nyberg et al., 2003; Rönnlund et al., 2005). Hay que tener en cuenta que el envejecimiento altera en mayor medida la recuperación declarativa episódica de

acontecimientos y hechos concretos, y no suele comprometer por igual la recuperación declarativa de acontecimientos y hechos generales (Hoyer y Verhaeghen, 2006).

La memoria episódica puede evaluarse mediante pruebas que miden la capacidad para aprender información en modalidad verbal (como listas de palabras o textos) y visual (dibujos o imágenes). En ambos casos se pide al sujeto que reproduzca el contenido de forma inmediata, durante varios ensayos y, posteriormente, tras un intervalo de tiempo, con el fin de evaluar la memoria a largo plazo. Por lo general, en las pruebas de aprendizaje verbal se suele considerar el uso de las estrategias utilizadas, la consolidación del aprendizaje, el posible efecto de la interferencia, los efectos de recencia y primacía y el reconocimiento (Blázquez-Alisente et al., 2011). La evaluación neuropsicológica evidencia que los efectos del envejecimiento sobre la memoria episódica no son homogéneos, ya que las dificultades en las tareas de recuerdo libre son mayores que las observadas en las de reconocimiento (Taconnat y Lemaire, 2014). En pruebas de recuperación con claves, las personas mayores pueden mejorar su ejecución, haciéndose menor la diferencia con respecto a las más jóvenes (Blasco Bataller y Meléndez Moral, 2006). Entre las pruebas y test disponibles para evaluar la memoria episódica verbal se puede destacar la Prueba de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey (PAAVR) (Rey, 1964) y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) (Benedet y Alejandre, 1998), versión española del California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis et al., 1987), que incorporan listas de palabras para la evaluación de la memoria episódica verbal.

Para evaluar la memoria episódica visual se puede utilizar el test de la figura compleja de Rey (Rey, 2003), que es una prueba donde se debe reproducir de memoria, y con la mayor cantidad posible de detalles, una figura previamente copiada.

Memoria semántica. Se refiere a la información almacenada acerca de las características y atributos que definen los conceptos, así como de los procesos que permiten la recuperación para su uso en el pensamiento y el lenguaje; se trata de un sistema que posibilita conocer, almacenar y

procesar el significado de las palabras y las categorías, así como su representación y organización cerebral (Peraita, 2009). Suele incluirse en la definición de inteligencia cristalizada, que refleja la acumulación de información adquirida a lo largo del tiempo, y que es relativamente impermeable a los efectos del envejecimiento normal y a las enfermedades cerebrales leves (Brickman y Stern, 2009). Así pues, este subtipo de memoria declarativa puede permanecer prácticamente intacta incluso bien avanzada la edad. Sin embargo, pueden existir disminuciones en algunas tareas relacionadas con este tipo de memoria, como las de fluidez verbal y en las que se demanda el acceso a la etiqueta léxica (Blasco Bataller y Meléndez Moral, 2006; Brickman y Stern, 2009).

En cuanto a la evaluación de la memoria semántica, un test que ofrece información de interés es el test de vocabulario de Boston (Goodglass y Kaplan, 1986), el cual permite explorar el conocimiento de una serie de estímulos presentados visualmente, así como su uso y contextualización.

La investigación longitudinal ha permitido constatar un mantenimiento o incluso una ventaja hasta bien avanzada la edad en el conocimiento semántico de las palabras (Nyberg et al., 2003; Singer et al., 2003). Así pues, la memoria semántica puede mantenerse de forma más ventajosa que la memoria episódica, especialmente en tareas en las que no se exige una recuperación léxica (Hoyer y Verhaeghen, 2006).

En relación con lo anterior, se pueden destacar las pruebas de fluidez verbal semántica, que implican la producción lingüística a partir de diferentes categorías como animales, plantas, prendas de vestir y vehículos (Peraita et al., 2000). Dichas pruebas, no solo resultan de gran utilidad para evaluar la memoria semántica, sino que son consideradas marcadores de problemas de memoria en las personas de edad avanzada porque, como se puede esperar, cualquier alteración en la organización de la información semántica va a dificultar la recuperación eficiente de las palabras durante estas tareas (García-Herranz et al., 2020). En esta línea, se destaca un estudio donde se analizó la precisión de diferentes pruebas de fluidez verbal para discriminar entre sujetos cognitivamente sanos, con deterioro cognitivo leve (DCL) y con EA probable. Se ha observado que la

prueba de fluidez verbal que mejor predice la conversión de DCL a EA es la fluidez semántica, concretamente en la categoría de animales (García-Herranz et al., 2020).

Memoria retroactiva y memoria prospectiva. Ambas contienen información declarativa autobiográfica y resultan fundamentales para la autoconciencia. La memoria se evidencia a través del recuerdo, pero el recuerdo no sólo se refiere a los eventos del pasado, recuperados de la memoria retroactiva, sino también al recuerdo de una acción futura proyectada a través de la memoria prospectiva (Tirapu-Ustárrroz y Grandi, 2016). Frente a la relativa preservación de la memoria retroactiva, el déficit de memoria prospectiva es más frecuente en población anciana, siendo tanto más relevante cuando las demandas son mayores (Hoyer y Verhaeghen, 2006; McDaniel y Einstein, 2011). Entre los componentes de la memoria prospectiva destacan la planificación y la recuperación de una acción, así como su ejecución. Lo anterior requiere capacidad de vigilancia para detectar el momento preciso en el que se debe realizar la tarea, o para actualizar la intención (McDaniel y Einstein, 2011) y, por tanto, se precisa de un uso adecuado de estrategias internas de recuperación de la información (Taconnat y Lemaire, 2014). Se ha descrito un mejor funcionamiento de las personas mayores en actividades de la vida cotidiana cuando se utilizan estrategias externas como dispositivos, listas o agendas, que con frecuencia permiten compensar el déficit de memoria episódica asociado a la edad (Hoyer y Verhaeghen, 2006) ya que las señales o estrategias internas suelen ser menos eficaces a medida que la edad avanza (Taconnat y Lemaire, 2014). Para la evaluación de la memoria episódica de forma prospectiva se puede destacar el test conductual de memoria de Rivermead (Wilson et al., 2008) que incluye un conjunto de pruebas a partir de tareas ecológicas.

Las funciones ejecutivas en el envejecimiento

Aunque la queja cognitiva más frecuente asociada a la edad se relaciona con la memoria, es necesario destacar que muchos de los problemas en la función mnésica vienen causados por un uso ineficiente de las estrategias para recordar, y no tanto por un problema de memoria *per se*. En tal caso, se ha establecido que muchos de los problemas cognitivos que aparecen durante la

senescencia afectan a las capacidades cognitivas dependientes de la CPF, como son las funciones ejecutivas (Cock et al., 2008), que actúan como un sistema central encargado de la codificación y la recuperación de la información. Estas funciones participan en el control, la regulación y la planificación de la conducta (Flores Lázaro y Ostrosky-Solís, 2008; Lezak et al., 2004); permiten seleccionar, iniciar, desarrollar y ejecutar estrategias de resolución de problemas en función del tipo de tarea, de la situación particular y del objetivo pretendido (Taconnat y Lemaire, 2014). Mediante su acción coordinada permiten que los sujetos realicen de manera eficiente acciones productivas y útiles para sí mismos (Lezak et al., 2004).

Al igual que ocurre con la memoria, el declive en las funciones ejecutivas no es homogéneo, entre otras razones porque no existe una función ejecutiva unitaria, sino diferentes componentes (Flores Lázaro y Ostrosky-Solís, 2008) entre los que destacan los siguientes: planificación, flexibilidad cognitiva, control atencional, inhibición, fluidez, memoria prospectiva, memoria de trabajo, secuenciación, resolución de problemas, supervisión y toma de decisiones. A continuación, se describen algunos de los procesos relacionados con las funciones ejecutivas y se destacan algunas pruebas frecuentes para su evaluación (Tabla 1).

Planificación. Permite identificar y organizar una secuencia de acciones o ensayos mentales considerando las posibles soluciones y consecuencias antes de su ejecución (Tirapu-Ustárrroz et al., 2017). Lo anterior es bidireccional, ya que con frecuencia se necesitan pasos en sentido inverso que, al serarse con los pasos directos, favorecen el logro de metas (Luria, 1986; citado en Flores Lázaro y Ostrosky-Solís, 2008) a corto, medio o largo plazo. Para una planificación adecuada se requiere flexibilidad cognitiva y capacidad de cambio, aspectos que suelen presentar un declive con el paso del tiempo (Sorel y Pennequin, 2008).

Flexibilidad cognitiva. Es la capacidad de cambiar de manera eficiente un esquema de acción, o un pensamiento, para adaptarlo a los resultados o a los cambios del entorno. Ello implica inhibir el patrón de respuestas cuando no es adecuado, así como cambiar de estrategia optando por otras alternativas (Flores Lázaro y Ostrosky-Solís, 2008). El déficit de flexibilidad cognitiva en la

persona mayor suele manifestarse con errores de tipo perseverativo (Rhodes, 2004) y por una excesiva fijación hacia un criterio, hipótesis o acción, lo que afecta a la solución de algunos problemas y a la planificación adecuada. Además, se ha descrito que las personas mayores, en comparación con las más jóvenes, tienden a repetir la misma estrategia de un ensayo a otro, incluso cuando dicha estrategia no resulta ventajosa para resolver una tarea (Taconnat y Lemaire, 2014).

Control atencional e inhibitorio. El primer componente está relacionado con la atención selectiva, para controlar posibles interferencias y distractores (Tirapu-Ustárróz et al., 2017) y la atención sostenida en el tiempo. El control inhibitorio cumple una función reguladora de la conducta y la atención, permitiendo controlar las tendencias a generar respuestas sobreaprendidas o impulsivas que son originadas en estructuras cerebrales distintas de la CPF (Flores Lázaro y Ostrosky-Solís, 2008). En las personas de edad se observa una menor resistencia a la interferencia frente a fuentes de información no relevantes, que actúan como estímulos distractores que pueden invadir la memoria de trabajo y limitar la capacidad para procesar información; este aspecto se observa con frecuencia en el desempeño de tareas duales (Stawski et al., 2009), las cuales implican un aumento de exigencia hacia la memoria de trabajo (Tirapu-Ustárróz et al., 2017).

Fluidez. Es un proceso relacionado con la función ejecutiva de productividad (Lezak et al., 2004) ya que implica generar la mayor cantidad posible de respuestas en un tiempo limitado, lo que dependerá, en gran parte, de la velocidad de procesamiento y de la capacidad de activar estrategias para planificar la búsqueda (Tirapu-Ustárróz et al., 2017). La fluidez es utilizada como un indicador de la capacidad de control ejecutivo donde están implicados varios componentes, entre los que destacan: la actualización de la información, la flexibilidad cognitiva, la inhibición de respuestas irrelevantes y la memoria de trabajo (Shao et al., 2014).

Aunque existen datos o conclusiones heterogéneas, se destaca una disminución progresiva de la fluidez asociada a la edad (Brickman et al., 2005; Rodríguez-Aranda y Martinussen, 2006). En los estudios neuropsicológicos la evaluación de la fluidez verbal (fonológica y semántica) es un aspecto fundamental para la detección de posibles alteraciones cognitivas en edad avanzada. Pero

hay que subrayar que se han encontrado discrepancias en el desempeño de los pacientes con relación a las diferentes tareas (Henry y Crawford, 2004); en concreto, se sugiere que la capacidad de las funciones ejecutivas puede reflejarse más fuertemente en las pruebas de fluidez fonológica donde, por ejemplo, se pide al sujeto producir el máximo número de palabras que empiecen con una sola letra (por ejemplo, la letra *p*) en un tiempo determinado (Peña-Casanova, 1991). La fluidez verbal es un componente ejecutivo relacionado también con el lenguaje, por lo que se abordará igualmente en el apartado correspondiente.

Tabla 1*Pruebas y test habituales para evaluar las funciones ejecutivas*

Componentes	Pruebas
Planificación	- Torre de Hanoi (Sorel y Pennequin, 2008). - Figura compleja de Rey (Rey, 2003).
Flexibilidad Cognitiva	- Trail Making Test, parte B (Reitan y Wolfson, 1993).
Control Atencional	- Trail Making Test, parte A (Reitan y Wolfson, 1993). - Dígitos directos (Wechsler, 2008).
Control Inhibitorio	- Test de <i>Stroop</i> . Palabra-Color (Golden, 1994).
Fluidez Verbal	- Fluidez fonológica (letra <i>p</i>) (Peña-Casanova, 1991). - Fluidez semántica (EMSDA) (Peraita et al., 2000).
Memoria de Trabajo	- Dígitos indirectos (Wechsler, 2008). - Letras y dígitos (Wechsler, 2008).

Funciones ejecutivas y memoria: procesos que coexisten

Las funciones ejecutivas trabajan con contenidos de memoria dirigiendo la información hacia la ejecución de conductas adaptativas; ello pasa por iniciar la búsqueda, así como monitorizar y verificar la adecuación de los resultados (Tirapu-Ustárrroz y Muñoz-Céspedes, 2005). La memoria y las funciones ejecutivas participan en la formulación de un plan y mantienen la información activa en la mente mientras el plan se implementa, se evalúa y se ejecuta (Kliegel et al., 2000). Concurren teóricamente en los procesos de memoria prospectiva y memoria de trabajo, funciones que pueden sufrir un declive con el paso del tiempo (Grady y Craik, 2000) y a las cuales se les atribuye un

sustrato neurológico común relacionado con la CPF. Un tercer componente destacable es el relacionado con la capacidad de metamemoria.

En relación con la memoria prospectiva, para que la tarea pretendida se realice con éxito se requiere una fase inicial de codificación y planificación de la información. De acuerdo con algunos autores, la planificación es el componente ejecutivo más importante para que tenga lugar la fase de formación de la intención, constituyendo el proceso cognitivo subyacente (Kliegel et al., 2000).

La memoria de trabajo está implicada tanto en el mantenimiento de la información que se debe recordar, como en las estrategias utilizadas para la resolución de ciertos problemas, como los aritméticos (Taconnat y Lemaire, 2014; Tirapu-Ustárrroz et al., 2017). En este sentido es preciso añadir que el modelo de memoria de trabajo desarrollado inicialmente por Baddeley y Hitch (1974) fue reformulado años después incluyendo el denominado *buffer* episódico, componente donde se almacena, a la par, la información fonológica y visual y se combina con la procedente de la MLP, dando lugar a una representación mental multimodal (Baddeley, 2000). Desde esta idea, autores como Cowan (2008) han planteado una distinción entre la MCP y la memoria de trabajo basada en la capacidad para procesar información. Así pues, la memoria de trabajo actúa como un sistema general de control y de procesamiento ejecutivo que guía la conducta e implica interacciones entre diferentes procesos.

De la confluencia entre la memoria y las funciones ejecutivas emerge el concepto de metamemoria que, de manera general, se refiere a la estimación individual de la eficacia de las propias capacidades y a nivel neuroanatómico parece depender en gran medida de la CPF (Ruiz-Sánchez de León et al., 2014). El índice de metamemoria puede establecerse como la diferencia entre los ítems que el sujeto recuerda objetivamente en las pruebas de memoria (ante una lista de palabras o imágenes) y los que estima que recuerda o que podrá recordar (Jones et al., 2019). Así pues, la metamemoria permite un entendimiento o conexión entre la memoria episódica y la semántica (“lo que sé y lo que conozco que sé”) (Ruiz-Sánchez de León et al., 2014; Tirapu-Ustárrroz y

Muñoz-Céspedes, 2005). La percepción subjetiva de déficit cognitivo mediada por la capacidad de metamemoria estaría en la base de las quejas de memoria frecuentes en los adultos mayores sanos.

Entre las pruebas específicas para evaluar la capacidad de metamemoria se puede destacar el MFE (del inglés, *Memory Failures of Everyday*), que es un cuestionario breve de fallos de memoria de la vida diaria (Montejo et al., 2014). En algunos test de memoria y aprendizaje, como la prueba de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey (PAAVR), se evalúa también la estimación subjetiva del aprendizaje (Sierra, 2001).

Lenguaje y envejecimiento

Una de las funciones cognitivas menos afectadas por el paso del tiempo, o que comienza a declinar más tarde, es el lenguaje. Este hecho puede deberse a la preservación de la memoria semántica, particularmente en las personas mayores más jóvenes y cognitivamente sanas (Brickman y Stern, 2009). No obstante, entre los síntomas más frecuentes que se pueden observar destacan, por ejemplo, las dificultades en la comprensión de estructuras gramaticales complejas, que pueden ser debidas a problemas en la memoria de trabajo, y en tareas de decisión léxica o denominación (Peña-Casanova et al., 2009).

La denominación requiere la preservación de las capacidades perceptivas, la memoria semántica y el almacén léxico-fonológico de salida. Como se puede esperar, si alguno de estos componentes resulta alterado, el individuo puede presentar problemas a la hora de denominar (Fernández-Blázquez et al., 2012). Diversos estudios destacan problemas de acceso al léxico en la persona mayor, especialmente para los nombres propios, lo que se manifiesta con el llamado “fenómeno de la punta de la lengua”, que es la experiencia de no poder evocar una palabra sobre la que se tiene conocimiento (Facal-Mayo et al., 2006). Dicho fenómeno puede explicarse por una diferente afectación de las conexiones que existen entre los centros léxicos y fonológicos, donde se observa un declive en la vejez, frente a la activación de la representación semántica que, como se destacó anteriormente, se conserva bien; ello explicaría la coexistencia entre la “sensación de conocer” y la dificultad para nombrar (Facal-Mayo et al., 2006).

Las dificultades en la producción del lenguaje pueden observarse con facilidad en el discurso espontáneo, pero su evaluación objetiva suele realizarse con test en los que se solicita al individuo que denomine un conjunto de láminas que contienen imágenes (Fernández-Blázquez et al., 2012) como el test de vocabulario de Boston (Goodglass y Kaplan, 1986).

Un componente del lenguaje de especial importancia en el envejecimiento es la fluidez verbal. Este proceso depende de la capacidad lingüística para producir correctamente la palabra, pero también de la memoria semántica y la función ejecutiva (García-Herranz et al., 2020; Peña-Casanova et al., 2009). Aunque de manera general se suele evaluar mediante pruebas de fluidez fonológica y semántica, como las descritas en apartados previos, se debe resaltar la participación de diferentes mecanismos de recuperación asociados a cada tarea. Las pruebas de fluidez semántica se han relacionado con la región temporal, implicada en el conocimiento de los conceptos, los nombres y las representaciones léxicas activas, mientras que la fluidez fonológica parece depender de áreas del lóbulo frontal necesarias para generar las estrategias de búsqueda en el léxico mental (Baldo et al., 2006). Por tanto, los distintos indicadores de fluidez verbal proporcionan información diferente sobre el funcionamiento cognitivo. En concreto, la fluidez semántica parece estar más vinculada o verse más afectada por la capacidad verbal y de acceso al léxico, mientras que la fonológica está más relacionada con las funciones ejecutivas (Shao et al., 2014).

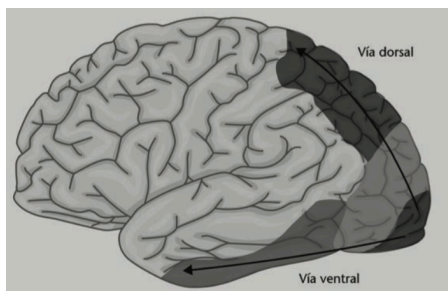
La evaluación individual mediante pruebas de fluidez verbal es tan sencilla como necesaria; no solo por la información que ofrece sobre el funcionamiento cognitivo, sino porque los problemas en estas tareas de producción verbal son considerados predictores de deterioro cognitivo en la vejez (García-Herranz et al., 2020) e incluso marcadores potenciales de conversión de DCL a EA (Szatloczki et al., 2015). Varios estudios han demostrado que la fluidez fonológica se reduce con mayor frecuencia en los pacientes con disfunción del lóbulo frontal (Baldo et al., 2006; Birn et al., 2010), mientras que una reducción de la fluidez categorial o semántica se asocia más comúnmente con la disfunción temporoparietal (Baldo et al., 2006; Patterson et al., 2007), como es el caso de las personas con deterioro cognitivo que presentan un mayor riesgo de desarrollar una EA (Junquera et

al., 2020), donde la degradación de los vínculos de asociación semántica puede estar presente desde etapas tempranas del síndrome demencial (Gallucci et al., 2018; García-Herranz et al., 2020; Juncos-Rabadán et al., 2010).

Capacidades visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas en el envejecimiento

Los sistemas sensoriales permiten la entrada de la información del entorno al sistema nervioso; cada modalidad sensorial proporciona al organismo la información derivada de una forma específica de energía como la luz, las ondas sonoras o las fuerzas mecánicas (Jodar Vicente y Redolar Ripoll, 2013). En el envejecimiento se dan una serie de cambios en la estructura y el funcionamiento de los sistemas sensoriales, observándose una mayor lentitud en el procesamiento de la información que transmiten. De manera general puede observarse que la discriminación de algunos colores disminuye en el anciano, así como también la agudeza visual y la percepción de la profundidad. Existen problemas de sensibilidad a la iluminación, con dificultades de visión en lugares poco iluminados, y problemas para enfocar diferentes distancias (Sánchez Gil y Pérez Martínez, 2008).

A nivel neuroanatómico, las vías de procesamiento de la información visual en la corteza posterior están dissociadas (Figura 11); las regiones dorsales procesan información relacionada con el "dónde", basada en el espacio, y las regiones ventrales información que responde al "qué", centrada en los objetos o estímulos.

Figura 11*Vías del procesamiento visoperceptivo*

Nota. Tomado de *Neuropsicología de la percepción* (p.217), por M. Jodar Vicente y D. Redolar Ripol, 2013, UOC.

La vía dorsal se proyecta rostralmente a través del fascículo longitudinal superior, desde la corteza occipital dorsal hasta la corteza parietal posterior. La vía ventral se proyecta rostralmente a través del fascículo longitudinal inferior, desde la corteza occipital ventral hasta la corteza temporal inferior (Pal et al., 2016).

Por tanto, la percepción incluye una fase inicial de captación sensorial de la información, seguida por una fase de integración e interpretación que, en su conjunto, otorgará un significado al individuo al establecerse un vínculo entre la información sensorial y la alojada en la memoria (Sánchez Gil y Pérez Martínez, 2008).

Las capacidades visoespaciales permiten el uso de la visión para percibir los objetos y para establecer relaciones espaciales entre ellos. Representan un grupo de funciones cognitivas necesarias para analizar, comprender y gestionar el espacio en dos y tres dimensiones lo que requiere un funcionamiento adecuado de la corteza parietal. Estos procesos incluyen imágenes y navegación mental, percepción de la distancia y la profundidad, así como la construcción visoespacial (Ortega et al., 2014; Pal et al., 2016), por lo que su preservación resulta fundamental para la adecuada realización de las actividades de la vida diaria y para desenvolverse con soltura en el entorno.

En relación al envejecimiento, se ha descrito una disminución en la percepción espacial del movimiento y la velocidad perceptiva (Sánchez Gil y Pérez Martínez, 2008) e incluso un declive en la capacidad para relacionar la posición, la dirección o los movimientos de los objetos lo que puede comprometer la correcta integración de la información visoespacial (la localización visual de objetos, la capacidad de búsqueda y rastreo visual) y visoperceptiva con la actividad motora, alterando, en consecuencia, las funciones visoconstructivas (Blázquez-Alisente et al., 2011). Algunos problemas en la percepción espacial y temporal, vinculados a la edad avanzada, suelen asociarse al fenómeno conocido como “persistencia del estímulo”, caracterizado por el aumento del tiempo que se mantiene la actividad neural relacionada con el estímulo externo una vez finalizada la exposición al mismo (Sack y Sutter, 2020).

Aunque los cambios en estas capacidades no suelen ser un motivo de queja frecuente, la necesidad de evaluar sus componentes en el grupo de personas mayores se basa en la evidencia que ha mostrado que incluso en etapas iniciales de un proceso neurodegenerativo puede haber síntomas en el procesamiento de la información visual (Alegret et al., 2009). Por ello, las pruebas visoespaciales han sido consideradas marcadores sensibles de problemas cognitivos en la vejez, donde un bajo rendimiento está asociado a un mayor riesgo de conversión de DCL a demencia (Espinosa et al., 2013; Pal et al., 2016).

La exploración de la percepción visual es compleja ya que implica considerar diferentes componentes tales como la atención visual y el rastreo, la percepción del color, el reconocimiento, la organización y la interferencia (Ortega et al., 2014). Entre las pruebas disponibles para el reconocimiento visual se puede destacar el test de los 15 objetos (Pillon et al., 1989), donde se debe discriminar y reconocer una forma visual simple, que está inmersa en una figura global formada por figuras superpuestas. Autores como Alegret et al. (2009) destacan la capacidad de este test para discriminar entre sujetos controles sanos, pacientes con DCL y demencia en fase inicial.

Para evaluar las capacidades visoconstructivas se puede utilizar el test de la figura compleja de Rey (Rey, 2003) o la copia de figuras (círculo, cuadrado, triángulo, cruz, cubo y casa) del test Barcelona (Peña-Casanova, 1991).

Componentes atencionales en el envejecimiento

Para la descripción del funcionamiento atencional se destaca el modelo de Sohlberg y Mateer (1987, 2001), el cual viene representado por una jerarquía de procesos donde cada nivel requiere el correcto funcionamiento del nivel anterior. Los componentes integrantes, desde el nivel más básico al más complejo, son los siguientes: a) nivel de arousal o estado de alerta, que es la capacidad de estar despierto; b) atención focalizada, necesaria para dirigir la atención hacia un estímulo concreto; c) atención sostenida, que permite mantener una respuesta durante un periodo de tiempo prolongado; d) atención selectiva, que permite seleccionar, de entre varias posibilidades, la información relevante que se debe procesar o el esquema de acción apropiado; e) atención alternante, necesaria para cambiar el foco atencional entre tareas que implican requerimientos cognitivos diferentes; y f) atención dividida, un proceso de mayor complejidad que permite distribuir los recursos atencionales entre diferentes tareas o entre las diferentes demandas de una misma tarea (Sohlberg y Mateer, 1987, 2001).

Según algunos autores, no existen variaciones significativas asociadas a la edad en la atención focalizada o en la atención sostenida, hecho que se observa con frecuencia en la evaluación neuropsicológica cuando se administran pruebas como la prueba de dígitos directos del test Barcelona (Peña-Casanova, 1991; Peña-Casanova et al., 2009) o en tareas de cancelación, que no requieren un gran control atencional. Los problemas atencionales suelen asociarse al efecto de la fatiga o a la rapidez en la presentación del estímulo. El declive de la atención selectiva, sin embargo, es una de las causas que estaría en la base de algunas de las dificultades frecuentes en la persona mayor. Algunos trabajos explican que los problemas de atención selectiva se deben, o bien a una dificultad para discriminar entre estímulos, atribuyéndole un problema perceptivo de base (Sánchez Gil y Pérez Martínez, 2008), o bien a la mayor facilidad que tienen las personas de más edad para

distraerse ante la presencia de diferentes fuentes de información (Tirapu-Ustárroz et al., 2017). La capacidad de atención selectiva y la resistencia a la interferencia pueden evaluarse con pruebas como el test de *Stroop* (Golden, 1994).

Con relación a la atención alternante, se observan ciertas dificultades derivadas de la rigidez o falta de flexibilidad cognitiva, que perjudica el cambio de un esquema de acción a otro de manera fluida y complica la resolución de problemas. Este componente atencional puede evaluarse mediante pruebas como el Trail Making Test (TMT) en su forma B (Reitan y Wolfson, 1993).

En cuanto a la atención dividida, se pueden destacar problemas en la persona mayor cuando se debe procesar diferente información simultáneamente (Peña-Casanova et al., 2009). Un ejemplo de ello se observa en las tareas de ejecución dual donde el sujeto debe realizar dos tareas de manera simultánea, habitualmente una verbal y otra visuoespacial (Tirapu-Ustárroz et al., 2017). En tales casos es necesario ejercer un mayor control atencional, hecho que reduce considerablemente la velocidad y posiblemente la eficacia en la ejecución. Autores como Madden (1990) han indicado que las dificultades en este componente atencional podrían estar asociadas más bien a la complejidad de la propia tarea, y no tanto a problemas para dividir la atención ya que, por lo común, la persona mayor no suele presentar dificultades relevantes en tareas de ejecución automática.

Se ha establecido que el deterioro en la función atencional en el anciano se debe a los cambios en el lóbulo frontal que afectan en mayor medida al sistema atencional anterior, relacionado con la detección de sucesos y eventos (West y Bell, 1997). Se sugiere que un marcado déficit de atención selectiva en etapas tempranas del procesamiento de la información podría ser considerado un marcador de problemas cognitivos en el envejecimiento (Ballesteros et al., 2013).

Velocidad de procesamiento de la información en el envejecimiento

La velocidad de procesamiento se ha definido como el número de respuestas que una persona es capaz de emitir en un tiempo determinado. Relacionado con lo anterior, el tiempo de reacción es el tiempo requerido para que se inicie la respuesta tras la captación sensorial del estímulo y que ocurre en etapas tempranas del procesamiento de la información (Lahera et al.,

2017). Aunque no constituye una función cognitiva en sí misma, generalmente la velocidad de procesamiento se considera un factor modulador del rendimiento atencional y una medida de la capacidad cognitiva (Rozas et al., 2008); así, cuanto mayor sea la velocidad, mayor será la capacidad para procesar información y emitir una respuesta de manera eficiente. Existen evidencias de que la mayor lentitud puede afectar a las distintas fases del procesamiento de la información (fases perceptivas frente a fases motoras) y que la ralentización a este nivel podría comprometer las funciones cognitivas superiores (Salthouse, 1996).

Se puede esperar que tanto la velocidad como el tiempo de reacción se vean alteradas en el envejecimiento pues, como se comentó anteriormente, una característica fundamental en la vejez es la lentitud más o menos generalizada a nivel sensorial, motor y cognitivo. Como mecanismos cerebrales implicados en la pérdida de velocidad se han considerado el “ruido neuronal”, la reducción de los receptores de dopamina, la disfunción del lóbulo frontal y las alteraciones en la sustancia blanca (Hoyer y Verhaeghen, 2006). Desde esta evidencia, una cuestión que se ha planteado es si la pérdida de velocidad es la causa o, por el contrario, la consecuencia de las dificultades observadas en otras funciones cognitivas. Asumiendo la primera idea, el enlentecimiento estaría interfiriendo en la adecuada codificación de los estímulos y dificultando el acceso a la información. Se ha descrito que la velocidad de procesamiento de la información experimenta una disminución de aproximadamente entre el 40 y el 60% a los 80 años (Christensen, 2001). Más aún, en estudios donde se ha investigado la relación entre la edad y las medidas de aprendizaje y memoria asociativa (Dunlosky y Salthouse, 1996) se observa que entre el 44 y el 80% de la varianza asociada a la edad se relaciona con la velocidad de procesamiento (Hoyer y Verhaeghen, 2006). Coherente con la segunda idea planteada, también se ha postulado que las dificultades sensoriales asociadas a la edad pueden influir en el tiempo que necesitan las personas mayores para identificar estímulos visuales lo que, en consecuencia, aumenta el tiempo requerido para resolver las diferentes tareas (Sánchez Gil y Pérez Martínez, 2008).

Entre las pruebas para evaluar la velocidad de procesamiento de la información se puede destacar la puntuación en la condición palabra y la condición color del test de *Stroop* o la puntuación en tiempo del Trail Making Test (TMT) en su forma A (Reitan y Wolfson, 1993).

De la presente revisión se puede concluir que durante el proceso de envejecimiento normal no todas las funciones cognitivas se ven afectadas por igual, pues algunas se conservan relativamente bien y otras se deterioran, aunque, cuando ello ocurre, tiene lugar a un ritmo de declive diferente (Cabeza et al., 2018). Lo anterior puede ir acompañado en algunos casos de una cierta mejoría en otros procesos como la riqueza de vocabulario o el conocimiento sobre información general (Salthouse, 2010). La detección de problemas de memoria episódica y de fluidez verbal, mediante test de listas de palabras y pruebas de evocación categorial, respectivamente, son aspectos fundamentales para la detección precoz del deterioro cognitivo en la vejez, como también la presencia de distorsiones en la capacidad visoespacial y la atención selectiva.

Finalmente, y considerando los posibles cambios en el envejecimiento normal, se puede postular que la persona mayor cognitivamente sana pueda manifestar quejas subjetivas de memoria (o en otras funciones de entre las descritas) derivadas de un ejercicio de autoevaluación resultado de la capacidad de metamemoria. En los últimos años la investigación en el campo de la neuropsicología del envejecimiento ha mostrado un interés creciente en considerar la importancia de dichas quejas, destacando en algunos casos su papel como posible predictor del deterioro cognitivo.

De las Quejas Subjetivas de Memoria al Deterioro Cognitivo Leve en el Envejecimiento

Como se indicó anteriormente, las personas mayores cognitivamente sanas pueden presentar cambios de memoria, los cuales se traducen en olvidos o dificultades en algunas actividades de la vida cotidiana que, siendo leves, son lo suficientemente “incómodos” como para generar quejas subjetivas de memoria. Aunque las pruebas psicométricas no siempre reportan cambios significativos en la función cognitiva, hay que destacar la importancia de atender a las quejas en la persona adulta-mayor, ya que algunos estudios han indicado que la conciencia de déficit

podría predecir una demencia (Parfenov et al., 2020), y esta capacidad predictiva se incrementa particularmente en los sujetos con DCL (Jonker et al., 2000), donde además la neuropatología acumulada se puede hacer evidente al reducir ligeramente los resultados en las pruebas neuropsicológicas (Bennett et al., 2005; Eliassen et al., 2017; Petersen, 2009).

Quejas subjetivas de memoria en población mayor

Los hallazgos de algunos estudios sugieren que las quejas subjetivas de memoria pueden ayudar a predecir los descensos en el rendimiento objetivo a lo largo del tiempo (Hohman et al., 2011) por lo que las quejas subjetivas de memoria podrían representar una manifestación subclínica en la evolución del envejecimiento normal a la demencia (Steinberg et al., 2013). Los estudios epidemiológicos subrayan la idea de prestar atención a las dificultades sutiles manifestadas en el desempeño de ciertas actividades de la vida cotidiana (por ejemplo, en tareas intelectuales complejas, como la gestión de la economía), ya que suelen ser comunes entre las personas de edad que manifiestan los primeros síntomas de un deterioro cognitivo, donde la leve desviación en las pruebas a veces no es lo suficientemente relevante para su identificación en personas asintomáticas (Ávila-Villanueva y Fernández-Blázquez, 2017; dos Santos et al., 2012). Jones et al. (2019) publicaron los resultados de un estudio longitudinal de 8 años de duración donde analizaron la correspondencia entre la memoria objetiva y subjetiva en una muestra de personas mayores, observando que, de manera general, ambas medidas declinan con el tiempo; al establecer comparaciones basadas en el sexo se observó que la asociación entre ambas variables resultó significativa solo en el caso de las mujeres, lo que podría indicar que el testimonio de los hombres no sería tan fiable ya que su capacidad de metamemoria o de conciencia de déficit sería menor (Jones et al., 2019).

Una idea sugestiva es la que invita a analizar las quejas de memoria considerándolas, al menos teóricamente, como un estresor, pues emergen de la evaluación negativa sobre los propios recursos cognitivos, que son considerados insuficientes para hacer frente a las demandas ambientales (Hurt et al., 2011; Molina-Rodríguez et al., 2016). El hecho de que las mujeres, en comparación con los hombres, presenten mejores capacidades metacognitivas para detectar y

reportar cambios en su funcionamiento cognitivo (Jones et al., 2019) permite establecer la hipótesis de que, por lo general, serán las mujeres las que puedan presentar o informar de mayores quejas de memoria y un mayor estrés percibido asociado.

Se han descrito mayores niveles de cortisol en las personas que manifiestan quejas subjetivas de memoria (Peavy et al., 2013; Wolf et al., 2005) y se ha observado que los sujetos con mayor conciencia de déficit muestran un patrón atípico de secreción del cortisol a lo largo del día, resultando la respuesta hormonal del estrés un factor predictivo de las quejas subjetivas de memoria (dos Santos et al., 2012). Aunque resulta complicado establecer la causalidad, es lógico esperar que la percepción de problemas de memoria en la persona mayor contribuya a generar, en algunos casos, un cierto estado de angustia por la anticipación de una mayor pérdida de capacidades. Como hipótesis a lo anterior, se sugiere que estas respuestas emocionales podrían iniciar y mantener una “espiral” donde el estrés conduzca a la disfunción del eje HHA, dando lugar a cambios neuropatológicos y a un mayor declive cognitivo con el paso del tiempo (Peavy et al., 2013).

Deterioro cognitivo leve en el envejecimiento

De manera general, el DCL es considerado un estado preclínico, transitorio, que cursa entre los cambios cognitivos propios del envejecimiento normal y la demencia muy temprana (Petersen y Negash, 2008). La importancia del DCL en el envejecimiento se centra, por una parte, en su capacidad predictiva, ya que a estos pacientes se les atribuye un mayor riesgo de evolucionar a demencia, pero, por otra parte, en el supuesto según el cual en una fase preclínica del proceso de cambio todavía es posible aplicar intervenciones terapéuticas con resultados apreciables (Sperling et al., 2011). Además, hay que tener en cuenta la falta de estabilidad del síndrome, siendo el pronóstico en muchos casos variable. Y es que los estudios que han realizado un seguimiento de estos pacientes han permitido observar diferentes trayectorias (Díaz-Mardomingo et al., 2010; Díaz-Mardomingo et al., 2017) pues muchos sujetos evolucionan a una demencia, en la mayoría de los casos a demencia tipo Alzheimer (Petersen y Negash, 2008; Petersen, 2004), pero algunos sujetos mejoran con el tiempo y otros se mantienen estables durante años pudiendo, posteriormente,

desarrollar un nuevo proceso (Díaz-Mardomingo et al., 2010; Petersen, 2000). En un estudio longitudinal donde se analizó la estabilidad o la evolución cognitiva de diferentes subtipos de DCL hacia un mayor grado de deterioro se constató que alrededor de un 60% de la muestra manifestó estabilidad cognitiva a lo largo de los tres años, mientras que el 40% restante evolucionó de diversas maneras (Díaz-Mardomingo et al., 2010). Aunque las tasas de conversión de DCL a demencia varían según los criterios de los diferentes autores, lo cierto es que en todos los casos son superiores a la prevalencia de demencia en personas mayores sanas. Diversos estudios longitudinales han mostrado una prevalencia en la población general de edad avanzada de entre el 3% y el 19%, con una incidencia de 8 a 58 por cada 1.000 personas al año, y un riesgo de desarrollar demencia de entre el 11 y el 33% a lo largo de 2 años (Gauthier et al., 2006). Petersen informó que, de las personas con DCL, cada año progresan a demencia entre un 12% y 15% de ellas (Petersen et al., 2014), a diferencia de los sujetos controles, cuya tasa de progresión a demencia se sitúa en torno al 1-2% (Petersen et al., 2001). Más aún, al cabo de 6 años, se estima que el porcentaje de conversión de los sujetos con DCL a demencia aumenta a un 80% (Petersen, 2004). Ganguli et al. (2004) muestra un patrón evolutivo donde una proporción sustancial de los pacientes diagnosticados con DCL en su primera evaluación permanecen estables o vuelven a la normalidad. En un estudio longitudinal (con una cohorte de 115 personas mayores) llevado a cabo en la Comunidad de Madrid se observó que del total de sujetos inicialmente evaluados y clasificados como DCL, el 12% de ellos evolucionó a demencia, en la mayoría de los casos a demencia tipo Alzheimer, en un periodo de tres años (Díaz-Mardomingo et al., 2010). A pesar de la relevancia de los datos, el valor predictivo del DCL se ha cuestionado, entre otras razones, por los resultados de estudios donde la gran mayoría de los individuos diagnosticados inicialmente no llegan a desarrollar demencia, a pesar de que el seguimiento a estos pacientes se mantiene en un tiempo significativo (Pérez et al., 2017).

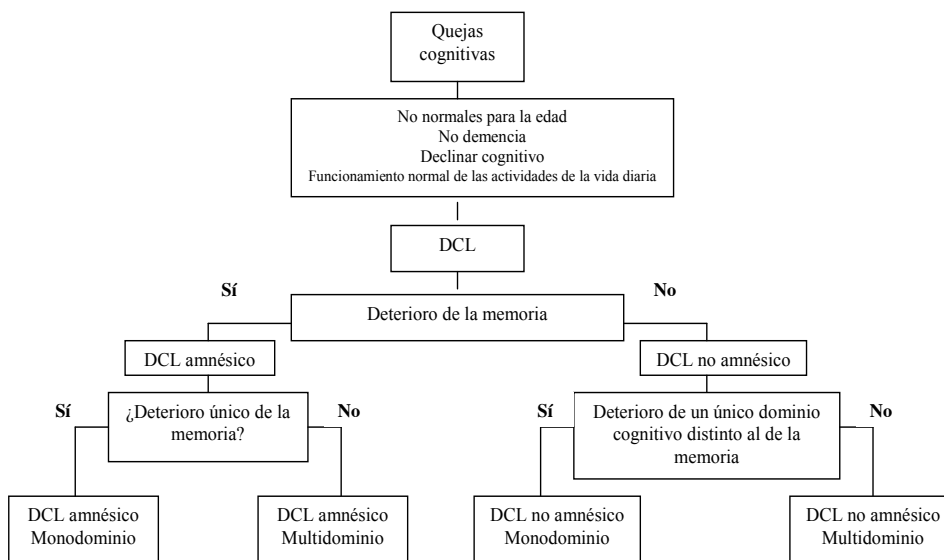
Clasificación del deterioro cognitivo leve. En su descripción preliminar los criterios para el diagnóstico del DCL se centraban en la evidencia de quejas subjetivas de pérdida de memoria, acompañadas de una pérdida de memoria objetiva ajustada a la edad y a la educación del sujeto,

pero que no cumplían con los criterios de demencia (Petersen et al., 1999). Posteriormente el Grupo Internacional de Trabajo en Deterioro Cognitivo Leve presentó en el año 2004 una ampliación del término basada en diferentes categorías, en función del número y tipo de dominios cognitivos afectados. La clasificación adoptada comienza con la determinación de si el paciente presenta un DCL amnésico (DCLa) o uno no amnésico (DCLna) y permite vincular cada perfil a cambios morfológicos y funcionales en diferentes estructuras del cerebro y, por lo tanto, a un supuesto pronóstico. Así pues, en el grupo DCLa se objetivan dificultades de memoria episódica (teniendo en cuenta la edad y el nivel de escolaridad) (Petersen, 2004) asociadas a alteraciones en la formación hipocampal (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2001), siendo este subtipo considerado una fase prodrómica de la EA (Gauthier et al., 2006). El DCLna se refiere a los pacientes que presentan una alteración leve en una única área cognitiva distinta de la memoria y su desarrollo se ha vinculado principalmente a alteraciones en la CPF (Pa et al., 2009) y a un estado prodrómico de otras demencias no relacionadas con la EA como la frontotemporal, la demencia por cuerpos de Lewy o la demencia vascular (Eliassen et al., 2017; Petersen et al., 2001; Petersen et al., 2014). Después, habría que determinar si la función cognitiva está alterada en un solo dominio, o en varios, conformando un DCL de dominio único o un DCL multidominio (DCLmd) (Petersen y Negash, 2008). El diagnóstico de DCLmd requiere la afectación de diversas funciones cognitivas –como el lenguaje, la atención, las funciones ejecutivas, las capacidades visoespaciales o visoconstructivas–, con o sin deterioro de la memoria. Por tanto, y en base a lo anterior, se pueden diferenciar los siguientes subtipos: DCL amnésico-monodominio (DCLa-monodominio) caracterizado por un déficit aislado de la memoria; DCLa-multidominio (DCLa-md) con dificultades en más de un dominio cognitivo, además de la memoria; DCL no amnésico monodominio (DCLna-monodominio) donde se objetivan problemas en una función diferente de la memoria y DCLna-multidominio (DCLna-md) con dificultades en diferentes funciones que no afectan a la memoria (Petersen y Negash, 2008) (Figura 12).

En cuanto a la prevalencia de los distintos tipos de DCL, se ha descrito que el más frecuente es el DCLa (comparado con el DCLna) (Petersen et al., 2010), pero cuando se consideran todos los subtipos, es el DCLa-md el que se presentaría con mayor frecuencia (Alexopoulos et al., 2006). En el trabajo de seguimiento longitudinal de Peraita et al. (2011) en el primer año se constató que el subtipo más frecuente era el DCLna, seguido del DCLmd, siendo el DCLa el menos frecuente. Asumiendo que el DCL es un síndrome variable y que el déficit cognitivo asociado podría representar ese cambio variable, algunos autores sostienen que el riesgo de demencia se incrementa cuando otros dominios, además de la memoria, empiezan a verse alterados, lo que indicaría que el síndrome se encuentra en un estadio más avanzado de la enfermedad neurodegenerativa (Alexopoulos et al., 2006; Tabert et al., 2006). Así, se postula que el DCLa-md comparte, aunque en un nivel menor de gravedad, las características propias de una enfermedad neurodegenerativa (como la EA) y por tanto representa un mayor riesgo de progresión a demencia (Díaz-Mardomingo et al., 2010; García-Herranz et al., 2015; Petersen et al., 2006).

Figura 12

Diagrama del diagnóstico diferencial y subtipos de deterioro cognitivo leve



Nota. Adaptado de “Mild cognitive impairment: an overview” (p. 47), por R. C. Petersen y S. Negash, 2008, *CNS Spectrums*, 13(1).

En un estudio de Junquera et al. (2020), donde se analizó el papel de las funciones ejecutivas para predecir la progresión de DCL a demencia se evaluaron 145 participantes, 51 cognitivamente sanos y 94 con DCL; se administraron diferentes pruebas de evaluación de las funciones ejecutivas al inicio y al año de seguimiento, además de pruebas de cribado cognitivo y medidas de las actividades instrumentales de la vida diaria. Mientras la clasificación tradicional del DCL basada en la distinción *amnésico-no amnésico* no mostró una capacidad predictiva, los sujetos con déficit en las funciones ejecutivas (perfil disejecutivo) permitieron explicar una proporción importante de la varianza vinculada a la conversión de DCL a demencia, incluso después de controlar la gravedad del DCL en la línea base. Concretamente, la flexibilidad cognitiva, la fluidez semántica y la planificación fueron los procesos que mejor predecían el riesgo de demencia (Junquera et al., 2020).

Aunque en los últimos años el DCL ha recibido gran atención como entidad clínica, se debe reconocer que todavía en la actualidad persiste cierto debate en lo referente a la caracterización de las personas diagnosticadas con este síndrome, a la validación del concepto y a si esta entidad representa una fase previa al desarrollo de una demencia (Díaz-Mardomingo et al., 2017; Meléndez-Moral et al., 2012; Pírez et al., 2017).

El Estrés y sus Hormonas: un Factor de Riesgo del Deterioro Cognitivo en la Vejez

El envejecimiento de la población es un proceso natural e inevitable, al tiempo que es un fenómeno creciente gracias a los avances médicos y a los esfuerzos sociosanitarios en la promoción de hábitos de vida saludables. Este hecho ha contribuido al envejecimiento de la propia población anciana y, lo que resulta ciertamente preocupante, al aumento significativo de condiciones patológicas que se extienden desde el DCL al síndrome demencial (Nichols et al., 2019). Debido a la naturaleza cambiante del DCL o a su falta de estabilidad, estudios epidemiológicos subrayan el hecho de que aparte de los trastornos neurodegenerativos subyacentes, posiblemente haya otros muchos factores que afecten al rendimiento cognitivo en las personas de edad avanzada; se destacan: la educación, los factores de riesgo vascular, la salud mental, los antecedentes genéticos, los cambios hormonales, entre otros. Estos factores podrían explicar por qué muchos casos de

deterioro son reversibles, mientras que otros progresan negativamente (Gauthier et al., 2006; Cabeza et al., 2018). Es preciso por tanto analizar las variables que puedan tener un impacto en este estadio en el que todavía hay un margen para la intervención terapéutica.

En relación con la función cognitiva, diferentes investigaciones han destacado el importante papel que juega el estrés y sus hormonas en población mayor (Lupien et al., 2018) sugiriendo, además que los cambios en el eje HHA (o incluso la falta de cambio), crucial en la respuesta de estrés, podrían diferir en cada perfil de envejecimiento (Gaffey et al., 2016). Existe un gran cuerpo de evidencia científica que muestra que el estrés es un factor de riesgo modificable del deterioro cognitivo en el envejecimiento por ser una experiencia que, además de malestar psicológico, conlleva un daño neurobiológico (Lupien et al., 2009; McEwen, 2008; Wilson et al., 2007). Se ha observado una relación entre el grado de degeneración del hipocampo y el estrés crónico en población mayor (Zimmerman et al., 2016; Koyanagi et al., 2019). En esta línea, y como se describió en anteriores capítulos, uno de los mecanismos sugeridos como causa del deterioro cognitivo asociado al estrés en este grupo de edad es la alteración del funcionamiento del eje HHA y el mecanismo de retroalimentación negativa que controla la secreción hormonal (Popp et al., 2015; Sapolsky, 1992).

Cortisol y deterioro cognitivo en el envejecimiento

El estudio científico de los efectos del estrés sobre la cognición ha centrado su interés en investigar si la disfunción del eje HPA puede representar un signo preclínico del deterioro cognitivo en la vejez (de Souza-Talarico et al., 2020) y también en determinar qué índices del cortisol salival presentan una relación más significativa con la función y disfunción cognitiva en el envejecimiento. Esta línea de investigación toma como punto de partida algunos trabajos anteriores que detectaron alteraciones en los niveles de cortisol salival tanto en ancianos sanos (Lupien et al., 1994) como con DCL (Ferrari et al., 1995; Li et al., 2006; Van Cauter et al., 1996). Autores como Lee et al. (2008) hallaron que los niveles más altos de cortisol en saliva correlacionaban con un peor funcionamiento cognitivo, especialmente cuando los sujetos portaban al menos un alelo del gen $\epsilon 4$ de la

Apolipoproteína E (APOE) el cual, además de ser un factor de riesgo genético para la EA, puede modular la relación entre el cortisol y el funcionamiento cognitivo. Asimismo, se ha informado de mayores concentraciones de cortisol basal en pacientes con DCL o demencia en comparación con los adultos mayores sanos (Lind et al., 2007; Popp et al., 2009; Popp et al., 2015; de Souza-Talarico et al., 2011; Wolf et al., 2002) resultando los altos niveles hormonales predictores de un deterioro cognitivo más rápido (Ouanes et al., 2017). Comparando sujetos con DCL, se ha reportado que los individuos que presentan una mayor alteración en el eje neuroendocrino del estrés ostentan mayores dificultades de memoria, así como un aumento más pronunciado de la sintomatología cognitiva a lo largo del tiempo, en comparación con los individuos con DCL con una respuesta de estrés normal (McDermott et al., 2019; Peavy et al., 2012; Popp et al., 2015). También en población clínica, algunos estudios han observado que la conversión de los adultos mayores con DCL a EA o de EA leve a moderada se asocia con el aumento de las concentraciones de cortisol (Csernansky et al., 2006; Popp et al., 2015), aunque otros trabajos no ofrecen apoyo a esta evidencia (Schrijvers et al., 2011). En un trabajo (de Souza-Talarico et al., 2020) se indicó que ciertas variables, como el cambio en la concentración del cortisol al despertar y la mayor reactividad del cortisol al estrés agudo, resultan predictores de problemas cognitivos en la vejez, siendo el deterioro directamente proporcional a la respuesta de estrés. En particular, los altos niveles hormonales matutinos se han vinculado con un estado cognitivo global más bajo, así como con una puntuación más baja en tareas de funciones ejecutivas, fluidez verbal, capacidades visoconstructivas y, con relación a la memoria, con un peor recuerdo libre inmediato (Venero et al., 2013). Asimismo, los niveles más altos de cortisol salival en la noche se han asociado con un rendimiento cognitivo global más deficiente, así como con dificultades en ciertas tareas de memoria declarativa y funciones ejecutivas a lo largo del tiempo (Li et al., 2006). En otro trabajo destacable se observó una relación significativa entre una DCS aplanada y una menor fluidez fonológica (Fiocco et al., 2006), proceso cognitivo vinculado con las funciones ejecutivas. Con respecto al cortisol en los diferentes momentos del día y su posible relación con los diferentes subtipos de DCL, algunos autores han descrito que los sujetos clasificados

como DCLna o DCLmd muestran, comparado con el grupo de controles cognitivamente sanos, un aumento significativo de los niveles de cortisol salival inmediatamente después de despertar (Venero et al., 2013). No obstante, para los sujetos con DCLa, donde hay fallos de memoria, algunos resultados no muestran el aumento en los niveles diurnos de cortisol salival (Sussams et al., 2020; Venero et al., 2013). Los hallazgos de un estudio longitudinal (Peavy et al., 2012) donde se analizaron las asociaciones entre el estrés crónico y el deterioro cognitivo en una muestra de personas mayores indican que la CAR se relaciona con el cambio de diagnóstico de normal a DCL, pero no con la progresión de DCL a demencia, donde, por el contrario, fue más relevante el papel del estrés percibido. De acuerdo con esta última información, es interesante destacar que, tal vez, los mecanismos implicados en la transición del envejecimiento normal al DCL pueden ser distintos de los que “empujan” o promueven el paso del DCL a la demencia. Se sugiere, por tanto, una distinta vulnerabilidad a diferentes factores en cada estadio que marca el paso de lo normal a lo patológico (Peavy et al., 2012). En un trabajo de investigación realizado por Harris y sus colaboradores (2017), se evaluó la relación entre la función cognitiva y los niveles de cortisol en diferentes grupos de edad de manera transversal y longitudinal, observando asociaciones negativas y significativas únicamente en tareas de fluidez categorial.

En base a los datos recogidos se puede destacar la relación entre el cortisol salival y la función cognitiva de las personas mayores, particularmente en los casos donde ya hay un deterioro. Dado que algunos estudios no han identificado alteraciones en los niveles hormonales en personas con DCLa, donde solo hay problemas de memoria, se sugiere que el cortisol salival podría ser un biomarcador de interés para la detección del deterioro cognitivo asociado a la CPF, como es el DCLna monodominio o el DCLna-md (Venero et al., 2013) donde hay alteraciones en otros procesos, como es el caso de las funciones ejecutivas.

Estrés percibido y deterioro cognitivo en el envejecimiento

Si bien el análisis del cortisol puede ayudar a identificar a subgrupos de personas con mayor vulnerabilidad al DCL, o incluso determinados subtipos de DCL, valorar los acontecimientos vitales

estresantes (Tschanz et al., 2013), puede ofrecer un escenario más amplio desde el que poder extraer conclusiones más fiables. El estrés percibido es una variable que puede medirse fácilmente mediante instrumentos de autoinforme o cuestionarios (Katz et al., 2016) y que podría relacionarse con la incidencia de quejas subjetivas de pérdidas de memoria en personas de edad avanzada (Molina-Rodríguez et al., 2016). También con la sintomatología depresiva, pues se ha descrito que la asociación entre el estrés percibido y la cognición, concretamente la memoria episódica, puede estar mediada por los problemas en el estado de ánimo siendo esta relación independiente de variables sociodemográficas y de salud (Zaheed et al., 2020).

Los adultos mayores con más estrés percibido asociado a sus circunstancias vitales corren un mayor riesgo de sufrir problemas cognitivos a lo largo del tiempo (Bell et al., 2021). Diferentes autores sugieren que los acontecimientos vitales estresantes y su impacto en la función cognitiva (Lupien et al., 2007; Ouanes et al., 2017; VonDras et al., 2005) pueden tener un papel importante en la conversión de DCL a demencia (Peavy et al., 2012). En esta línea, en un estudio se concluye que el aumento en los niveles de estrés percibido en la persona mayor se relaciona con una mayor probabilidad de deterioro de la memoria en los siguientes 10 años (Bell et al., 2021). Por su parte, el incremento de la emocionalidad negativa asociada a las experiencias vitales se ha vinculado con mayores dificultades en el procesamiento de la información afectiva que, a nivel cognitivo, se traduce en síntomas como rigidez o falta de flexibilidad. En consecuencia, se puede reducir el abanico de experiencias emocionales a una sola dimensión, siendo los acontecimientos percibidos únicamente como positivos o negativos (Ong y Bergeman, 2004).

De manera general se afirma que los adultos-mayores con niveles elevados de estrés percibido presentan más dificultades de memoria episódica, de velocidad de procesamiento y un mayor riesgo de padecer problemas de memoria (Bell et al., 2021) o DCL que las personas de su grupo de referencia con menor percepción de estrés (Katz et al., 2016; Wilson et al., 2005). Como dato destacable se ha indicado que, a pesar de los niveles más altos de cortisol en las personas con DCL, estas experimentan niveles más bajos de estrés percibido, en comparación con su grupo de

referencia (Guerdoux-Ninot y Trouillet, 2019). En otro estudio llevado a cabo por Ouanes et al., (2017), donde además del cortisol se analizó el estrés percibido, se concluyó que los niveles hormonales elevados se asociaban con un peor rendimiento de la memoria, siendo esta relación independiente de los acontecimientos vitales estresantes. En un estudio longitudinal (Koyanagi et al., 2019) con una muestra de 507 personas mayores, se observó que el estrés percibido, evaluado en la línea base, se asociaba con una tasa más rápida de deterioro cognitivo y que dicha relación persistía después de controlar variables como el nivel socioeconómico, la depresión y las enfermedades físicas crónicas. Los resultados del estudio muestran que por cada incremento de 5 puntos en la Escala de Estrés Percibido había un riesgo 1.30 veces más alto de incidencia de DCLa (Koyanagi et al., 2019). En otro trabajo (Tschanz et al., 2013) con una cohorte de personas mayores sanas se investigó la relación entre el estrés percibido y el estado cognitivo global. Los acontecimientos estresantes fueron evaluados mediante diferentes medidas como son, el número total de eventos, la valoración subjetiva y su impacto psicológico. Entre los resultados más destacables cabe mencionar el hallazgo de un declive más rápido entre los sujetos con menos años de educación que, al mismo tiempo, experimentaban un mayor número de acontecimientos vitales estresantes. En relación con este hecho, se ha informado que el nivel educativo es una variable que puede modular la reactividad del cortisol al estrés psicosocial, donde los participantes de edad avanzada con un bajo nivel educativo pueden mostrar una mayor respuesta (Fiocco et al., 2007).

Considerando que las personas con un DCL suelen ser más vulnerables a los efectos del estrés que las personas cognitivamente sanas, investigar el patrón neural de respuesta al estrés puede arrojar luz sobre las vías que contribuyen al inicio y/o al progreso del deterioro cognitivo en el envejecimiento. En un trabajo de investigación donde se examinó la relación entre el estrés percibido y los patrones neuronales de respuesta al estrés se observó que los sujetos con DCL y los controles no diferían en la recuperación al estrés agudo, pero sí en la rapidez con la que la función cerebral regresaba al “punto de partida”. Esta respuesta, más deficiente en las personas con DCL,

sugiere que la alteración cognitiva en la vejez conlleva una menor capacidad de recuperación al estrés (Wang et al., 2019) o, dicho de otro modo, una menor flexibilidad para afrontar los desafíos.

De acuerdo con la evidencia descrita, se puede afirmar que el estrés en el envejecimiento es un fenómeno complejo cuyo impacto sobre la cognición dependerá de la edad, el sexo, el estado cognitivo actual e incluso de variables como el nivel educativo. Además, se atribuye un papel diferente a la dimensión psicológica del estrés —el estrés percibido—, y a la dimensión biológica, determinada por el cortisol. Por ello, el cortisol y el estrés percibido pueden ser predictores distintos que apunten a trayectorias de envejecimiento diferentes, dependiendo del estadio en el que se encuentre la persona en la línea que separa lo normal de lo patológico. Cuando la persona muestra ya un funcionamiento por debajo de lo esperado, podrían ser las dificultades del entorno o las experiencias de estrés las variables más relevantes, o con un mayor peso, para la progresión hacia la demencia. Todo ello hace plausible plantear que, posiblemente, situaciones como la soledad y el aislamiento, como estresores psicosociales importantes, además de un factor de riesgo de envejecimiento patológico, puedan ser mucho más graves en las personas mayores con deterioro cognitivo que en las cognitivamente sanas. Al estudio del sentimiento de soledad en la vejez está dedicado el próximo capítulo.

Capítulo 4. La Soledad en la Vejez: un Estresor Psicosocial Significativo

El Diccionario de la Real Academia Española (RAE) define la soledad como la “carencia voluntaria o involuntaria de compañía”; también como un “lugar desierto, o tierra no habitada” y como el “pesar y melancolía que se sienten por la ausencia, muerte o pérdida de alguien o de algo”. De lo anterior se puede deducir que la soledad es un concepto complejo que aglutina desde emociones hasta procesos cognitivos; implica a la persona y a su grupo, engloba variables intrapersonales, culturales, toma de decisiones y está condicionada por factores externos. Pero, más aún, la soledad se relaciona estrechamente con variables de salud tales como la fragilidad y la vulnerabilidad al desarrollo de procesos patológicos (Yanguas et al., 2018). Es, por tanto, una experiencia multidimensional cuyo estudio puede ser abordado desde diferentes perspectivas: biológica, psicológica y social.

El presente capítulo se centra en la soledad en la vejez, entendida esta como una experiencia subjetiva, desagradable y dolorosa, que no siempre va unida al aislamiento social objetivo ya que las personas pueden llevar una vida relativamente solitaria y no sentirse solas y, a la inversa, pueden tener una vida social rica y sentirse solas a pesar de todo (Cacioppo et al., 2014). Cuando dicha situación se cronifica, puede convertirse en un estresor que, como tal, tiene la capacidad de provocar la alteración del eje HHA y agravar el declive propio de un cerebro añoso.

Como se verá a continuación, por su naturaleza y repercusiones, la soledad en las personas mayores es una soledad diferente a la que experimentan otros grupos de edad y por lo tanto debe ser analizada de manera específica bajo el prisma del envejecimiento. Desde ahí, la soledad en la vejez se considera un estresor, un factor de riesgo psicosocial implicado en el envejecimiento patológico.

Sentimiento de Soledad y otros Conceptos Relacionados

A lo largo de la historia se han desarrollado diferentes definiciones para explicar el complejo fenómeno de la soledad. A menudo en la literatura científica se observa una cierta confusión entre

algunos términos relacionados pero que, ciertamente, reflejan realidades diferentes: aislamiento social, sentimiento de soledad (*loneliness*), estar solo o aislado y *solitude*, son conceptos que no significan lo mismo pero que con frecuencia se usan como sinónimos (Nicolaisen y Thorsen, 2014; Routasalo y Pitkala, 2003).

La estrecha relación entre el aislamiento social y el sentimiento de soledad es debida al hecho de que las personas más solitarias a menudo se sienten más solas (Holt-Lunstad et al., 2015); sin embargo, como es bien sabido, no es lo mismo estar solo que sentirse solo, lo que sugiere que los aspectos cuantitativos y cualitativos de las relaciones sociales son distintos (Hughes et al., 2004) y pueden afectar al individuo de manera diferente y por diferentes vías. En este sentido, algunos hallazgos apoyan la idea de que el aislamiento social y la soledad tienen efectos endocrinos e inmunológicos únicos e independientes a pesar de estar relacionados entre sí (Zilioli et Jiang, 2021). Por lo tanto, soledad y aislamiento social son dos situaciones diferentes que requieren distintas estrategias de intervención (Steptoe et al., 2013).

En general, la mayor parte de las definiciones apuntan a la soledad como una circunstancia vital que genera un sentimiento negativo. Para Sullivan (1953) se trata de una experiencia sumamente desagradable relacionada con una insuficiente satisfacción de intimidad humana. Según Young (1982), la soledad es la carencia objetiva o percibida de relaciones sociales satisfactorias que puede conllevar manifestaciones de estrés psicológico. Weiss (1973) consideraba que la soledad ocurre cuando las relaciones interpersonales se perciben como inadecuadas y propuso que la soledad se compone de una dimensión social y otra emocional. Para Peplau y Perlman (1982) la soledad es una experiencia displacentera que ocurre cuando la red social es deficiente habiendo una discrepancia entre lo real u objetivo y lo deseado. Desde perspectivas biológicas o evolutivas (que se explicarán más adelante) Hawkey y Cacioppo (2010) estudian la soledad como una suerte de dolor social, una señal de aversión que ha evolucionado para activar determinadas respuestas, como la búsqueda de contacto, para minimizar el daño al *corpus* social y garantizar la supervivencia.

Diferentes clasificaciones de la soledad

Dependiendo del criterio que se utilice, la soledad cuenta con diferentes clasificaciones las cuales permiten definir y estudiar la soledad de manera más precisa y distinguirla con mayor acierto del aislamiento social u otras circunstancias relacionadas. Se pueden destacar las siguientes:

Soledad objetiva frente a soledad subjetiva. El componente objetivo de la soledad se corresponde con el aislamiento social y hace referencia a la ausencia real de compañía. Es un reflejo cuantificable del reducido tamaño de la red social y la escasez de contactos (Stephoe et al., 2013) que se refiere, así mismo, a la cantidad de tiempo que la persona literalmente está o vive sola (Victor et al., 2000). Estar solo es una experiencia consciente y en algunos casos controlable que no conlleva necesariamente una valoración negativa por parte de la persona que se encuentra en esa situación. En esta línea se situaría el término *solitude* que representa una soledad positiva o un aislamiento adaptativo, que no genera una experiencia tortuosa, sino que permite poner en marcha estrategias para afrontar la soledad, desde la soledad. Puede ser un estado deseado en un momento puntual, ya que incluso algunos individuos lo aprovechan para realizar acciones o incorporar nuevos aprendizajes que contribuyan a su desarrollo personal (Luanaigh y Lawlor, 2008). Así pues, el aislamiento social es una unidad de medida de la forma de convivencia que refleja la separación física de otros y que puede ocurrir, por ejemplo, como consecuencia de vivir solo en la multitud de la urbe o de residir en una zona rural geográficamente aislada (Tomaka et al., 2006). En tales casos, aunque la persona haya visto reducidos sus contactos, la experiencia psicológica consecuencia del aislamiento dependerá, entre otros factores, del control para gestionar la situación o de la capacidad de elección frente a la misma (Díez Nicolás y Morenos Páez, 2015). Cuando la separación del grupo es algo no deseado o viene impuesto desde el exterior, puede emerger el sentimiento de soledad (*loneliness*) referido este a la soledad percibida o sentida que es independiente del número y frecuencia de contactos (Díez Nicolás y Morenos Páez, 2015).

La soledad subjetiva o percibida, lo que se corresponde con el sentimiento de soledad o *loneliness*, es una variable determinada por el modo en que una persona experimenta y valora su

situación con respecto al grupo social (De Jong Gierveld y Raadschelders, 1982; Peplau y Perlman, 1982). En general, ha sido definida como un fenómeno psicológico multidimensional, potencialmente estresante, resultado de carencias afectivas, sociales y/o físicas, reales o percibidas, que tiene un impacto diferencial sobre la salud psicológica y física de la persona (Montero et al., 2001). Lo cierto es que las personas pueden sentirse solas incluso estando acompañadas, por lo que no hay diferencias significativas entre aquellas que se sienten solas y las que no, en relación con el tiempo que permanecen sin compañía (Cacioppo et al., 2014). Hay quienes contando con una red social reducida se sienten bien y suficientemente integradas, mientras que otras personas, con redes sociales del mismo tamaño, pueden sentirse solas (De Jong Gierveld y Havens, 2004). Así, aunque los factores relacionados con la red social se han considerado normalmente como predictores de la soledad (Dahlberg et al., 2015; Routasalo et al., 2006), estudios como el de Domènech-Abella et al. (2019) concluyen que la soledad es un predictor de los cambios en el aislamiento social, pero no a la inversa. Este hecho puede venir justificado por la anticipación que realiza la persona mayor sobre la disminución de sus redes sociales cuando, por ejemplo, experimentan un descenso en las capacidades físicas y mentales necesarias para la socialización (Cornwell y Waite, 2009). Se sugiere que la relación entre soledad y aislamiento social viene marcada por la calidad percibida de las relaciones que se mantienen (Cacioppo et al., 2014). Así, lo opuesto al aislamiento social sería la participación social o la socialización, y lo opuesto a la soledad sería el sentimiento de pertenencia o de integración en un grupo de referencia (De Jong Gierveld y Havens, 2004).

Soledad en función del vínculo. Como precursor de esta clasificación, Weiss (1973) distinguió entre soledad social y soledad emocional. Cada una de ellas se produce por diferentes motivos, están acompañada de distintas emociones y por tanto pueden ser resueltas con diferentes estrategias. La soledad social tiene lugar cuando la persona desea formar parte de un grupo con el que compartir experiencias, pero existe una carencia de relaciones cercanas que produce un sentimiento de falta de pertenencia, de no aceptación y de aislamiento. Puede resultar de la pérdida de roles sociales, tal y como sucede tras la muerte del cónyuge o por la jubilación. La soledad

emocional, en cambio, se refiere a una ausencia de relaciones de apego (Yanguas et al., 2018), es decir, de relaciones significativas que proporcionan seguridad (Weiss, 1973). La ausencia de vínculos emocionales genera una sensación de vacío motivado por el deseo de tener a alguien especial o cercano con quien compartir la vida (Yárnoz Yaben, 2008). Autores como DiTommaso y Spinner (1993) definieron la soledad emocional a través de dos componentes: la soledad familiar y la soledad romántica. En base a lo anterior, los autores desarrollaron la escala SELSA (del inglés, *Social and Emocional Loneliness Scale for Adults*) un cuestionario multidimensional compuesto por 37 ítems a partir del cual, posteriormente, crearon una versión reducida, la escala SELSA-S.

Soledad según su duración. En relación con la duración que perdura el aislamiento social o el sentimiento asociado, Young (1982) distinguió entre: una soledad pasajera, caracterizada por episodios breves de soledad; una soledad situacional, vinculada generalmente a acontecimientos vitales estresantes en los que la persona se siente sola (Montero et al., 2001) y una soledad crónica, que tiene lugar cuando la persona de manera habitual no cuenta con relaciones sociales o estas no son satisfactorias. Se ha estimado que para un 15-30% de la población general la soledad es un estado crónico (Hawkley y Cacioppo, 2010) que, particularmente en el caso de las personas mayores, tiene efectos negativos sobre la salud física y mental (Cacioppo et al., 2014).

La Soledad desde la Neurociencia Social

La Neurociencia Social es una disciplina dedicada a la comprensión de los mecanismos neurales, hormonales y genéticos que subyacen a las estructuras y procesos sociales que definen las especies sociales en general, y a los seres humanos, en particular. Desde esta perspectiva es posible obtener una explicación evolutiva de la aparición y el mantenimiento de la soledad y estudiar sus consecuencias con métodos neurocientíficos e integradores.

Según Cacioppo et al. (2014), el sentimiento de soledad (en inglés "*loneliness*") es un mecanismo biológico que alerta a los organismos de que el *corpus* social de su sistema integral de salud está en peligro. Se trata de una señal aversiva (con base en el cerebro) que, como la sed o el hambre, insta a los individuos a tomar medidas rectificadoras para preservar la homeostasis. Qualter

et al. (2015) plantean que el aislamiento social puede proporcionar una oportunidad para que el sujeto solitario evalúe su situación y pueda identificar relaciones seguras y productivas.

La soledad, cuando deja de ser una situación pasajera, produce un desequilibrio que genera respuestas conductuales contradictorias, aunque ambas dirigidas a la autopreservación. Por un lado, motiva a las especies sociales a buscar, mantener o reparar el componente social, porque es un aspecto de vital importancia para la supervivencia a largo plazo (Cacioppo et al., 2014; Layden et al., 2018). Pero, por otro lado, genera una fuerte motivación implícita para promover la supervivencia a corto plazo y ello tiene lugar mediante la sobreactivación del eje neuroendocrino del estrés, la hipervigilancia cognitiva ante posibles amenazas sociales y, a nivel conductual, mediante las conductas de alejamiento o retirada (Layden et al., 2018).

En los seres humanos, la soledad crónica produce sesgos cognitivos de tal manera que las personas más solitarias llegan a percibir su entorno como un lugar más amenazante, anticipando, por tanto, interacciones sociales más negativas. Lo anterior pone en marcha una “profecía autocumplida” o, lo que es lo mismo, debido a la creencia según la cual el entorno es inseguro, las personas solitarias (por el proceso de hipervigilancia) se distancian o evitan los contactos en mayor medida, lo que desembocaría en la perpetuación de la situación de aislamiento y la consiguiente consolidación de la idea inicial.

Este círculo o *bucle de la soledad* (Figura 13) se acompaña, según Cacioppo, de diferentes efectos. Una menor capacidad de regular los pensamientos, los sentimientos y el comportamiento, mayor hostilidad, estrés, pesimismo, ansiedad y baja autoestima y activa mecanismos neurobiológicos y respuestas conductuales que, cuando se cronifican, contribuyen al desarrollo de enfermedades (Cacioppo y Hawkey, 2009). Así pues, la soledad, no solo genera tristeza, sino que puede poner en peligro la salud. Es considerado, por tanto, un predictor significativo de morbilidad y mortalidad tan perjudicial como la obesidad o el tabaquismo (Cacioppo et al., 2014; Holt-Lunstad et al., 2015).

Figura 13

Esquema de los efectos de la soledad a nivel biopsicosocial



Nota. Adaptado de "Why may allopregnanolone help alleviate loneliness?" (p. 12), por S. Cacioppo y J. T. Cacioppo, 2015, *Med Hypotheses*, 85(6).

Áreas cerebrales relacionadas con la soledad y el aislamiento social

La investigación científica sobre los efectos del aislamiento social, tanto en seres humanos como en animales de experimentación, ha descrito la implicación de diferentes áreas o mecanismos cerebrales; se destacan: a) las estructuras necesarias para hacer frente a las amenazas y la aversión, como son la amígdala, la ínsula anterior y la corteza cingulada anterior; b) los sistemas de recompensa social, como el núcleo estriado ventral; c) ciertos mecanismos atencionales dirigidos a la autopreservación, como la CPF medial, la CPF orbitofrontal y el surco temporal superior, entre otros y; a nivel occipital d) la corteza visual (Cacioppo et al., 2014). En este contexto se puede destacar un estudio (Eisenberger et al., 2003) con técnicas de neuroimagen donde se observó que en la condición de exclusión social a la que fueron sometidos experimentalmente algunos sujetos, tenía lugar una activación de la parte dorsal de la corteza cingulada anterior cuya actividad, asimismo, es modulada (en circunstancias normales) por la CPF para regular la angustia social. Entre

las conclusiones, los autores señalan que la experiencia de sentirse excluido o fuera del grupo produce un malestar emocional que podría ser el equivalente al aspecto motivacional afectivo del dolor físico. Ambos estados podrían tener la misma base neuroanatómica y, por ende, la misma importancia para la supervivencia (Eisenberger et al., 2003). En otros experimentos (Cacioppo et al., 2014) se ha descrito que los sujetos aislados o con más niveles de soledad muestran un patrón particular de respuesta cerebral frente a estímulos con connotaciones negativas que es inverso al observado en el grupo de control.

Sistemas fisiológicos relacionados con la soledad y el aislamiento social

Como se destacó en anteriores apartados, el aislamiento social puede ser experimentado como una situación no deseada que genera un sentimiento doloroso (*loneliness*), o puede ser una situación aceptada e incluso buscada (*solitude*) sin una valencia emocional negativa. La importancia de considerar estas diferencias proviene de la evidencia que sugiere que las personas que se sienten solas o están solas de manera crónica pueden sufrir un declive en su estado de salud, viéndose afectados procesos neuronales y neuroendocrinos. Por ejemplo, desde estudios con modelos animales de aislamiento social se ha descrito que los sujetos aislados presentan, entre otros cambios o alteraciones, una disminución en la capacidad de neurogénesis, en factores tróficos como el BDNF (del inglés, *brain-derived neurotrophic factor*) y el NGF (del inglés, *nerve growth factor*) en el hipocampo, menor expresión del receptor GR, altos niveles de corticosterona en la CPF y a nivel anatómico se ha descrito un aumento en el tamaño de la corteza visual primaria (V1) (Cacioppo et al., 2014) y una atrofia en el *stratum oriens* del área CA1 hipocampal (para revisión ver Cruces et al., 2014).

Aunque los mecanismos fisiológicos que vinculan la experiencia de la soledad con las respuestas de salud son difíciles de determinar, la investigación experimental con animales ofrece varios paralelismos con los hallados en personas; se ha descrito, por un lado, que los efectos del aislamiento social crónico parecen ser más dependientes del vínculo social que ha sido interrumpido que del alejamiento en sí mismo; por otro lado, que el aislamiento social crónico y la soledad se

asocian con aumentos en la actividad del eje HHA y la participación de ciertos procesos inflamatorios del sistema inmune (Cacioppo et al., 2014). Asimismo, los modelos animales de amenaza social repetida también permiten equiparar las consecuencias neurales y biológicas del aislamiento a lo experimentado en seres humanos. Por ejemplo, varios estudios con macacos *rhesus* han demostrado que las condiciones de jerarquía social inestable aumentan el riesgo de mortalidad por infección viral (Capitanio et al., 1998) e inducen, tanto a un comportamiento socialmente ansioso, como a alteraciones inmunorreguladoras semejantes a las observadas en personas solitarias (Cacioppo et al., 2014). En base a la información precedente, se puede afirmar que la soledad es una experiencia psicológica con efectos potencialmente adversos a través de la respuesta biológica de estrés (Stephoe et al., 2004). Por ello, el estudio del funcionamiento del eje HHA en respuesta a esta amenaza psicosocial resulta de gran interés para conocer las vías de acción por las que la soledad puede afectar a la salud (Stephoe et al., 2004).

Implicación del eje HHA en los efectos de la soledad y el aislamiento social. Aunque se ha establecido que la soledad es una señal que insta a las especies a disminuir su nivel de aislamiento, se sabe relativamente poco sobre los procesos biológicos que median este comportamiento. Algunos resultados indican que la soledad a largo plazo es un marcador de angustia psicológica que altera las respuestas del cortisol (Stephoe et al., 2004). También se ha postulado que los individuos sometidos a una soledad crónica son altamente reactivos a los estresores y que la activación prolongada del eje neuroendocrino del estrés puede tener repercusiones sobre el sistema inmune (Boss et al., 2015). Según Sapolsky (2013), algunas personas socialmente aisladas están más estresadas por falta de desahogos sociales y de apoyo; este hecho, cuando tiene lugar, conduce a una activación crónica de las respuestas de estrés que favorece la supresión inmune y el desarrollo de ciertas enfermedades. Siendo así, se puede esperar que el detrimento del sistema defensivo del organismo podría estar en la base, al menos en parte, de la comorbilidad y la mortalidad asociadas a la soledad y el aislamiento.

Autores como Steptoe et al. (2004) examinaron la relación entre la soledad y la respuesta del cortisol al estrés agudo; aunque inicialmente no hallaron resultados significativos, una investigación posterior de este mismo grupo evidenció que las personas solitarias mostraban una señalización más deficiente de los GCs para inhibir las respuestas inflamatorias bajo estrés, no sólo debido a la sensibilidad atenuada de los receptores, sino también por una disminución en los niveles de liberación de la hormona. Este hecho ofrece apoyo a la hipótesis que sugiere que la desregulación del eje neuroendocrino del estrés podría ser uno de los mecanismos fisiológicos a través de los cuales la soledad tiene un impacto sobre la salud (Hackett et al., 2012).

Algunos estudios han descrito que la soledad se relaciona con una mayor secreción de cortisol diurno (Cacioppo et al., 2000; Doane y Adam, 2010; Steptoe et al., 2004) y con una mayor CAR incluso después de controlar variables como el sexo, el estatus socioeconómico, el tabaquismo y la masa corporal (Steptoe et al., 2004). Por el contrario, otros trabajos han hallado una menor CAR (Sladek y Doane, 2015) o una pendiente de cortisol más pronunciada a lo largo del día (Adam et al., 2006; Cacioppo et al., 2000; Steptoe et al., 2004). Cole et al. (2007) encontraron que los sujetos con mayores niveles de soledad mostraban una DCS más aplanada, en comparación con los menos solitarios (Cole et al., 2007). En un estudio longitudinal de Adam et al. (2006) se analizaron los niveles de cortisol en saliva de una muestra de personas mayores durante tres días consecutivos, en diferentes momentos cada día: al despertar, 30 minutos después de despertar y antes de ir a dormir. En este estudio, la soledad se valoró subjetivamente utilizando un autorregistro que los sujetos debían completar al final de la jornada. Los resultados mostraron que la soledad era un predictor del tamaño de la CAR y que dicha relación era independiente de otras variables sociodemográficas o del estrés percibido (Adam et al., 2006).

En resumen, se puede plantear que la activación crónica del eje neuroendocrino del estrés como consecuencia de un mayor aislamiento o del sentimiento de soledad tiene costes fisiológicos a largo plazo, ayudando a explicar, al menos en parte, las asociaciones entre la soledad crónica y las variables de salud en la vejez (Adam et al., 2006; Hackett et al., 2012).

Soledad en la Vejez: una Pandemia del Siglo XXI

Existe una idea generalizada de que la edad es un factor de riesgo para la soledad crónica, tanto en su dimensión objetiva como subjetiva. Lo cierto es que los datos sociodemográficos indican que con el envejecimiento aumenta el aislamiento social pues es frecuente, y cada vez más, que las personas mayores vivan sin compañía por circunstancias vitales inesperadas, aunque también, en algunos casos, por elección propia. Según Pinquart y Sörensen (2001) la experiencia de soledad a lo largo de la vida muestra una relación en forma de “U” siendo alta en la juventud o adolescencia, baja en la adultez y nuevamente alta en la vejez, donde aproximadamente el 10% de los adultos mayores manifiestan sentimientos de soledad. Los resultados de un estudio longitudinal que midió los niveles de soledad en una muestra de personas mayores durante cuatro años postulan que su prevalencia aumenta con el paso del tiempo (Gerst-Emerson y Jayawardhana, 2015) por lo que, sumado a lo que establecen otros autores, se puede concluir una relación positiva (Hansen y Slagsvold, 2016; Steptoe et al., 2013). En España, según el Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO) y el Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS), cerca del 60% de las personas mayores que viven solas han expresado preocupación, especialmente cuando están enfermos, pero también los fines de semana o los días festivos (Díez Nicolás y Morenos Páez, 2015). Pero en otros países, algunos estudios no han hallado esta relación positiva (Cohen-Mansfield et al., 2009; Holmén y Furukawa, 2002) o incluso concluyen que la soledad puede disminuir a lo largo de la vida (Schnittker, 2007; Victor et al., 2002) y que, objetivamente, si se controla el efecto de algunas variables fuertemente relacionadas con la soledad, el papel de la edad no es significativo (Green et al., 2001; Jylhä, 2004).

Datos sociodemográficos relacionados con la soledad en la vejez

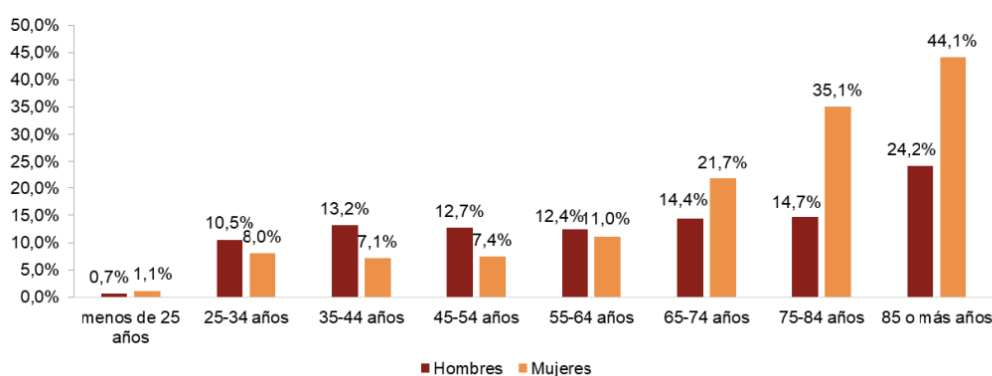
Coexistiendo con el aumento de la esperanza de vida y el descenso de la natalidad, el envejecimiento de la población ha experimentado unas cifras significativas en las últimas décadas. Lo anterior es un hecho generalizado en los países desarrollados, donde además se viene observando un envejecimiento de la propia población anciana, proceso que ha dado lugar a la llamada “cuarta edad”. Según estimaciones de Naciones Unidas (citado en Fernández Muñoz et al.,

2017), en el año 2060 el 10,7 % de la población de los países desarrollados superará los 80 años y el 4,5% en los países en vías de desarrollo. En la Unión Europea las previsiones apuntan a que la tendencia continuará hasta el año 2050, momento a partir del cual tenderá a ir disminuyendo (Fernández Muñoz et al., 2017). Como dato destacable, está teniendo lugar un proceso de feminización donde el porcentaje de mujeres de edad avanzada es superior al de hombres. Ello se debe, principalmente, a las diferencias de sexo en la tasa de mortalidad. No obstante, según informes de la Oficina Europea de Estadística, se estima que esta brecha se irá reduciendo ya que se empieza a evidenciar un aumento en la tasa de supervivencia de los hombres (Eurostat, 2020).

En España, la forma de convivencia más común entre las personas mayores ha sido la de pareja sin hijos, seguido de las personas que viven solas y en pareja con hijos en el hogar (Pérez Díaz et al., 2020).

Figura 14

Porcentaje de personas que viven solas según el sexo y la edad



Nota. Tomado de “Encuesta Continua de Hogares 2020” (p.5). INE, 2021.

En la Unión Europea, la proporción de personas mayores que viven solas es mayor en los países del norte y el oeste y menor en los países del sur y del este. En España, los últimos datos registrados (INE, 2021) indican que en el año 2020 había un total de 2131400 personas de 65 años o más viviendo solas. Siendo este uno de los países más envejecidos del planeta, se puede esperar que el número de hogares unipersonales de las personas de edad avanzada vaya en aumento. En efecto,

se ha documentado que, a partir de 85 años, descartando las que viven en residencias de mayores o instituciones, lo más frecuente es que las personas vivan sin compañía. En cuanto al estado civil, a partir de los 65 años el porcentaje de hombres casados en España supera al de las mujeres; entre las mujeres, comparando por estado civil, hay un aumento de las viudas a partir de los 75 años (Pérez Díaz et al., 2020).

Autores de referencia como Weiss (1973) han resaltado que la soledad es un sentimiento que puede surgir en cualquier momento de la vida y que puede afectar a cualquier persona, independientemente de su sexo, edad o características sociodemográficas. Además, como ocurre con el estrés, los acontecimientos y experiencias en edades tempranas pueden tener un impacto en la edad adulta, haciendo a las personas más vulnerables a las pérdidas y a la soledad (Nicolaisen y Thorsen, 2014). Pero, incluso en la vejez, la soledad puede cambiar a lo largo del tiempo (Dahlberg et al., 2015). Siendo así, *¿por qué estudiar la soledad particular de las personas mayores?* El hecho de que el aislamiento y la soledad en la tercera edad sea objeto de interés actual, no solo se debe a su prevalencia y efectos psicológicos (Beutel et al., 2017; Luanaigh y Lawlor, 2008), sino también, y especialmente, por sus efectos perjudiciales sobre la salud y la esperanza de vida. Teniendo en cuenta el incremento de personas de avanzada edad que se ven obligadas a vivir solas, la soledad se ha convertido en uno de los problemas psicosociales más relevantes de los últimos años al tiempo que, paradójicamente, es una de las enfermedades más devastadoras, silenciosas y difíciles de detectar (Díez Nicolás y Morenos Páez, 2015). Por tanto, es una problemática sociosanitaria que, no siendo novedosa, sí es cada vez más visible. Y es que la soledad en la vejez es diferente a la que puede sentir una persona de menor edad. El anciano que se siente solo tras perder al cónyuge se encuentra en una situación de soledad que puede hacerse crónica, al menos en lo que se refiere a la soledad emocional o romántica (Nicolaisen y Thorsen, 2014).

Factores de riesgo y de protección de la soledad en la vejez

Existen diferentes razones por las cuales una persona mayor puede estar sola o aislada de manera habitual: que los hijos se hayan independizado y vivan lejos (nido vacío), la llegada de la

jubilación –que genera una ruptura del contacto social diario, pérdida de roles y estatus– el fallecimiento del cónyuge o los problemas sensoriales y de salud, son situaciones vitales que favorecen que la persona mayor esté sola y cuente con un menor número de relaciones cercanas (Gardiner et al., 2018). Además de la edad, algunos estudios han relacionado, como factores de riesgo o protección, ciertas variables sociodemográficas tales como el estado civil, el estatus socioeconómico, el nivel educativo, la calidad de las redes sociales, el contacto con amigos, la red familiar; también algunos trastornos como la depresión y el estrés (Distel et al., 2010; Hawkey et al., 2008). Es importante resaltar que en ocasiones la soledad en la vejez se ha identificado con la depresión de manera bidireccional ya que existe un vínculo significativo entre ambas entidades (Kidambi y Lee, 2020). Pero lo cierto es que, siendo la relación entre la depresión y el sentimiento de soledad estrecha, se trata de entidades distintas (Luanaigh y Lawlor, 2008). Más aún, algunos estudios longitudinales han observado que la soledad suele ser un factor causal que puede preceder al trastorno neuropsiquiátrico en un período aproximado de hasta dos años (Cacioppo et al., 2006; Cacioppo et al., 2010; Domènech-Abella et al., 2019; Heinrich y Gullone, 2006).

A continuación, se describen algunas de las variables de riesgo y protección asociadas a la soledad y el aislamiento en la vejez.

Estado civil. Aunque también contribuye a aliviar la soledad social, tener pareja o estar casado actúa como un importante factor protector contra la soledad (Theeke, 2009) romántica o emocional (De Jong Gierveld y Van Tilburg, 2010). El matrimonio es un estado especialmente importante en la vida de los adultos mayores, no solo porque suele garantizar una compañía estable, un confidente, sino porque la relación de pareja está asociada con ciertas variables de salud física y psicológica (Robles y Kiecolt-Glaser, 2003; Yang, 2020).

Según se informa, las personas viudas, solteras o separadas presentan un mayor riesgo de experimentar el sentimiento de soledad (Cohen-Mansfield et al., 2009; Gerst-Emerson y Jayawardhana, 2015; Hughes et al., 2004; Losada et al., 2012; Luanaigh y Lawlor, 2008; Steptoe et al., 2013; Yárnoz Yaben, 2008) sobre todo las personas viudas o divorciadas/separadas (Savikko et

al., 2005) que, además, desean tener una relación (Dykstra y Fokkema, 2007). La viudez es considerada un factor de riesgo de aislamiento social (Aartsen y Jylhä, 2011; Losada et al., 2012; Victor et al., 2000) y un predictor significativo del sentimiento de soledad (Tan et al., 2019; Yang, 2020), sobre todo en personas que acaban de perder al cónyuge, y ello es independiente de la red sociofamiliar con la que cuenten (Victor et al., 2000). La diferencia en el grupo de personas sin pareja podría ocurrir porque mientras las divorciadas y viudas se encuentran solas por una situación forzosa, los solteros pueden estarlo, bien porque no han encontrado una pareja, bien porque han elegido esa forma de vida (Dykstra, 1995).

En cualquier caso, el matrimonio o tener pareja es considerado como el mayor factor protector contra el sentimiento de soledad (romántica o emocional), especialmente para los hombres mayores, pero también contra los efectos de la soledad sobre la cognición. En esta línea, los resultados de un estudio (Håkansson et al., 2009) indican que las personas que conviven con una pareja en la mediana edad presentan una menor probabilidad de deterioro cognitivo o demencia más adelante en la vida. El mayor riesgo, sin embargo, se evidenció en los sujetos portadores del alelo e4 de la Apolipoproteína E (APOE) que perdieron a su pareja antes de la mitad de la vida y seguían siendo viudos o divorciados en el momento del seguimiento.

Es importante destacar que, aunque el sentimiento de soledad presenta una alta correlación con el estado civil (Theeke, 2009), algunos autores plantean una idea interesante y es que un porcentaje no soslayable de personas mayores que dicen sentirse solas están casadas (De Jong Gierveld et al., 2009), hecho que suele ser frecuente en personas que han tenido matrimonios tensos o conflictivos (Dykstra y Fokkema, 2007; von Soest et al., 2020).

Situación de convivencia. Estrechamente relacionado con el estado civil se encuentra el hecho de vivir solo o acompañado, lo cual es un predictor de la soledad en la vejez (Theeke, 2009). En ocasiones, cuando existe un grado de incapacidad significativo, o incluso en algunos casos por elección propia, la persona mayor ingresa en un centro residencial para vivir allí de manera permanente o temporal. Aunque las necesidades básicas asistenciales pueden estar cubiertas, esta

forma de vida trae consecuencias muy diversas para el residente. Puede ser un entorno que favorezca la socialización, pero para algunos suele tener un impacto negativo a nivel psicológico e incluso de salud física. Existe una enorme variabilidad al respecto y muchas variables a tener en cuenta a la hora de determinar los efectos de la institucionalización en el anciano; por ello, es preciso puntualizar que el interés de esta tesis doctoral se sitúa dentro del marco en las personas que viven en domicilios.

Se ha establecido que las personas de edad que conviven acompañados por sus familiares presentan mayores niveles de salud mental, física y emocional, comparado con aquellos que viven solos (Hawkley y Cacioppo, 2010). Este hecho puede deberse a que disponer de compañía puede ser un importante recurso de apoyo y validación para la persona, lo que disminuye el riesgo de enfermar e incluso de sufrir accidentes (Vivaldi y Barra, 2012). Se considera que las personas mayores que viven solas tienen menos contactos cercanos, perciben las relaciones con sus amistades menos satisfactoriamente y resulta menos probable que tengan una pareja romántica (Hughes et al., 2004). En esta línea, en un estudio sobre la soledad en diferentes etapas de la vida (entre 25 a 75 años) se concluyó que vivir acompañado predecía los niveles más bajos de soledad (Hawkley y Cacioppo, 2010). Lo cierto es que a medida que la persona se aísla o ve reducidos sus contactos, es cada vez más difícil satisfacer o cubrir adecuadamente las necesidades psicosociales y de socialización. Lo anterior apunta a que las personas mayores, especialmente aquellas que viven solas, pueden percibir más soledad familiar, social y romántica, y ello es independiente de la frecuencia de contactos y la red social.

Relaciones sociales. Es sabido que la escasa interacción con amigos se asocia con un mayor sentimiento de soledad (von Soest et al., 2020). Aunque se sugiere que el tamaño de la red social suele decrecer en la vejez, en parte debido a las pérdidas involuntarias experimentadas en las etapas más avanzadas de la vida, la calidad de las relaciones puede ser un mecanismo compensatorio o protector frente al sentimiento de soledad (Hughes et al., 2004). Los resultados de un metaanálisis de Pinquart y Sörensen (2001) sostienen que la calidad de las relaciones sociales tiene un poder

explicativo de la soledad más de tres veces superior al de la cantidad de contactos sociales. Hawkley y Cacioppo (2010) afirman que es preferible tener relaciones que ofrezcan seguridad, confort, confianza y placer, aunque el contacto sea poco frecuente, que tener más amigos menos íntimos con interacciones frecuentes. El cultivo de las redes sociales, para favorecer un envejecimiento saludable, añade una importante perspectiva psicosocial a las terapias de “rejuvenecimiento” que hasta ahora han estado dominadas por enfoques biomédicos (Lai y Lee, 2019).

En resumen, la socialización no solo protege contra el aislamiento, sino que puede ser un factor protector conductual contra el sentimiento de soledad y sus efectos sobre la salud, en particular para los ancianos que presentan problemas cognitivos (Kim et al., 2023). Los contactos sociales satisfactorios y la integración social percibida podrían retrasar la mortalidad, en general, y la mortalidad por enfermedad cardiovascular, en particular.

Apoyo social. Se refiere a la ayuda emocional, instrumental y/o financiera que el individuo obtiene y percibe de su red de contactos e incluye también la evaluación subjetiva sobre la adecuación del apoyo recibido (Vivaldi y Barra, 2012). El apoyo social afecta predominantemente a la soledad emocional de forma indirecta, mientras que su impacto en la soledad social es en gran medida directa (Schnittger et al., 2012). En España, se considera que el apoyo social que perciben las personas de edad avanzada proviene del apoyo informal (Fernández-Ballesteros, 2002; Rogero-García, 2009), siendo algunos miembros de la familia los principales facilitadores de cuidados (Solé-Auró y Crimmins, 2014). En tales casos, y a diferencia de lo que sucede en países nórdicos, el sentimiento de soledad está más condicionado a la pérdida de ciertos vínculos que a la carencia de medidas sociales formales dirigidas a mitigar la soledad (Nyqvist et al., 2019).

El apoyo social es una variable que se encuentra relacionada con la salud y el bienestar ya que genera ciertas expectativas en el individuo acerca de los recursos con los que podrá contar ahora y en el futuro. Esta percepción puede reducir la vulnerabilidad de los individuos a la incertidumbre y al estrés, lo que tiene la capacidad de amortiguar la actividad cardiovascular en respuesta a amenazas psicosociales (Tomaka et al., 2006). El apoyo social puede ser un factor

especialmente relevante durante períodos de mayor estrés actuando como un mecanismo para mitigar las consecuencias fisiológicas negativas, o actuar como un recurso que, en situaciones más generales, permita afectar positivamente a la calidad de vida y ralentizar el proceso de envejecimiento patológico (Gow et al., 2013).

Considerando lo anterior, es de suma importancia atender al fenómeno de la soledad desde las diferentes dimensiones donde se ve afectada la socialización, desarrollar intervenciones para prevenirla, favorecer la creación de redes sociales y evitar el aislamiento social. Todo ello teniendo en cuenta las variables culturales emergentes en la sociedad actual, los factores sociofamiliares, las diferencias de sexo y su posible interacción. Si el aislamiento social se detecta pronto, el sentimiento de soledad, el deterioro cognitivo y el riesgo de mortalidad podrían reducirse mediante el uso de estrategias adecuadas.

Sentimiento de Soledad y Función Cognitiva en el Envejecimiento

Que la falta de socialización y la privación sensorial pueden alterar la salud mental es una evidencia que se ha vislumbrado con tremenda claridad durante la pandemia de COVID-19 (del inglés, *coronavirus disease*). Esta situación extraordinaria, marcada por el aislamiento y la pérdida de seres queridos, ha venido a recordar que mantener relaciones sociales es una necesidad de vital importancia para las personas mayores ya que tiene un efecto protector, no solo contra el sentimiento de soledad, sino contra el deterioro cognitivo (Yang, 2020). Se ha indicado que la asociación entre el aislamiento social y la función cognitiva tiene lugar fundamentalmente a través del papel mediador del sentimiento de soledad (Jang et al., 2021) y que la asociación negativa y significativa observada (Gow et al., 2013; O’Luanaigh et al., 2012; Tilvis et al., 2004) entre la soledad y el estado cognitivo global es independiente del tamaño de la red social y de otras variables relacionadas como la depresión (O’Luanaigh et al., 2012). En este sentido se puede hacer referencia a un estudio de intervención (Pitkala et al., 2011) donde se examinaron los efectos cognitivos de las terapias grupales dirigidas a favorecer la socialización en personas mayores solitarias; entre los resultados se encontró que los sujetos que habían participado en los talleres se beneficiaban, no

sólo en términos de reducción de la soledad y el malestar asociado, sino también en una mejora significativa de la función cognitiva. Longitudinalmente, algunas investigaciones han observado una correlación significativa entre la soledad en la línea base y el funcionamiento cognitivo a largo plazo (Kidambi y Lee, 2020) y que la soledad podría predecir el deterioro cognitivo en los próximos 12 años, lo cual es independiente de los factores sociodemográficos, la red social y la salud física y mental (Donovan et al., 2017). Así pues, la falta de una red social positiva –determinada por el aislamiento y el sentimiento de soledad–, puede predecir la aparición del deterioro cognitivo y la demencia (Cacioppo y Hawkley, 2009; Cacioppo et al., 2014; Fratiglioni et al., 2000; Montoliu et al., 2019) ya que las personas mayores con niveles más altos de soledad presentan un 20% más de probabilidad de presentar estas alteraciones, independientemente de otras variables sociales y de salud (Donovan et al., 2016). Pero esta situación puede verse afectada por factores socioeconómicos; por ejemplo, el nivel adquisitivo medio-bajo aumenta el riesgo de padecer un DCL en las personas con más soledad (Smith et al., 2021) y el nivel educativo más bajo contribuye a empeorar los efectos de la soledad sobre la función cognitiva (Shankar et al., 2013).

Todo ello posiciona al sentimiento de soledad como un factor de riesgo modificable de la alteración cognitiva (Luchetti et al., 2020; O’Luanaigh et al., 2012; Grillich et al., 2023) y como un marcador psicosocial importante para identificar a personas mayores con riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Aunque se trata de una variable subjetiva, puede ser cuantificada objetivamente y diferenciada de otras variables relacionadas como la depresión, la ansiedad y el aislamiento social objetivo (Donovan et al., 2016; Kidambi y Lee, 2020). Además, es interesante evaluar las funciones cognitivas más afectadas como consecuencia de la soledad ya que el análisis de esta relación podría predecir el perfil o pronóstico del deterioro. A continuación, se describen algunos resultados sobre la relación entre el sentimiento de soledad y las funciones cognitivas más afectadas en las personas mayores.

Con respecto a la memoria, si bien algunos estudios no refieren asociaciones importantes (Schnittger et al., 2012), otros han informado de correlaciones significativas y negativas entre la

soledad y procesos como el recuerdo inmediato y demorado (O'Luanaigh et al., 2012), siendo esta relación estable a lo largo del tiempo (Shankar et al., 2013). Con la memoria visual, O'Luanaigh et al. (2012) encontraron que la soledad se asociaba significativamente y de manera negativa y que esta relación persistía después de controlar variables como la depresión y diferentes factores sociodemográficos. En un estudio prospectivo, Wilson et al. (2007) evaluaron a 823 adultos mayores cognitivamente sanos a través de una extensa batería de pruebas que incluía medidas sobre la función cognitiva global, la memoria episódica, la memoria semántica, la memoria de trabajo y otras capacidades como la velocidad perceptiva y visoespacial. Entre los resultados más significativos se encontró que la soledad se asociaba con problemas en muchos de los dominios cognitivos evaluados y que dicha variable aumentaba por sí sola el riesgo de demencia, independiente del aislamiento social y de otros factores demográficos y de salud. Cabe destacar que en dicho estudio no se observó un incremento promedio en los niveles de soledad iniciales, a pesar de que sí se evidenció una disminución media en la cognición a lo largo del tiempo (Wilson et al., 2007). En otros trabajos (Holwerda et al., 2012; Holwerda et al., 2014) donde se diferenció entre la soledad subjetiva y el aislamiento social se concluye que el primer factor en la línea base (pero no el aislamiento) se relacionaba con un mayor descenso en las puntuaciones de los test cognitivos y un mayor riesgo de demencia. En un estudio longitudinal (James et al., 2011) se examinó la asociación entre la actividad social y la función cognitiva en una muestra de 1138 personas mayores sin demencia. Se utilizó para ello una batería de 21 pruebas que incluía test de memoria episódica, memoria semántica, memoria de trabajo, velocidad perceptiva y capacidad visoespacial. Los datos evidenciaron que la tasa de disminución cognitiva en los cinco dominios evaluados se reducía en un promedio del 70% entre las personas más activas socialmente, lo que permite concluir que los adultos y mayores más activos socialmente pueden padecer un menor deterioro cognitivo (James et al., 2011).

En relación con las funciones ejecutivas, estudios con pruebas neuropsicológicas indican que la soledad afecta de manera particular a los procesos de inhibición, al control atencional y la cognición social (Cacioppo y Hawkey, 2009; Montoliu et al., 2019; Tan et al., 2019). Asimismo, se ha

indicado que la soledad genera hipervigilancia hacia ciertos estímulos sociales, así como sesgos cognitivos que contribuyen a que el entorno se perciba como más amenazante (Cacioppo y Hawkey, 2009; Hawkey y Cacioppo, 2010). Boss et al. (2015) encontraron que cuando la soledad se valora de manera multidimensional, diferenciando entre soledad social y emocional, es la soledad social la variable más fuertemente correlacionada con el estado cognitivo global. En un estudio longitudinal de cuatro años de duración la soledad se relacionó significativamente y de manera inversa con los resultados en fluidez verbal al inicio del estudio, pero esta respuesta no persistió a lo largo del tiempo (Shankar et al., 2013). Según Schnittger et al. (2012), la fluidez verbal disminuida puede favorecer o predecir la soledad social, pero O'Luanaigh et al. (2012) indicaron que este vínculo desaparece tras controlar variables como la depresión y el tamaño de la red social. Asimismo, vivir en soledad se ha asociado con problemas de habilidades sociales y de comunicación; las limitaciones en la comunicación pueden desalentar la conversación, obstaculizar el desarrollo y mantenimiento de relaciones, aumentando así la soledad (Boss et al., 2015). Se ha indicado que los sistemas neuronales subyacentes al comportamiento social podrían estar menos elaborados en las personas solitarias quienes, en consecuencia, pueden ser menos capaces de compensar el declive cognitivo asociado a la edad (Wilson et al., 2007) por una supuesta menor reserva cognitiva.

Conclusiones del *Dublin Healthy Ageing Study* indican que la soledad en las personas mayores se asocia con menores puntuaciones en las medidas de cognición global y, en particular, con problemas de velocidad de procesamiento, de memoria visual, de fluidez categorial y de memoria verbal a corto plazo (O'Luanaigh et al., 2012). Estos resultados son independientes de variables posiblemente relacionadas como la depresión, el cociente intelectual, la cognición global y los factores sociodemográficos. En la línea de lo anterior, en otros estudios transversales donde se controlaron variables como la depresión, la red social y una amplia gama de factores cognitivos y demográficos se informó de correlaciones significativas y negativas entre la soledad y la velocidad de procesamiento (Gilmour, 2011; Gow et al., 2013). En una revisión sistemática que incluyó 10 estudios sobre la relación entre la soledad y la función cognitiva en personas mayores (Boss et al.,

2015) se determinó que la soledad afectaba negativamente al estado cognitivo general, la velocidad de procesamiento, el recuerdo inmediato y el recuerdo demorado. Los resultados del estudio de Wilson et al. (2007) evidenciaron que la soledad se asocia con un menor nivel cognitivo en la línea base y con un deterioro más rápido a lo largo del tiempo. No habiendo cambios significativos en la soledad, esta variable resultó fuertemente correlacionada con el deterioro cognitivo y el desarrollo de una demencia, aunque no con sus principales causas neurológicas, pues los análisis *post mortem* no objetivaron la presencia de patología cerebral en las muestras de los cerebros analizadas (Wilson et al., 2007). El *Rush Memory and Aging Project* (Bennett et al., 2005) informó que las personas que se encontraban solas y las que tenían una participación escasa en actividades sociales presentaban una mayor probabilidad de desarrollar EA en el futuro, independientemente del tamaño de la red social. Por otro lado, un trabajo con una amplia muestra procedente de la cohorte del estudio francés PAQUID (del francés, *personnes âgées QUID*) mostró que la satisfacción con los contactos, pero no el estado civil ni el tamaño de la red, era la variable más importante (Amieva et al., 2010). Con respecto al estado de ánimo, se postula que el sentimiento de soledad y la sintomatología depresiva pueden acelerar el declive cognitivo, pero que un bajo funcionamiento cognitivo no es causa ni predictor de un mayor sentimiento de soledad (Donovan et al., 2017).

Considerando la situación de convivencia y el estado civil, se ha descrito que los adultos que habitan con una pareja presentan una menor probabilidad de padecer un deterioro cognitivo en la vejez, comparado con las personas solteras, separadas o viudas que viven solas (Håkansson et al., 2009). Las personas viudas o divorciados muestran un riesgo tres veces mayor de deterioro cognitivo, siendo especialmente vulnerables los portadores del alelo $\epsilon 4$ de la APOE (Håkansson et al., 2009). No obstante, y a pesar de la evidencia bien establecida sobre el matrimonio como un recurso psicosocial y emocional importante para los adultos mayores, hay estudios que indican que la soledad afecta de manera significativa incluso a las personas casadas (Johar et al., 2021).

Aunque los datos descritos apuntan a un mayor compromiso de la función cognitiva asociado a la soledad, es preciso indicar que en muchos casos los resultados más significativos

desaparecen tras controlar, por ejemplo, ciertas variables sociodemográficas, el estado psicológico (Boss et al., 2015) y la interacción social (Gilmour, 2011).

La diversidad hallada en los resultados de los diferentes estudios puede deberse, entre otras causas, a la heterogeneidad de los sujetos de las muestras en cuanto a la función cognitiva, a la confusión conceptual entre aislamiento social y sentimiento de soledad, y a que apenas existen estudios que investiguen la relación entre la función coignitiva y la soledad discriminando entre soledad social y emocional. Así pues, se debe poner de relieve la necesidad de abordar de manera independiente el componente subjetivo y objetivo de la soledad, ofreciendo datos de interacción entre variables (Domènech-Abella et al., 2019), e incluir medidas más exhaustivas o diferentes escalas para evaluar la soledad de manera multidimensional.

Sentimiento de Soledad, Cortisol y Función Cognitiva en el Envejecimiento

Aunque la base teórica explicativa de la asociación entre la soledad y el declive cognitivo en la vejez es por el momento incierta, se sugiere que la soledad crónica, como estresor psicosocial significativo, puede provocar la alteración del funcionamiento del eje HHA y de su producto final, el cortisol (Adam et al., 2006; Doane y Adam, 2010). La desregulación de la respuesta al estrés ante las amenazas psicosociales tendría consecuencias a través de la función inmunológica, neuroendocrina y cardiovascular (Cacioppo et al., 2014) afectando, finalmente, la reserva cerebral y cognitiva (Holwerda et al., 2012). En tal caso, el hipercortisolismo persistente y la inflamación serían dos vías probables para explicar la relación entre la soledad y los problemas neurocognitivos (Boss et al., 2015). Algunos estudios recientes como el de Cohn-Schwartz et al., (2023) y el de Desai et al., (2023) indican que los adultos y mayores que se sienten solos presentan casi el doble de probabilidades de sufrir un deterioro cognitivo durante el envejecimiento. Asimismo, se ha evidenciado que las personas más solitarias presentan niveles más elevados de biomarcadores inflamatorios basales, así como respuestas reducidas de cortisol y respuestas elevadas de citoquinas frente a los estresores psicosociales (Hackett et al., 2012).

Zilioi et Jang (2021) han descrito que en personas adultas y mayores vivir solo y sentirse solo se asociaba con una disminución en los niveles de cortisol diurno, lo que indica un eje HHA desregulado y una pendiente diurna del cortisol más plana, y niveles más altos otros biomarcadores inflamatorios, y en otros estudios la soledad en la persona mayor se asocia con un aumento de los niveles del cortisol en saliva (Pauly et al., 2017).

En un estudio de Montoliu et al. (2019) donde se analizó el papel del eje HHA como mediador de la relación entre la soledad y la función cognitiva en personas mayores sanas, se observó que la soledad se asociaba significativamente con niveles más elevados de cortisol a la hora de ir a dormir, pero no con otros índices de cortisol analizados. Así, se concluye que los niveles de cortisol en la noche mediaban la asociación entre la soledad y el déficit cognitivo, comprometiendo la atención, la velocidad de procesamiento, las funciones ejecutivas y la memoria verbal inmediata.

En su conjunto, lo anterior sugiere que el sentimiento de soledad en la vejez podría constituir una señal de advertencia o un marcador psicosocial precoz del deterioro cognitivo. Aunque la soledad y el aislamiento social pueden conducir al deterioro cognitivo a través de la disminución de la actividad social e intelectual, también la soledad, a través del eje HHA, podría empujar al individuo a la línea de riesgo del deterioro cognitivo, comprometiendo los sistemas neuronales subyacentes, disminuyendo la reserva neuronal y favoreciendo que los individuos solitarios sean más vulnerables a la neuropatología relacionada con la edad (Donovan et al., 2016; Fratiglioni et al., 2000; Wilson et al., 2007).

Así como las capacidades cognitivas se pueden entrenar y potenciar a lo largo de la vida, la red de contactos y la satisfacción social son susceptibles de aumentar o mejorar en cualquier momento. Según la llamada "hipótesis del rejuvenecimiento", las personas mayores con una mayor motivación para cultivar redes sociales son biológicamente más jóvenes, según los niveles de cortisol y la longitud de los telómeros, comparado con su grupo de iguales menos motivados para establecer contactos (Lai y Lee, 2019). Esta idea ofrece una nueva perspectiva y una dirección potencialmente fructífera para la investigación geriátrica ya que, además, la socialización y la prevención de la

soledad, como cualquier hábito neurosaludable, favorecen la reserva cognitiva para lograr un cerebro más resistente a los efectos del envejecimiento (Henderson, 2014; Luchetti et al., 2020). Se debe considerar, además, que el efecto de las redes sociales puede ser más crítico entre los ancianos que ya presentan un con deterioro cognitivo (Kim et al., 2023).

¿Afecta por igual la Soledad a las Mujeres y a los Hombres?

Para responder a la cuestión que presenta este apartado es interesante considerar, en primer lugar, la prevalencia de la soledad entre mujeres y hombres y, en segundo lugar, las diferencias basadas en el sexo en relación con las necesidades de socialización.

Algunos datos afirman que son las mujeres quienes presentan mayor soledad (Dong y Chen, 2017; Hyland et al., 2018; Pinguart y Sörensen, 2001) porque al tener una mayor esperanza de vida, y por tanto mayor probabilidad de enviudar (Díez Nicolás y Morenos Páez, 2015; Nicolaisen y Thorsen, 2014), es esperable que el sentimiento negativo consecuente esté más presente en este grupo (Losada et al., 2012). A nivel psicológico, el fallecimiento del cónyuge puede venir acompañado de una disminución de nivel adquisitivo (Ha et al., 2006), haciendo la situación de duelo todavía más estresante. Asimismo, se ha descrito que las mujeres mayores suelen tener menos posibilidades de encontrar una nueva pareja romántica que los hombres (Nicolaisen y Thorsen, 2014), lo que daría lugar a una mayor soledad romántica. Taylor et al. (2000) afirman que las mujeres priorizan la creación y mantenimiento de relaciones sociales como mecanismo para manejar la adversidad o resolver problemas. Por ello, se puede esperar que cuando la mujer se encuentra sola o aislada se vea privada de su principal herramienta para afrontar las dificultades; esta circunstancia puede ser altamente estresante y, a largo plazo, puede aumentar la probabilidad de sufrir alteraciones. Esto apoyaría la idea de que la soledad en la vejez (como se sugiere que ocurre con el propio proceso de envejecimiento) es más frecuente en las mujeres (Abellán García et al., 2018; Rico-Urbe et al., 2016) y que las mujeres que se sienten solas pueden presentar un envejecimiento menos saludable (Torres et al., 2023). Pero se debe considerar que, por razones culturales los hombres, pueden ser más reacios a admitir sentimientos de soledad, lo que podría

afectar o distorsionar los resultados de los informes (Nicolaisen y Thorsen, 2014; Rico-Uribe et al., 2018). En este sentido, hay autores que sostienen que son los hombres mayores quienes se sienten más solos (van den Broek, 2017; Djukanović et al., 2015; Yanguas et al., 2018) porque de manera general tienden a centrarse más en la relación de intimidad con su pareja (Dykstra y Fokkema, 2007), suelen contar con redes sociales menos diversas (Rico-Uribe et al., 2016), participan menos en actividades grupales y obtienen un menor beneficio de las relaciones sociales fuera de la familia (Yang, 2020). Se ha indicado que el aislamiento social se puede asociar con un peor funcionamiento cognitivo en los hombres mayores, en parte a través del aumento de las respuestas inflamatorias (Qi et al., 2023). Estas circunstancias en los hombres aumentarían el riesgo de soledad en el caso, por ejemplo, de enviudar, presentando niveles significativamente más altos en todas las escalas de soledad: social, familiar y romántica (Yárnoz Yaben, 2008), así como un mayor estrés percibido asociado al cambio de rol cuando, por ejemplo, enviudan y tienen que hacer frente a tareas domésticas para las que antes no estaban habituados (Rico-Uribe et al., 2018). Esta tendencia de mayor tasa de soledad en el sexo masculino viene apoyada por estudios a nivel nacional como el realizado por el Programa de Mayores de la Fundación Bancaria la Caixa (Yanguas et al., 2018).

Se deben considerar también los estudios que postulan que no hay diferencias significativas entre mujeres y hombres (Dahlberg et al., 2015). Así pues, algunos autores han indicado que el sexo debería vincularse con la soledad solo cuando en los análisis se controlan otras variables relacionadas (Montoliu et al., 2019; Victor et al., 2005; Yang, 2020). Considerando el estado civil, se ha determinado que los hombres solteros o viudos constituyen el grupo que más soledad refiere (Dykstra, 1995; Pinquart, 2003), mientras que los hombres casados se situarían en el extremo opuesto, con las mujeres solteras y casadas en un nivel intermedio (Dahlberg et al., 2015; Yárnoz Yaben, 2008). Esta diferencia es especialmente relevante cuando se compara la soledad de los hombres que no tienen pareja ni hijos, y que viven solos (van den Broek, 2017), con aquellos que sí los tienen (Zhang y Hayward, 2001).

Lo cierto es que entre las personas adultas-mayores el rol determinado por el sexo ha cambiado en los últimos años afectando dicho cambio a las relaciones y necesidades de socialización y, probablemente, también a la experiencia de soledad entre mujeres y hombres (Dykstra y Fokkema, 2007). No obstante, se ha postulado que la viudez, la depresión y los problemas de movilidad podrían predecir el sentimiento de soledad en el caso de las mujeres y el reducido número de contactos sociales en el caso de los hombres (Dahlberg et al., 2015). Asimismo, las mujeres con relaciones tensas suelen sentir más soledad, mientras que los hombres con limitaciones funcionales que perciben un apoyo excesivo por parte de su entorno tienden a sentir mayor soledad (Warner et al., 2019).

Como se indicó anteriormente, una de las vías que puede justificar el declive cognitivo asociado a la soledad apunta al papel del eje HHA y, en particular, del cortisol. Aunque supuestamente puedan existir diferencias en la respuesta fisiológica de estrés de hombres y mujeres, cuando además se considera la soledad los resultados muestran cierta controversia (Montoliu et al., 2019; Steptoe et al., 2004). En lo que concierne al impacto de la soledad sobre la función cognitiva diferenciando entre hombres y mujeres, se debe destacar que, por el momento, son pocos los estudios que han investigado esta relación habiéndose hallado resultados poco concluyentes, cuando no una ausencia de diferencias (Montoliu et al., 2019).

Johar et al. (2021) han descrito que los hombres que se sienten solos muestran una DCS más aplanada y una menor CAR, comparado con los controles con menos sentimiento de soledad. Esta relación se mantiene incluso después de controlar variables relacionadas como los hábitos y diversos factores psicosociales. En las mujeres, estos autores no se observaron asociaciones significativas entre la soledad y los niveles de cortisol, aspecto que sugiere un impacto de la soledad en la dinámica del patrón circadiano del eje HHA en el caso de los hombres con más niveles de soledad (Johar et al., 2021).

El estudio de los efectos de la soledad en la vejez es un campo de investigación con un enorme potencial. La base del creciente interés se debe a que la soledad entre los mayores es un

problema de salud pública y social que, como tal, se debe investigar y afrontar formalmente, no solo para aliviar una posible fuente de sufrimiento, sino también para reducir la aparición de enfermedades físicas, psicológicas y cognitivas y los gastos en la atención sociosanitaria (Gerst-Emerson y Jayawardhana, 2015). Vivir en compañía de los seres queridos es lo deseable; la soledad, no solo produce tristeza, sino que perjudica gravemente la salud y la cognición. Dadas las dimensiones que se ven afectadas en las personas mayores que viven solas y se sienten solas, países como el Reino Unido y Japón han creado el Ministerio de la Soledad, estructura administrativa desarrollada, entre otros propósitos, para estudiar y gestionar esta compleja problemática.

El proceso de envejecimiento es un camino inevitable por el que la mayoría –con temor o rechazo– espera transitar. Se desea que la etapa más larga de la vida sea un momento de júbilo y tranquilidad, pero lo cierto es que el futuro trae consigo, no solo incertidumbre, sino situaciones estresantes y traumáticas a las que hacer frente. En el año 2020 el *mapa mundi* se pintó de negro por una amenaza biológica invisible que situó como víctimas de primera línea a las personas mayores. La pandemia COVID-19 se sumó a la pandemia de la soledad, confinando a este grupo de edad al total aislamiento y favoreciendo una situación de discriminación tan triste como dantesca: residencias con personas abandonadas a su suerte e incluso fallecidas en sus camas. Los ecos de esta situación ahora ya del pasado siguen resonando en el presente. Por ello, garantizar la sana compañía y el apoyo a las personas mayores es la mejor vacuna contra el estrés derivado de la soledad y un mecanismo de lucha frente al deterioro cognitivo.

Los capítulos que han formado el marco teórico de la presente tesis doctoral responden a temas diferentes, pero fuertemente relacionados entre sí. Los resultados de la relación entre las variables psicosociales y neuroendocrinas analizadas, y sus efectos sobre la función cognitiva de una muestra de personas mayores, se presentan detalladamente en los apartados correspondientes al trabajo de investigación.

PARTE II:

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Aunque en los últimos años algunos estudios han mostrado que los déficit cognitivos asociados a la vejez se retrasan cada vez más (Gerstorf et al., 2015), no se debe soslayar que los años de vida ganados, por las mejores condiciones de vida y los avances médicos, han venido acompañados de “nuevas” enfermedades para las que todavía no existen terapias curativas. Los síntomas cognitivos y emocionales devienen en muchos casos en importantes limitaciones funcionales que comprometen la calidad de vida de las personas mayores y de sus cuidadores. Todo ello ha motivado que el número de investigaciones en torno a los procesos neurodegenerativos en este grupo de edad vaya en aumento.

Se sugiere que la prevención del deterioro cognitivo puede considerarse una opción factible mediante el control de los factores de riesgo. Si el estrés y la soledad son dos factores de riesgo modificables, no cabe duda de la importancia de analizar todas las dimensiones que definen ambas situaciones y que contribuyen a un envejecimiento patológico. Desde una perspectiva preventiva, se sugiere que, si una intervención fuese capaz de retrasar en cinco años la aparición del deterioro cognitivo, el número de pacientes con demencia se reduciría de manera considerable (Sperling et al., 2011). A ello se suma, además, la importancia de imprimir una perspectiva de sexo ya que las diferencias entre mujeres y hombres mayores afloran, no solo cuando se analizan las condiciones socioeconómicas que afectan a la población, sino también cuando se estudian las variables relacionadas con la salud.

Este nuevo enfoque adscrito al estudio del envejecimiento ha sido también la base teórica motivadora del presente trabajo de tesis doctoral. El estudio de las variables *biopsicosociales* que afectan a la persona mayor ha tenido como finalidad última identificar variables de la función cognitiva relacionadas con el sentimiento de soledad, el cortisol y el estrés percibido. Tras un arduo proceso de búsqueda de información, se ha constatado la divergencia de resultados de investigación, cuando no la ausencia de datos concluyentes que guíen el estudio de las variables más

relevantes en el envejecimiento cognitivo normal y sirvan de referencia para establecer líneas divisorias frente a los cambios patológicos.

Al abordar el estudio del sentimiento de soledad se observó una cierta confusión entre algunos términos relacionados pero que, ciertamente, reflejan realidades distintas. Para superar este primer obstáculo, se analizó el sentimiento de soledad como una variable psicosocial, diferente al aislamiento social o la falta de contactos. Asimismo, se ha constatado que la mayoría de los estudios sobre la soledad utilizan medidas globales para captar una realidad que, en esencia, es multidimensional. Este hecho puede generar confusión a la hora de interpretar los resultados ya que la soledad social y la soledad emocional, estando relacionadas, afectan de manera diferente y requieren estrategias de intervención específicas. En base a esta importante cuestión, resultó necesario examinar el sentimiento de soledad de manera amplia considerando la soledad familiar, la soledad romántica y la soledad social como variables independientes dentro de un mismo constructo.

En relación con la función cognitiva, se ha constatado que la diversidad de resultados puede deberse, entre otras razones, a la heterogeneidad de los sujetos de las cohortes en cuanto a la función cognitiva y a la falta de control de variables relacionadas. La muestra en este trabajo estaba formada por un número representativo de mujeres y hombres mayores sin demencia, que realizaban actividades de la vida diaria y que no tenían problemas de salud discapacitantes o trastornos neuropsiquiátricos. La mayoría de las pruebas empleadas para evaluar la función cognitiva son usadas frecuentemente en la investigación sobre envejecimiento y cuentan con valores normativos para población española según la edad y el nivel educativo.

Otro aspecto detectado es una cierta limitación metodológica en el estudio del estrés y su relación con la función cognitiva. No son muchas las investigaciones donde se explora conjuntamente el estrés percibido y el cortisol en personas mayores. Para el estrés percibido se suelen utilizar medidas de autoinforme donde, por lo común, no se establecen límites temporales. En este trabajo se ha diferenciado entre el estrés actual y el asociado a acontecimientos del pasado,

y se ha tenido en cuenta la intensidad de estrés total que representa un estrés crónico o de larga duración. Asimismo, el análisis de diferentes parámetros del cortisol ha ofrecido la oportunidad de determinar predictores de variación del ritmo circadiano de esta hormona y su relación particular con las variables psicosociales y cognitivas.

Un estudio exhaustivo de las diferentes variables relevantes en la vejez y el análisis de su relación permite crear un marco teórico más preciso para hallar posibles predictores significativos de la función cognitiva. Se espera que las conclusiones puedan servir de guía para futuras investigaciones y contribuyan a sumar cuerpo de evidencia para los estudios científicos orientados a resolver, mediante la práctica, problemas importantes que afectan a la vida de las personas mayores.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivo General

Investigar la relación entre el sentimiento de soledad y el estrés percibido, ambas como variables psicosociales, los niveles diurnos de cortisol libre en saliva, como variable neuroendocrina, y la función cognitiva de una muestra no clínica de personas mayores.

Objetivos Específicos e Hipótesis

1. Examinar si existe una relación entre la soledad, ya sea emocional (familiar o romántica) o social y el patrón circadiano de cortisol libre. Basándonos en investigaciones previas que resaltaron asociaciones distintas entre la soledad, en su dimensión social y emocional, y los problemas de salud, siendo la soledad emocional más prevalente y perjudicial para la salud que la soledad social (Peerenboom et al., 2015; O'Súilleabháin et al., 2019), formulamos la hipótesis de que la soledad emocional tendrá una asociación más fuerte con un patrón alterado de cortisol diurno en comparación con la soledad social. Debido a los hallazgos mixtos en la literatura respecto a la relación entre la soledad y los índices de cortisol diurno, no podemos determinar la dirección de estas asociaciones.

2. Analizar el efecto de la soledad familiar, la soledad romántica y la soledad social, respectivamente, sobre la función cognitiva en las personas mayores. La hipótesis subyacente postula que los niveles más altos de soledad podrían comprometer la función cognitiva y que la soledad social y emocional afectan de manera particular a las capacidades cognitivas.

3. Valorar el grado de asociación de la soledad familiar, la soledad romántica y la soledad social con el estrés percibido. La hipótesis plantea que la soledad puede incrementar la percepción de estrés.

4. Analizar la relación entre los diferentes índices de cortisol salivar y la función cognitiva. La hipótesis sugiere que el patrón circadiano de los niveles de cortisol puede mediar los cambios específicos en la función cognitiva en personas mayores.

5. Conocer la relación entre el estrés percibido actual, pasado y total, respectivamente, y la función cognitiva. Según nuestra hipótesis, la intensidad del estrés percibido comprometería las capacidades cognitivas.

6. Determinar si hay diferencias entre mujeres y hombres en las distintas variables estudiadas y si las relaciones entre la soledad, el estrés percibido y el cortisol conllevan diferencias de sexo. Considerando las evidencias reportadas que muestran asociaciones más fuertes entre sentimientos de soledad y resultados adversos para la salud mental, como la depresión, baja satisfacción con la vida y resiliencia, en hombres mayores en comparación con mujeres mayores (Holwerda et al., 2012; Zebhauser et al., 2014; De Jong Gierveld et al., 2015), y que se ha indicado la existencia de niveles alterados de cortisol diurno en hombres adultos y mayores que experimentan soledad (Papp et al., 2013; Johar et al., 2020), anticipamos que la relación entre la soledad social y emocional con los índices de cortisol diurno será más pronunciada en hombres mayores que en mujeres y que esto también se reflejará en la interacción entre la soledad, el cortisol y la función cognitiva.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio transversal sobre una cohorte de personas mayores donde se valoró el sentimiento de soledad (emocional y social), los niveles circadianos de cortisol libre en saliva, el estrés percibido y el rendimiento en diferentes test cognitivos.

Participantes

Los participantes del presente trabajo pertenecían a la cohorte del grupo de investigación COGNI-UNED que eran residentes en Madrid capital y en las ciudades madrileñas de Las Rozas, Las Matas y Pozuelo de Alarcón. Todos los participantes firmaron un documento de consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la UNED. De manera general, los criterios de inclusión y exclusión se basaron en los siguientes aspectos:

Criterios de inclusión

Personas a partir de los 60 años y cognitivamente sanas.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron: a) tener algún tipo enfermedad psiquiátrica, neurológica o física grave, discapacitante; b) padecer diabetes; c) abuso de alcohol u otras drogas, etc.; d) haber sufrido un accidente cerebrovascular (ACV); e) haber tenido o tener algún proceso cancerígeno; f) estar recibiendo tratamiento con corticoides o con opioides, ya que estos fármacos suprimen la síntesis de cortisol en las glándulas suprarrenales (Nicolson, 2008); g) padecer una depresión clínica, o tener una puntuación superior a 5 en la versión reducida de la Escala de Depresión Geriátrica (Yesavage et al., 1983).

Procedimiento General

Las entrevistas, las evaluaciones neuropsicológicas y la recogida de muestras de saliva se llevaron a cabo en el centro de mayores de referencia de cada participante o en un despacho de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED). En casos

excepcionales, si el sujeto presentaba problemas de movilidad, se entrevistaba y valoraba en su propio domicilio. A continuación, se muestra el esquema (Figura 15) donde se reflejan las fases y actividades relacionadas con el procedimiento de evaluación y la recogida de información.

En el primer encuentro con los participantes se clarificaban los objetivos del estudio, el compromiso y los criterios de inclusión. La duración de la entrevista y evaluación fue de 1h y 30 minutos aproximadamente, realizándose de forma individual y manteniendo unas condiciones ambientales adecuadas para minimizar el cansancio de los participantes y evitar posibles distracciones. En esta entrevista se les entregaban 5 tubos para la recogida de muestras de saliva (Salivette®; Sarstedt-Alemania) junto con unas instrucciones escritas donde se explicaba cómo proceder para la recogida autónoma de las muestras a lo largo del día.

El segundo encuentro, fijado con cita previa, tenía lugar una semana después del primero y tenía una duración aproximada de 30 minutos. En esta segunda sesión los participantes entregaban los tubos (Salivette®) con las muestras de saliva congelados para su posterior procesado y almacenaje en el laboratorio para el posterior análisis de los niveles de cortisol.

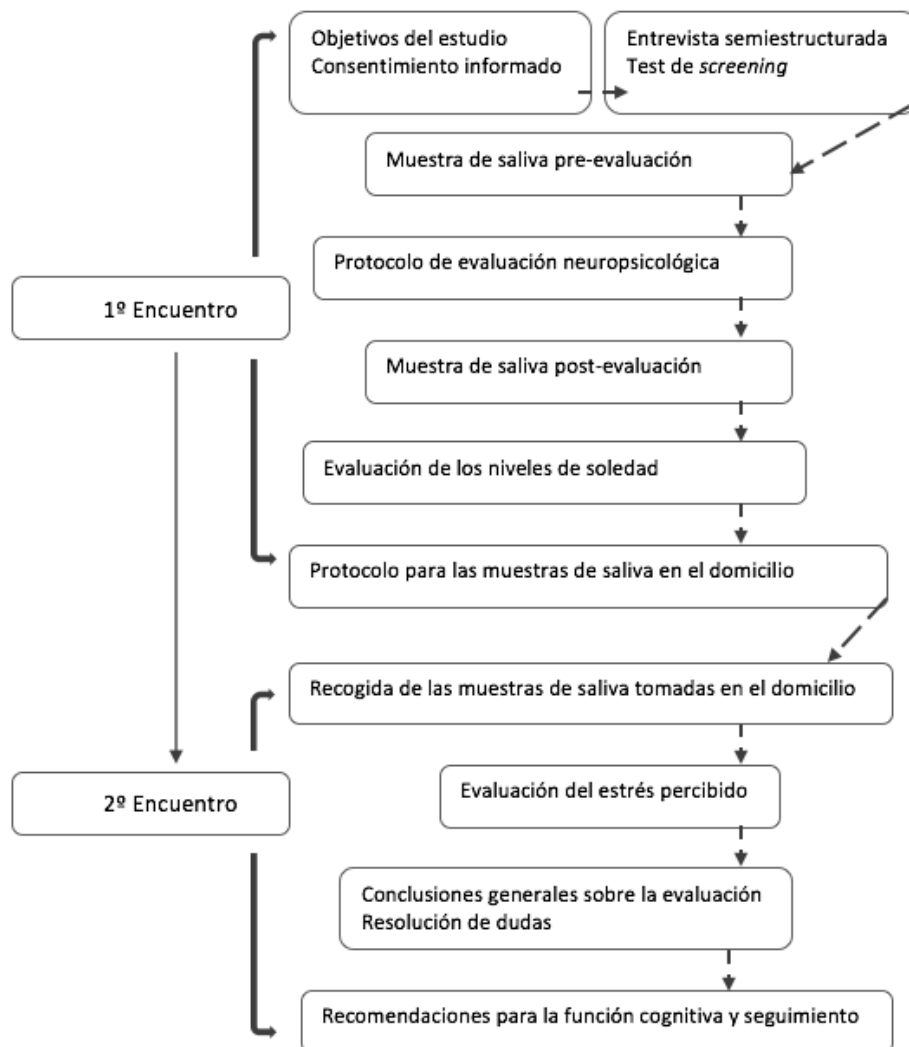
Las pruebas cognitivas seleccionadas para el análisis de los resultados formaban parte del protocolo de evaluación utilizado por el grupo de investigación para analizar el rendimiento cognitivo en diversas capacidades (ver Anexos).

Si bien un buen número de evaluaciones neurocognitivas fueron realizadas por la presente doctoranda, también hubo otras neuropsicólogas con amplia experiencia y formación en evaluación neuropsicológica implicadas en las evaluaciones y corrección de los protocolos.

Las pruebas y test se aplicaron según un orden preestablecido, para evitar los efectos de priming o la interferencia proactiva.

Figura 15

Diagrama del proceso de evaluación y la recogida de muestras de saliva



Instrumentos de Evaluación

Entrevista semiestructurada

Como paso previo a la evaluación cognitiva se realizó una entrevista semiestructurada, diseñada por el propio equipo de investigación (Anexo), para la obtención de información sobre los datos personales de interés, hábitos, enfermedades, medicación, situación sociofamiliar y laboral, quejas subjetivas de memoria, etc. Se puso especial énfasis en determinar los años de escolaridad, el

estado civil y la situación de convivencia. También se valoró, de manera general, el sentimiento de soledad y las relaciones sociales y familiares. Así, se pudo conocer desde el inicio del proceso el perfil sociodemográfico y clínico de la muestra en relación con la información registrada.

Test de screening

Se aplicaron, respectivamente, el test Mini Examen Cognoscitivo (MEC) (Lobo et al., 1979) y la versión reducida de la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (Yesavage et al., 1983). Aunque los resultados de estas pruebas no se tuvieron en cuenta en los análisis y conclusiones, ofrecieron información de base sobre el estado cognitivo y emocional general para poder descartar, si se daba el caso, a sujetos con puntuaciones sugerentes de problemas cognitivos o del estado de ánimo.

Mini Examen Cognoscitivo (MEC). Es una prueba breve de cribado cognitivo, adaptada y validada en España del Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975). Examina distintas áreas cognitivas: orientación espacio-temporal, memoria de fijación y memoria reciente, atención-concentración y cálculo, lenguaje comprensivo y expresivo, pensamiento abstracto y construcción visoespacial, proporcionando una puntuación total de entre 0 y 35. El punto de corte establecido para la detección de demencia en población española se sitúa en 23 o menos. Esta prueba indica diferentes niveles de deterioro: puntuaciones de 30-35, sin deterioro; 25-29, límite; 20-24: deterioro leve; 23 o menos, déficit cognitivo (Lobo et al., 1979).

Escala de Depresión Geriátrica Yesavage. Es una de las pruebas más utilizadas en población mayor, con una elevada sensibilidad y especificidad, que valora aspectos cognitivo-conductuales relacionados con las características específicas de la depresión. En su versión reducida consta de 15 preguntas dicotómicas (sí/no) (10 positivas y 5 negativas) cuya puntuación permite establecer los siguientes niveles: de 0-5, indica ausencia de depresión; 6-9 depresión leve; 10-15 revela depresión establecida (Yesavage et al., 1983).

Pruebas para la evaluación cognitiva

La mayoría de las pruebas empleadas son usadas frecuentemente en la investigación sobre envejecimiento ya que cuentan con valores normativos para población española según la edad y el nivel educativo. Los test para los que no hay valores de referencia fueron elegidos por su utilidad para los objetivos del estudio. La corrección de las pruebas se llevó a cabo de acuerdo con las normas estandarizadas de cada test y el análisis de los resultados se basó en la comparación de las puntuaciones directas (aciertos) o del tiempo (segundos) empleado en la ejecución de la tarea.

A continuación, se describen los test y las pruebas que finalmente fueron incluidas en el análisis e interpretación de los resultados.

Fluidez Semántica. Las pruebas de fluidez brindan información acerca de la capacidad de almacenamiento del sistema mnésico semántico, la habilidad para recuperar la información y el estado de las funciones ejecutivas, particularmente a través de la capacidad de organizar el pensamiento, la actualización y las estrategias para la búsqueda de palabras (Fitzpatrick et al., 2013). Ofrecen también información sobre la velocidad de procesamiento. Concretamente, la prueba de *animales* es un subtest de la Batería de Evaluación del deterioro de la Memoria Semántica en EA (EMSDA) (Peraita et al., 2000) que consiste en la producción de ejemplares de esta categoría semántica con un tiempo máximo de 1 minuto. Se registró el número de ejemplares correctos (1 punto por cada ejemplar correcto), las perseveraciones y los errores, pero para el análisis de los resultados se tuvieron en cuenta únicamente los aciertos.

Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC). En esta prueba (Benedet y Alexandre, 1998) se utilizan tres listas de palabras: una lista de aprendizaje (Lista A), una lista de interferencia (Lista B) y una lista de reconocimiento (Lista C). De manera general, evalúa la memoria episódica y la capacidad de aprendizaje mediante el recuerdo y reconocimiento de una lista de palabras (Lista A) a través de la cual se puede evaluar el recuerdo a corto y largo plazo, con y sin

claves semánticas. Tanto la Lista A y como la Lista B están formadas por 16 palabras pertenecientes a cuatro categorías, de las cuales dos son compartidas y las otras dos son exclusivas de cada lista.

La Lista A está formada por palabras pertenecientes a las categorías frutas, especias, herramientas y prendas de vestir; la Lista B con palabras pertenecientes a las categorías frutas, especias, peces y utensilios de cocina. La Lista C, de reconocimiento, está formada por 44 palabras entre las que se encuentran las pertenecientes a las listas de aprendizaje e interferencia (Listas A y B) y otras palabras diferentes, algunas de ellas pertenecientes a las mismas categorías de las listas A y B, y otras no compartidas con las anteriores.

El proceso de evaluación del TAVEC es el que se indica a continuación: en primer lugar, el/la neuropsicólogo/a evaluador/a debe leer la primera lista de palabras en voz alta y, a continuación, el sujeto evaluado debe repetir el máximo número de palabras que le sea posible recordar, sin importar el orden. Este proceso se repite cinco veces seguidas para analizar la memoria inmediata (mediante el primer ensayo) y la curva de aprendizaje (resultado de los cinco ensayos). En segundo lugar, una vez finalizada la fase de aprendizaje, se lee la lista de interferencia (Lista B) y se le pide al sujeto que diga todos los elementos que recuerde. Seguidamente, se le pide que evoque de manera libre todas las palabras que recuerde de la primera lista (Lista A) y después se le facilitan las claves semánticas para todas las palabras (frutas, especias, herramientas y prendas de vestir). Pasados unos 20 minutos, se le vuelve a solicitar el recuerdo libre y con claves semánticas de la primera lista (Lista A). Finalmente, se lee la lista de reconocimiento en voz alta para que el sujeto evaluado indique si la palabra leída pertenece a la lista de aprendizaje o no.

La presentación de los diferentes subtest que conforman el TAVEC es la siguiente:

1. Prueba de Recuerdo Libre Inmediato: Lista A
2. Prueba de Recuerdo libre Inmediato: Lista B (Interferencia).
3. Prueba de Recuerdo Libre a Corto Plazo: Lista A.
4. Prueba de Recuerdo a Corto Plazo con Claves Semánticas: Lista A.
5. Prueba de Recuerdo Libre a Largo Plazo: Lista A.

6. Prueba de Recuerdo a Largo Plazo con Claves Semánticas: Lista A.
7. Prueba de Reconocimiento: Lista C.

El TAVEC permite evaluar los diferentes procesos implicados en la codificación, el almacenamiento y el aprendizaje acumulado, el porcentaje de errores, perseveraciones, omisiones y falsos positivos. También permite determinar las estrategias de codificación empleadas, de tipo semántico o serial, así como el efecto de primacía y de recencia (Benedet y Alejandre, 1998). Para el análisis de los resultados solo se tomaron en cuenta el número de palabras recordadas en las pruebas 3, 4, 5 y 6.

Trail Making Test (TMT). Esta prueba (Reynolds, 2002) consta de dos partes. La parte A permite evaluar la atención, ofrece una medida de la capacidad para localizar elementos en el espacio, la exploración visual, la ordenación numérica y la velocidad visomotora. Consta de una lámina con números que el sujeto debe conectar en orden creciente, desde el 1 hasta el 25, intentando no levantar el lápiz del papel. La parte B se utiliza para evaluar la capacidad para seguir secuencias, la atención alternante y la función ejecutiva, concretamente la flexibilidad cognitiva. Consiste en una lámina con números (del 1 al 12) y letras (de la "A" a la "L") que deben ser conectados de manera alterna y, al igual que el anterior, respetando la consigna de no levantar el lápiz del papel. En ambos casos se registra el tiempo en segundos. Si el sujeto cometía un error, se instaba a que volviera al último número correctamente conectado (sin detener el cronómetro) y que retomara desde ahí.

Test de Copia de la Figura Compleja de Rey. Esta prueba (Rey, 2003) consiste en la copia de un dibujo geométrico complejo y se utilizó como herramienta para evaluar las funciones ejecutivas – concretamente la capacidad de planificación –, las capacidades visoconstructivas y la integridad perceptiva. Distingue 18 elementos y cada uno puntúa con un máximo de dos puntos, para un total de 36. Además, se registró el tiempo empleado para concluir la tarea, habiendo preestablecido un máximo de 6 minutos para dar la prueba por finalizada.

Escala para evaluar los niveles soledad

Para evaluar el sentimiento de soledad en personas mayores se utilizó una adaptación al castellano del cuestionario “Scale for Evaluation of social and emotional loneliness” (DiTommaso y Spinner, 1993), el SESLA- S (Yarnoz, 2008). Es una medida de autoinforme que evalúa la soledad con un enfoque multidimensional, mediante tres factores: la soledad familiar, romántica y social. Consta de 15 preguntas con las que se registra el grado de acuerdo o desacuerdo según una escala de 7 puntos. Al igual que en su versión original, los tres factores presentan correlaciones relativamente bajas, lo cual sugiere que son tres constructos con una relativa independencia.

Cuestionario para evaluar los niveles de estrés percibido

Para conocer el peso de los distintos acontecimientos estresantes en la vida de los participantes se utilizó la Escala de Acontecimientos Estresantes en Ancianos (EAE-A) perteneciente a la Batería Escalas de Apreciación de Estrés (EAE) de Fernández-Seara y Mielgo Robles (2017). La EAE-A evalúa el número e intensidad del estrés vivido como respuesta a los sucesos estresantes. La duración fue de 20 minutos aproximadamente y el análisis de los resultados se basó en la puntuación obtenida por cada sujeto en el estrés global (número de acontecimientos estresantes) y en la puntuación de intensidad del estrés actual y del pasado. Consta de 51 ítems agrupados en las siguientes áreas: salud y estado físico y psíquico; vida psicológica; vida social y económica.

Protocolo para el análisis del cortisol salival

Se instruyó a los participantes para recoger correctamente la saliva en los tubos de muestreo (Salivette®) y las instrucciones se entregaron por escrito. Las 5 muestras tenían que extraerse en un mismo día, anotando la fecha y la hora exacta para cada una. No se usaron estimulantes para la saliva. Los momentos del día preestablecidos para recoger las muestras fueron: por la mañana al despertar; 30 minutos después de despertar; 45 minutos después de despertar; por la tarde; y por la noche justo antes de ir a dormir. Se informó a los participantes de que no podían ingerir alimentos ni bebidas, fumar, lavarse los dientes, ni usar enjuagues bucales, al menos, en los 30 minutos anteriores a la recogida de cada muestra. De igual forma, los sujetos fueron informados de que

debían congelar cada salivette inmediatamente después de su uso. Posteriormente, en un segundo encuentro, se citaba al sujeto para recoger las muestras y proceder a su análisis. Las muestras fueron almacenadas a -80°C hasta ser analizadas. Utilizando $100\ \mu\text{g}$ de muestra de saliva, los niveles diurnos de cortisol libre fueron determinados usando la técnica de ELISA (del inglés, *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) mediante un kit específico para medir cortisol en saliva (Salimetrics®) con una sensibilidad $<0.007\ \mu\text{g}/\text{dL}$ con una precisión inter- e intra-ensayo de 4.9% y 2.9% respectivamente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Como paso inicial se realizaron correlaciones de Pearson para conocer el grado de asociación entre las variables objeto de estudio y la dirección de la relación. Después, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se pudo determinar si las variables seguían una distribución normal y, en base a ello, se eligieron pruebas paramétricas o no paramétricas, respectivamente, en función de si se cumplían o no los principios exigidos. Se realizaron análisis con la prueba *t* para muestras independientes o con el estadístico *U* Mann Whitney como prueba no paramétrica para analizar las diferencias entre el grupo de mujeres y hombres en las distintas variables. Para las puntuaciones brutas se utilizó la media y la desviación típica (DT). Los datos descriptivos de las variables que no cumplían el supuesto de normalidad se indican con la mediana y el rango intercuartil (IQ), percentil 25 y 75. Las variables categóricas se expresan con el porcentaje (%). Los datos cualitativos se examinaron mediante la prueba χ^2 . El tamaño del efecto fue calculado con la *d* de Cohen para las variables paramétricas y la *g* de Hedges para las no paramétricas.

Para entender la relación entre las variables (la variable dependiente y las diferentes variables independientes) se realizaron análisis de regresión lineal múltiple. Con ello se pudo establecer el grado en que las variables independientes (VI) o predictoras podían predecir la variable dependiente (VD), proporcionando información sobre el modelo completo, la contribución relativa de cada variable y sobre la significación estadística. Se utilizó un modelo de regresión jerárquica que permitió controlar las covariables. La elección de la secuencia de variables introducidas se estableció en base a la teoría (Boss et al., 2015; Chen et al., 2000; Díaz-Mardomingo y Peraita Adrados, 2008) y para dar respuesta a las preguntas de la investigación. Así pues, para estudiar la soledad se incluyeron las puntuaciones de la escala de soledad, la cual proporcionaba información sobre la intensidad de la soledad familiar (SF), la soledad romántica (SR) y la soledad social (SS). Para el cortisol salival se tuvieron en cuenta los niveles del cortisol al despertar (CD), el cortisol en la noche

(CN), la pendiente diurna de cortisol (DCS, del inglés *diurnal cortisol slope*), la respuesta del cortisol al despertar (CAR, del inglés *cortisol awakening response*) y el cortisol total liberado a lo largo del día (AUCg, del inglés *area under the curve with respect to ground*). Todos los índices fueron utilizados en estudios anteriores y se cree que reflejan el ciclo diurno del cortisol. Se debe destacar que en todos los análisis (salvo en los descriptivos con las puntuaciones brutas) se usaron los logaritmos neperianos de los niveles de cortisol al despertar (LnCD) y el cortisol en la noche (LnCN) ya que la transformación logarítmica permitió linealizar el modelo. En relación a la función cognitiva, se tomaron las puntuaciones de las pruebas de fluidez verbal-animales (FV-animales), la calidad de la copia de la figura de Rey (FCR-c), el tiempo de ejecución de la figura de Rey (FCR-t), el tiempo de ejecución de las partes A y B del Trail Making Test (TMT-A y TMT-B) y las puntuaciones en los siguientes subtest del TAVEC: recuerdo a corto plazo (RCP), recuerdo a corto plazo con claves semánticas (RCP-CI), recuerdo a largo plazo (RLP) y recuerdo a largo plazo con claves semánticas (RLP-CI). El estrés percibido se analizó mediante las puntuaciones del cuestionario de estrés, el cual proporcionaba información sobre la intensidad del estrés percibido actual (EP-a), el estrés percibido del pasado (EP-p) y el estrés percibido total (EP-t).

Para los análisis de regresión se realizaron pruebas por separado para cada nivel de la VD en relación con los diferentes niveles de la VI. Todos los análisis se realizaron sin ajustar y ajustados por las covariables: edad, años de estudios, estado civil y situación de convivencia. Estas covariables se incluyen con frecuencia en estudios sobre la soledad y han sido asociadas de manera independiente con la soledad en adultos mayores (Cohen-Mansfield et al., 2016; Fierloos et al., 2021). En los análisis no ajustados se incluyó la variable predictora en el primer paso; después, para los análisis ajustados, se realizaron análisis jerárquicos, incluyendo las covariables en el primer paso y la variable predictora en el segundo. Se exploraron las siguientes relaciones: a) los niveles de soledad y los índices de cortisol salival; b) los niveles de soledad y las puntuaciones en estrés percibido; c) los niveles de soledad y las puntuaciones en los test cognitivos; d) los índices de cortisol salival y las puntuaciones en los test cognitivos; e) las puntuaciones en estrés percibido y las puntuaciones en los

test cognitivos; f) las puntuaciones en estrés percibido y índices de cortisol salival.

Seguidamente, para conocer el posible efecto del sexo en la asociación entre las variables, se repitieron los análisis de regresión, incluyendo las covariables, la VI o predictora y el sexo en el primer paso, y la interacción *predictora*sexo* en el segundo paso.

Finalmente, se utilizó el modelado multinivel para examinar las asociaciones de cada tipo de soledad con el patrón de cortisol diurno de cada participante (Raudenbush y Bryk, 2002). Este procedimiento estadístico tiene en cuenta la falta de independencia de las observaciones y permite evaluar los predictores intra e interpersonales de los parámetros de cortisol diurno (Adam et al., 2006). Las cinco muestras de cortisol diurno de cada participante se transformaron a Ln antes de aplicar el procedimiento de máxima verosimilitud de información completa (FIML) para estimar los parámetros de los modelos. Para determinar la curva que mejor se ajustaba a los datos, utilizamos modelos de crecimiento lineal y cuadrático.

Para llevar a cabo estos análisis estadísticos, se utilizó la versión 27.0 de SPSS. Los análisis de moderación en análisis de regresión lineal múltiple jerárquica se llevaron a cabo mediante el macro PROCESS para la versión 3.4 de SPSS (www.processmacro.org). Todos los valores de p fueron de dos colas y el nivel de significación se estableció como $p < 0.05$.

RESULTADOS

En primer lugar, se muestran los datos descriptivos relacionados con el perfil sociofamiliar de los sujetos y las puntuaciones brutas del total de la muestra, así como las puntuaciones del grupo de mujeres y el de hombres, respectivamente, en todas las variables estudiadas.

En segundo lugar, se presentan los resultados de los análisis donde se compararon las puntuaciones de los grupos (mujeres y hombres) en la escala de soledad, los niveles de cortisol salival, el cuestionario de estrés percibido y los test cognitivos, destacando las diferencias halladas en cada caso.

Por último, se describen los resultados de los análisis de regresión realizados mediante el procedimiento de regresión secuencial o jerárquica.

Datos Descriptivos de la Muestra

La muestra total de participantes evaluados e incluidos en el trabajo ha sido de 471 sujetos (301 mujeres y 170 hombres) con una edad media de 69,28 años (Tabla 2). No hubo diferencias significativas con relación a la edad entre los grupos ($p = .954$), pero sí en los años de estudios formales ($p < .001$), donde los hombres ostentaron mayores puntuaciones. Como información clínica de interés, se observaron diferencias entre mujeres y hombres en las puntuaciones de la versión abreviada de la escala de depresión geriátrica de Yesavage (Yesavage et al., 1983) ($p = .005$) y en el test Mini Examen Cognoscitivo (MEC) (Lobo et al., 1979) ($p = .024$).

Tabla 2

Características sociofamiliares y clínicas de la muestra

	Total (N = 471)	Varones (n = 170)	Mujeres (n = 301)
- Sexo (%)	100	36.1	63.9
- Edad; M(DT)	69.28 (6.09)	69.26 (5.84)	69.29 (6.24)
- Años de estudios; M(DT)	12.45 (6.13)	14.96 (5.93)	11.03 (5.79)
- Estado Civil (%)			
Casados	60.1	51.59	48.41
Solteros	7.6	11.11	88.89
Separados/divorciados	7.9	16.22	83.78
Viudos	24.4	12.17	87.83
- Convivencia (%)			
Solos	27.6	9.23	90.77
Acompañados	72.4	46.18	53.82
Yesavage; M(DT)	2.60 (2.52)	2.07 (1.99)	2.91 (2.74)
MEC; M(DT)	32.50 (2.81)	33.08 (1.97)	32.17 (3.14)

Nota. Yesavage = escala de depresión geriátrica (versión abreviada); MEC = Mini Examen Cognoscitivo; % = porcentaje para las variables categóricas; M(DT) = media (desviación típica).

Figura 16

Distribución de mujeres y hombres por estado civil y situación de convivencia

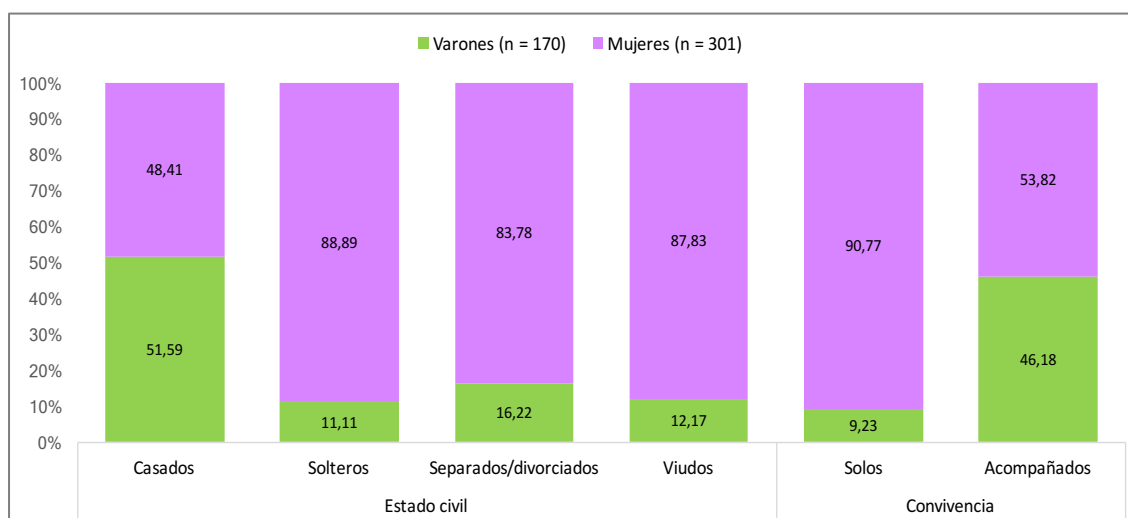


Tabla 3*Descriptivos de las puntuaciones brutas del total de la muestra*

	N	Media	DT	Mínimo	Máximo
Índices de cortisol salival					
CD	146	0.34	0.15	0.08	0.85
CN	145	0.05	0.03	0.00	0.16
DCS	145	-0.29	0.14	- 0.76	- 0.03
CAR	146	0.04	0.09	- 0.18	0.27
AUCg	141	2.56	1.03	0.84	5.62
Puntuaciones en la escala de soledad					
SF	140	9.46	6.13	5	32
SR	140	17.05	9.19	5	35
SS	140	10.74	5.48	5	32
Puntuaciones en los test cognitivos					
FV-a	471	17.29	4,81	5	37
FCR-c	460	28.87	7.23	0	36
FCR-t	460	209.23	95.30	45	660
TMT-A	470	57.32	36.80	17	359
TMT-B	453	122.42	76.85	31	540
RCP	471	8.98	3.31	0	16
RCP-CI	471	10.16	2.82	3	16
RLP	471	9.56	3.48	0	16
RLP-CI	471	10.31	3.04	0	16
Puntuaciones en el cuestionario de estrés percibido					
EP-a	137	10.71	7.72	0	41
EP-p	137	16.39	9.39	1	46
EP-t	137	27.09	13.23	3	82

Nota. CD = cortisol al despertar; CN = cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR= respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día; SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social; FV-a = fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de la copia de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT A y B = tiempo de ejecución en el Trail Making Test, partes A y B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas; EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total.

Tabla 4*Descriptivos de las puntuaciones brutas del grupo de mujeres*

	n	Media	DT	Mínimo	Máximo
Índices de cortisol salival					
CD	83	0.33	0.13	0.12	0.71
CN	83	0.05	0.33	0.00	0.16
DCS	83	-0.28	0.13	-0.64	-0.07
CAR	83	0.03	0.09	-0.16	0.26
AUCg	80	2.38	0.92	0.84	5.62
Puntuaciones en la escala de soledad					
SF	77	9.74	6.46	5	32
SR	77	19.29	8.76	5	35
SS	77	10.97	6.08	5	32
Puntuaciones en los test cognitivos					
FV-a	301	17.13	5.15	5	37
FCR-c	292	27.83	7.95	0	36
FCR-t	292	224.73	94.12	68	660
TMT-A	300	63.37	38.42	18	275
TMT-B	285	136.08	84.15	37	540
RCP	301	9.52	3.28	0	16
RCP-CI	301	10.67	2.77	3	16
RLP	301	10.17	3.41	0	16
RLP-CI	301	10.84	2.99	0	16
Puntuaciones en el cuestionario de estrés percibido					
EP-a	61	12.46	9.21	1	37
EP-p	61	16.39	10.14	1	46
EP-t	61	28.85	14.24	3	66

Nota. CD = cortisol al despertar; CN = cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día; SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social; FV-animales = fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de la copia de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT A y B = tiempo de ejecución en el Trail Making Test; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas; EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total.

Tabla 5*Descriptivos de las puntuaciones brutas del grupo de hombres*

	n	Media	DT	Mínimo	Máximo
Índices de cortisol salival					
CD	63	0.36	0.17	0.08	0.85
CN	62	0.05	0.03	0.01	0.16
DCS	62	-0.31	0.16	-0.76	-0.03
CAR	63	0.05	0.09	-0.18	0.27
AUCg	61	2.80	1.13	1.19	5.62
Puntuaciones en la escala de soledad					
SF	63	9.13	5.73	5	29
SR	63	14.32	9.03	5	35
SS	63	10.46	4.66	5	21
Puntuaciones en los test cognitivos					
VF-a	170	17.57	4.16	6	32
FCR-c	168	30.68	5.32	9.5	36
FCR-t	168	182.29	91.52	45	570
TMT-A	170	46.64	31.11	17	359
TMT-B	168	99.26	55.54	31	390
RCP	170	8.02	3.16	0	16
RCP-CI	170	9.25	2.69	3	15
RLP	170	8.49	3.34	0	16
RLP-CI	170	9.38	2.93	1	16
Puntuaciones en el cuestionario de estrés percibido					
EP-a	76	9.30	5.99	0	41
EP-p	76	16.38	8.82	4	41
EP-t	76	25.68	12.27	7	82

Nota. CD = cortisol al despertar; CN = cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día; SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social; FV-a = fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de la copia de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT A y B = tiempo de ejecución en el Trail Making Test; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas; EP-a = intensidad percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total.

Comparación de las Puntuaciones en diferentes Variables entre el Grupo de Mujeres y el grupo de Hombres

A continuación, se exponen los resultados de los análisis donde se compararon las puntuaciones del grupo de mujeres y el de hombres en las diferentes variables.

Diferencias entre mujeres y hombres en los niveles de soledad

Al comparar las puntuaciones en los distintos tipos de soledad, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la soledad romántica (Tabla 6), donde el grupo de mujeres presentó mayores puntuaciones, siendo media la relevancia de esta diferencia (Figura 17).

Tabla 6

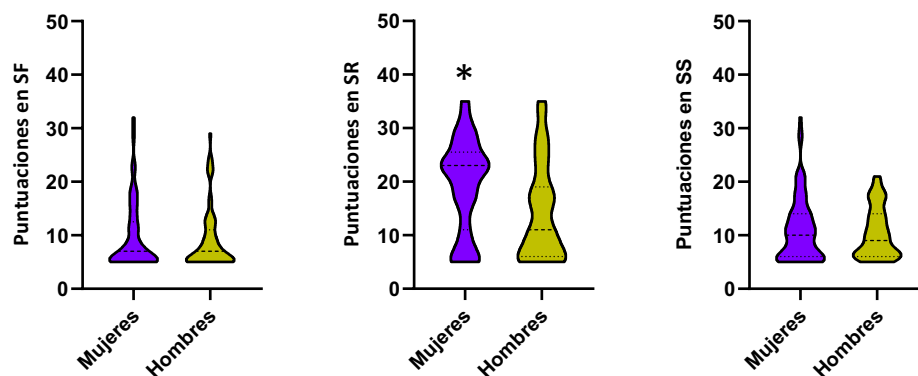
Comparación de las puntuaciones en la escala de soledad según el sexo

	Mujeres (n = 77)	Hombres (n= 63)			
Escala de soledad	<i>Mdn</i> (IQ)	<i>Mdn</i> (IQ)	<i>U</i>	<i>p</i>	<i>TE</i> ¹
SF	7.00 (5.00-12.50)	7.00 (5.00-11.00)	2363.000	.789	0.099
SR	23.00 (11.00-25.50)	11.00 (6.00-19.00)	1672.500	.002	0.556
SS	10.00 (6.00-14.00)	9.00 (6.00-14.00)	2390.500	.883	0.093

Nota. SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social. *Mdn*(IQ) = mediana (rango IQ); *U* = test de Mann-Whitney; *g* de Hedges para el tamaño del efecto¹. El valor *p* < .05 se resalta en negrita.

Figura 17

Diferencias entre mujeres y hombres en los niveles de soledad



Índices de cortisol salival en mujeres y hombres

Al comparar los niveles de cortisol salival (Tabla 7) se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el cortisol total liberado a lo largo del día (AUCg) ($t_{(139)} = -2.381$; $p = .019$), donde los hombres presentaron niveles superiores que las mujeres (Figura 18a). La magnitud de la diferencia entre los grupos en términos de la variabilidad de los niveles en el índice AUCg fue moderada, lo que sugiere que la diferencia entre los grupos es relevante.

Con el fin de analizar en mayor detalle los momentos del día en los que hombres y mujeres diferían en los niveles de cortisol, también se analizaron las posibles diferencias en el LN del cortisol a los 30 y 45 min tras despertar y en la tarde. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres a los 30 min tras despertar ($p < 0.036$) y en la tarde ($p < 0.015$) (Figura 18b).

Tabla 7

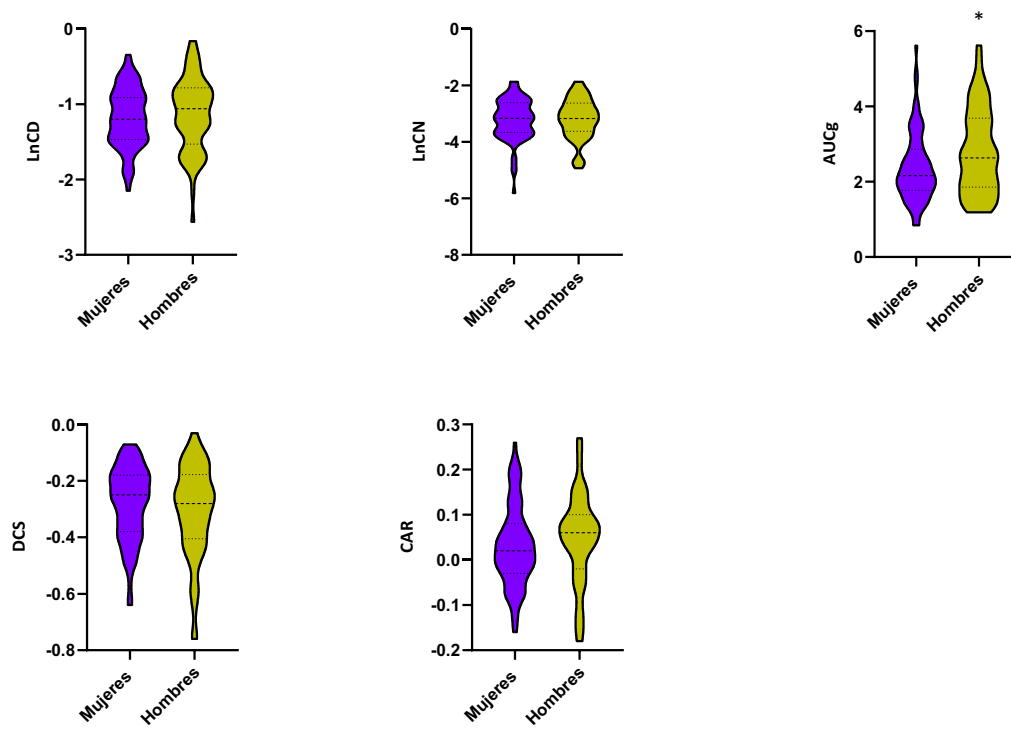
Comparación de los índices de cortisol salival según el sexo

Índices de cortisol	Mujeres		Hombres		t	p	TE ¹
	M(DT)	n	M(DT)	n			
LnCD	-1.18 (0.39)	83	-1.13 (0.49)	63	-0.62	.537	-.103
LnCN	-3.20 (0.73)	83	-3.18 (0.72)	62	-0.16	.870	-.027
DCS	-0.28 (0.13)	83	-0.31 (0.16)	62	1.08	.282	.181
CAR	0.03 (0.09)	83	0.05 (0.09)	63	-1.13	.259	-.189
AUCg	2.38 (0.92)	80	2.80 (1.13)	61	-2.38	.019	-.416

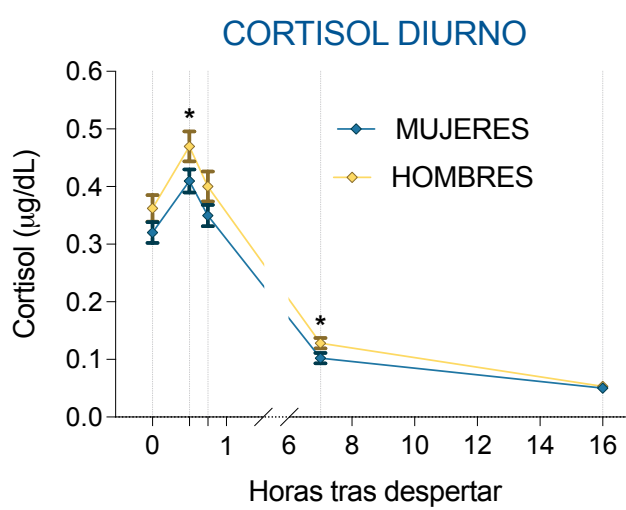
Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día; M(DT) = Media (desviación típica); n = tamaño de la muestra; t corresponde al t-test; d de Cohen para el tamaño del efecto¹. El valor $p < .05$ se resalta en negrita.

Figura 18

a) *Diferencias entre mujeres y hombres en los índices de cortisol salival*



b) *Curva de cortisol diurno de mujeres y hombres*



Nota. Las diferencias estadísticas se realizaron utilizando los valores logarítmicos, pero los datos han sido representados con el valor original para facilitar la visualización de la curva circadiana de cortisol.

Puntuaciones en los test cognitivos en mujeres y hombres

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de mujeres y el de hombres en las puntuaciones de todos los test, excepto en la prueba de fluidez verbal-animales (Tabla 8). El grupo de mujeres mostró resultados superiores en las distintas pruebas de memoria del TAVEC, como son el recuerdo a corto plazo, el recuerdo a corto plazo con claves semánticas, el recuerdo a largo plazo, y el recuerdo a largo plazo con claves semánticas. Los hombres obtuvieron mejores puntuaciones en medidas de velocidad de procesamiento, como el tiempo en segundos en el Trail Making Test parte A (TMT-A); en la calidad de la copia y el tiempo de ejecución de la figura de Rey, prueba utilizada para evaluar las funciones ejecutivas (planificación) y las capacidades visoconstructivas; y en el tiempo en segundos del Trail Making Test parte B (TMT-B) (Figura 19) medida para la flexibilidad cognitiva y la atención alternante.

Tabla 8

Comparación de las puntuaciones en los test cognitivos según el sexo

Test cognitivos	Mujeres		Hombres		U	p	TE ¹
	Mdn (IQ)	n	Mdn (IQ)	n			
FV-a	17.00 (13.00-20.00)	301	17.00 (15.00-20.00)	170	23555.000	.152	-.092
FCR-c	30.00 (24.63-34.00)	292	32.00 (29.00-34.00)	168	19638.500	<.001	-.400
FCR-t	208.00 (160.00-270.75)	292	163.00 (124.25-207.00)	168	16600,500	<.001	.455
TMT-A	52.50 (39-76.75)	300	40.00 (31.00-54.25)	170	16975.000	<.001	.465
TMT-B	105.00 (72.50-182.00)	285	83.00 (62.00-121.75)	168	17400.000	<.001	.491
RCP	10.00 (8.00-12.00)	301	8.00 (6.00-10.00)	170	18409.500	<.001	.461
RCP-CI	11.00 (9.00-13.00)	301	10.00 (7.00-11.00)	170	17834.000	<.001	.514
RLP	11.00 (8.00-13.00)	301	9.00 (6.00-11.00)	170	17859.500	<.001	.494
RLP-CI	11.00 (9.00-13.00)	301	10.00 (7.00-11.00)	170	18219.500	<.001	.492

Nota. FV-a = fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas; Mdn (IQ) = Mediana (rango IQ); n = tamaño de la muestra; U = test de Mann-Whitney; g de Hedges para el tamaño del efecto¹.

Figura 19

Diferencias entre mujeres y hombres en los test cognitivos

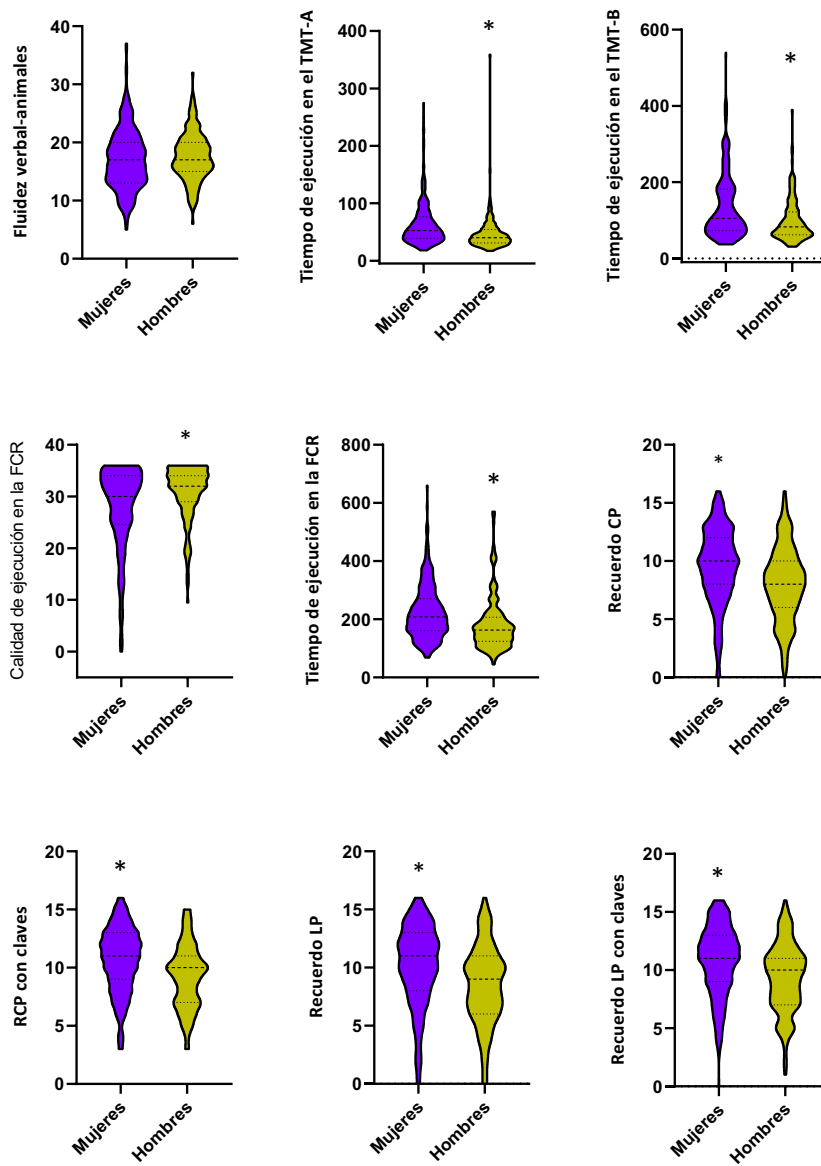


Tabla 9

Comparación de las puntuaciones en estrés percibido según el sexo

Cuestionario de estrés	Mujeres (n = 61)	Hombres (n = 76)	U	p	TE ¹
	Mdn (rango)	Mdn (rango)			
EP-a	10.00 (5.50-17.00)	9.00 (5.00-12.00)	1938.000	.099	.414
EP-p	15.00 (9.50-22.00)	15.00 (10.00-20.00)	2311.000	.976	.001
EP-t	31.00 (16.50-40.00)	23.00 (19.00-33.75)	1973.500	.135	.239

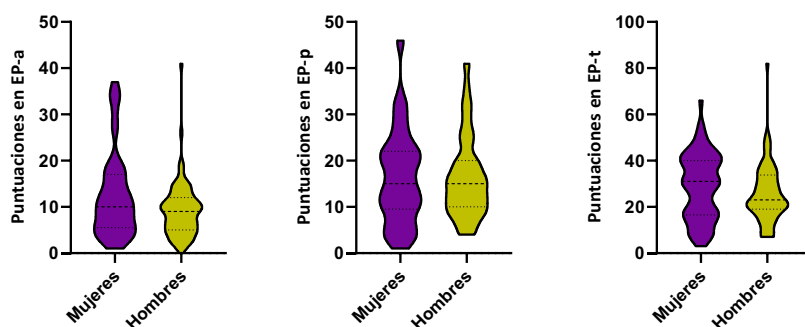
Nota. EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total. *Mdn* (IQ) = Mediana (rango IQ); n = tamaño de la muestra; U = test de Mann-Whitney; g de Hedges para el tamaño del efecto¹.

Estrés percibido en mujeres y hombres

Al comparar al grupo de mujeres y hombres se hallaron puntuaciones similares (Tabla 9), no habiendo diferencias estadísticamente significativas ligadas al sexo en el estrés percibido (Figura 20).

Figura 20

Puntuaciones de estrés percibido actual, pasado y total en mujeres y hombres



Resultados de la Relación entre Variables

Como paso previo a los análisis de regresión, se realizaron correlaciones de Pearson para conocer el grado de asociación entre las variables objeto de estudio y la dirección de la relación. Para explorar el influjo de cada grupo, se llevaron a cabo análisis de correlación independientes para las mujeres y los hombres. El nivel de significación estadística establecido fue de $p < 0.05$ para las

correlaciones significativas y de $p < 0.01$ para las muy significativas. Las tablas correspondientes a los resultados de las correlaciones bivariadas se incluyeron en el apartado Anexos, en su parte correspondiente, como tablas suplementarias.

Para estudiar el grado en que las variables independientes producían o estaban asociadas con cambios de la variable dependiente, se llevaron a cabo análisis de regresión los cuales permitieron una exploración más compleja y precisa de la relación entre las variables. Asimismo, se realizaron análisis de interacción con la variable dependiente y el sexo como predictores. En ambos casos se llevaron a cabo análisis simples y análisis controlando las covariables para poder determinar así qué modelo ofrecía un mejor ajuste a los datos.

Relación entre los niveles de soledad y los índices de cortisol salival

Relación entre la soledad familiar y los índices de cortisol salival. Se hallaron relaciones estadísticamente significativas y positivas entre la soledad familiar y el cortisol al despertar (LnCD) ($B = .012, p = .047$), y entre la soledad familiar y la pendiente diurna de cortisol ($B = -.005, p = .012$) donde la relación fue negativa. En el primer caso, una relación positiva implica que a medida que la soledad familiar aumenta, los niveles de cortisol al despertar (LnCD) también tienden a incrementarse. La relación negativa indica que cuando la variable independiente se intensifica, es más probable que se observe una disminución en la pendiente diurna de cortisol, lo que podría indicar una alteración en los niveles normales de cortisol a lo largo del día. Al incluir las covariables, únicamente persistió la respuesta significativa asociada al índice DCS ($B = -.005, p = .018$) (Tabla 10).

Los análisis de la interacción de la *soledad familiar*sexo* como predictores revelaron resultados significativos, concretamente en la relación con los niveles de cortisol al despertar (LnCD), la pendiente diurna de cortisol (donde la relación fue negativa) y el cortisol total liberado a lo largo del día, tanto en los análisis no ajustados ($B = .029, p = .015$; $B = -.010, p = .013$; $B = .087, p = .005$, respectivamente) como en los análisis ajustados por covariables ($B = .030, p = .015$; $B = -.010, p = .012$; $B = .086, p = .008$, respectivamente) (Tabla 11).

Tanto en los análisis de la soledad y los índices de cortisol (Tala 10), como en la interacción soledad familiar y sexo (Tabla 11), los valores de R² de los análisis ajustados resultaron ligeramente mayores, lo que sugiere que el modelo en el que se controla por las covariables explica una mayor proporción de la varianza en las variables dependientes que el modelo sin ajustar. El análisis posterior indicó que esta relación se produce únicamente en hombres, pero no en mujeres (ver Figura 21).

Tabla 10

Análisis de regresión de la soledad familiar y los índices de cortisol salival

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
LnCD	.031	.175	.012	.047	.074	.166	.011	.060
LnCN	.011	.105	.012	.238	.051	.091	.011	.306
DCS	.049	-.222	-.005	.012	.093	-.210	-.005	.018
CAR	.015	-.124	-.002	.161	.027	-.118	-.002	.190
AUCg	.014	.117	.020	.194	.050	.095	.016	.296

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día.

Tabla 11

*Análisis de regresión de la interacción soledad familiar*sexo y los índices de cortisol salival*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
LnCD	.091	.495	.029	.015	.120	.505	.030	.015
LnCN	.026	.288	.029	.169	.061	.234	.024	.271
DCS	.119	-.500	-.010	.013	.144	-.516	-.010	.012
CAR	.018	-.024	.001	.910	.030	.054	.001	.801
AUCg	.119	.569	.087	.005	.129	.559	.086	.008

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día.

Relación entre la soledad romántica y los índices de cortisol salival. La soledad romántica por sí sola no resultó una variable significativa para predecir cambios en ninguno de los índices del

cortisol salival (Tabla 12). Aunque se observó una mejora en la capacidad explicativa del modelo tras realizar los análisis ajustados, la relación entre la soledad romántica y los índices de cortisol salival siguió siendo débil y no significativa ($p \geq .066$).

Los resultados fueron significativos cuando se realizaron los análisis de interacción de la *soledad romántica*sexo*; esta respuesta se observó con el cortisol en la noche (LnCN) y el cortisol total liberado a lo largo del día, tanto en los análisis no ajustados ($B = .036, p = .011$; $B = .061, p = .003$, respectivamente), como en los ajustados por covariables ($B = .036, p = .013$; $B = .059, p = .005$, respectivamente) (Tabla 13). La significancia estadística de la interacción indica que existe un efecto conjunto de la soledad romántica y el sexo en dichas variables de cortisol y una mejora en la capacidad explicativa del modelo ajustado por las covariables. El análisis posterior puso en evidencia que los hombres con mayor soledad romántica muestran niveles más elevados de cortisol que los hombres con bajos niveles de soledad, lo cual no se observa en las mujeres (ver figura 21).

Tabla 12

Análisis de regresión de la soledad romántica y los índices de cortisol salival

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
LnCD	.001	.030	.001	.735	.068	.190	.008	.096
LnCN	.007	.085	.007	.341	.051	.112	.009	.333
DCS	.002	-.042	-.001	.638	.076	-.210	-.003	.066
CAR	.005	-.070	-.001	.432	.014	-.041	.000	.724
AUCg	.003	.057	.006	.529	.062	.186	.021	.112

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día.

Tabla 13*Análisis de regresión de la interacción soledad romántica*sexo y los índices de cortisol salival*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
LnCD	.035	.344	.012	.142	.082	.296	.010	.206
LnCN	.058	.593	.036	.011	.099	.588	.036	.013
DCS	.031	-.157	-.002	.503	.081	-.106	-.001	.652
CAR	.014	.231	.002	.327	.024	.217	.002	.368
AUCg	.124	.678	.061	.003	.148	.656	.059	.005

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día.

Relación entre la soledad social y los índices de cortisol salival. Se observaron resultados significativos solo cuando se controlaron las covariables en los análisis con la pendiente diurna de cortisol ($B = -.005$, $p = .034$) donde la relación con la soledad social fue negativa (Tabla 14).

En general, el modelo ajustado mostró una R² con un valor más alto y un coeficiente β más significativo en comparación con el modelo sin ajustar. Por tanto, después de controlar las covariables, la relación entre la soledad social y los índices de cortisol salival se vuelve más significativa.

Los análisis con la *soledad social*sexo* como variable predictora ofrecieron interacciones significativas con el cortisol al despertar (LnCD), la pendiente diurna de cortisol y el cortisol total liberado a lo largo del día tanto en los análisis no ajustados ($B = .044$, $p = .002$; $B = -.014$, $p = .003$; $B = .085$, $p = .023$, respectivamente), como en los ajustados por las covariables ($B = .043$, $p = .002$; $B = -.015$, $p = .002$; $B = .081$, $p = .034$, respectivamente) (Tabla 15). Los datos sugieren que la interacción entre la soledad social y el sexo modifica la influencia de la soledad social en los niveles de cortisol. El análisis posterior demostró que esto se debe a que los hombres con mayor soledad muestran niveles más elevados de cortisol que los hombres con bajos niveles de soledad, lo cual no se observa en las mujeres (ver figura 21).

Tabla 14

Análisis de regresión de la soledad social y los índices de cortisol salival

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
LnCD	.010	.102	.008	.251	.064	.137	.010	.139
LnCN	.004	.065	.008	.466	.044	.027	.004	.771
DCS	.021	-.145	-.004	.101	.084	-.197	-.005	.034
CAR	.003	-.054	-.001	.547	.018	-.077	-.001	.419
AUCg	.007	.086	.017	.338	.048	.084	.017	.375

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día.

Tabla 15

*Análisis de regresión de la interacción soledad social*sexo y los índices de cortisol salival*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
LnCD	.100	.759	.044	.002	.135	.748	.043	.002
LnCN	.011	.223	.022	.370	.047	.133	.013	.596
DCS	.111	-.722	-.014	.003	.154	-.735	-.015	.002
CAR	.023	-.357	-.005	.147	.039	-.364	-.005	.147
AUCg	.092	.552	.085	.023	.104	.524	.081	.034

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día.

Modelo multinivel de patrones de cortisol diurno en función de cada tipo de soledad

Dado que la mayor parte de la variación diurna en los niveles de cortisol se explica por la hora del día (Adam et al., 2006), utilizamos procedimientos de modelado multinivel para probar si el patrón de niveles de cortisol diurnos difería en función de cada tipo de soledad. En este estudio, se aplicó un análisis de crecimiento de dos niveles en el modelo multinivel. En el nivel 1, los valores de cortisol de los participantes fueron pronosticados por diferentes indicadores de variación de cortisol a lo largo

del día. Después de ajustar diferentes modelos, observamos que la curva de crecimiento cuadrática se ajustaba mejor para predecir la variación de cortisol diurno; solo se interpretaron y describieron los resultados del término cuadrático. El valor inicial se estableció en el nivel de cortisol al despertar, el tiempo después de despertar se utilizó como métrica de tiempo, y el CAR se codificó como una variable ficticia, en la cual la muestra del nivel de cortisol a los 30 minutos recibió un valor de 1 y las otras muestras se establecieron en 0.

El modelo final de la curva de crecimiento contenía estos parámetros: el valor inicial (π_{0i}), que es el valor de cortisol al despertar del sujeto i (en $\text{Ln}(\mu\text{g/dL})$); el coeficiente para CAR (π_{1i}) reflejaba el cambio en el cortisol entre el despertar y la medición de la muestra de cortisol a los 30 minutos después del despertar del sujeto i ; π_{2i} y π_{3i} reflejaban respectivamente el tiempo lineal (pendiente inicial inmediatamente después de despertar (en unidades de $\text{Ln}(\mu\text{g/dL})$ por hora o la tasa de crecimiento instantáneo para el sujeto i en el momento del despertar) y los cambios cuadráticos en el cortisol a lo largo del tiempo (pendiente cuadrática -tasa de desaceleración- o la curvatura o desaceleración en cada trayectoria de crecimiento de cada participante); y e_{ti} era el término residual. La ecuación del modelo de nivel 1 de la actividad de cortisol es así:

$$\text{LNCORT}_{ti} = \pi_{0i} + \pi_{1i}\text{CAR} + \pi_{2i}\text{Time} + \pi_{3i}\text{Time}^2 + e_{ti}$$

Dado que se ajustó a un modelo de crecimiento cuadrático incondicional de LNcortisol multinivel (modelo de regresión de coeficientes aleatorios), la ecuación anterior especifica el modelo de nivel 1 y el nivel 2 fue:

$$\begin{aligned}\pi_{0i} &= \beta_{00} + u_{0i} \\ \pi_{2i} &= \beta_{20} + u_{2i}\end{aligned}$$

donde β_{00} =media de LNcortisol al despertar, β_{20} =media de la tasa de crecimiento de LNcortisol al despertar, u_{0i} y u_{2i} son los efectos aleatorios (componentes de varianza) en el nivel 2.

Los resultados mostraron que las estimaciones de los cuatro parámetros de efectos fijos fueron significativas: Intercepción ($\hat{\pi}_{0i} = -1.078$, $\text{SE} = .037$, $p < .01$), CAR ($\hat{\pi}_{1i} = .236$, $\text{SE} = .040$, $p < .01$), Time ($\hat{\pi}_{2i} = -.209$, $\text{SE} = .011$, $p < .01$) y Tiempo² ($\hat{\pi}_{3i} = .005$, $\text{SE} = .001$, $p < .01$). El modelo que

mejor se ajusta para predecir el patrón diario de cortisol de los participantes es un modelo de crecimiento cuadrático con la inclusión de un parámetro CAR para el pico en la muestra de cortisol a los 30 minutos. Por otro lado, si observamos el valor inicial y el tiempo (pendiente) de los efectos aleatorios, vemos que la varianza de ambos parámetros es significativa [$Var(u_{0i}) = .103, Z = 5.602, p < .01$ and $Var(u_{2i}) = .002, Z = 5.386, p < .01$], lo que indica que existe variabilidad entre los participantes, por lo que es recomendable introducir variables predictoras del nivel 2 para explicar esta variabilidad observada. Los parámetros CAR y Tiempo² de los efectos aleatorios (componentes de varianza) no mostraron variabilidad significativa entre los participantes ni problemas de convergencia cuando se estimaron estos parámetros, por lo que no se incluyeron en el modelo de nivel 2.

En el modelo de nivel 2, las variables sociodemográficas (edad, educación, estado de pareja, vivir solo y género) y los tipos de soledad se introdujeron como predictores de los parámetros de variabilidad significativos para el nivel 1. Realizamos diferentes modelos para predecir la variabilidad en los parámetros de los participantes, la intercepción y el tiempo. El modelo que mejor se ajusta y es más parsimonioso es aquel en el que las variables predicen la variación en el parámetro de intercepción, pero no en el parámetro de tiempo. Por lo tanto, el modelo de cortisol completamente ajustado final que combina los niveles 1 y 2 para cada tipo de soledad fue:

$$\begin{aligned} \mathbf{LNCORT}_{ti} = & \beta_{00} + \beta_{01}\text{Age} + \beta_{02}\text{Education} + \beta_{03}\text{Partner Status} + \beta_{04}\text{Living Alone} + \beta_{05}\text{Sex} \\ & + \beta_{06}\text{Loneliness} + \beta_{07}\text{Sex} * \text{Loneliness} + \beta_{10}\text{CAR} + \beta_{20}\text{Time} + \beta_{30}\text{Time}^2 \\ & + u_{0i} + u_{2i}\text{Time} + e_{ti} \end{aligned}$$

En la Tabla 16, se presentan los resultados del modelo multinivel para predecir los patrones de cortisol diurno en función de los diferentes tipos de soledad: familiar, romántica y social, moderados por el género, y controlando la edad, nivel educativo, estado de pareja y estado de convivencia (solo o con otros).

Tabla 16

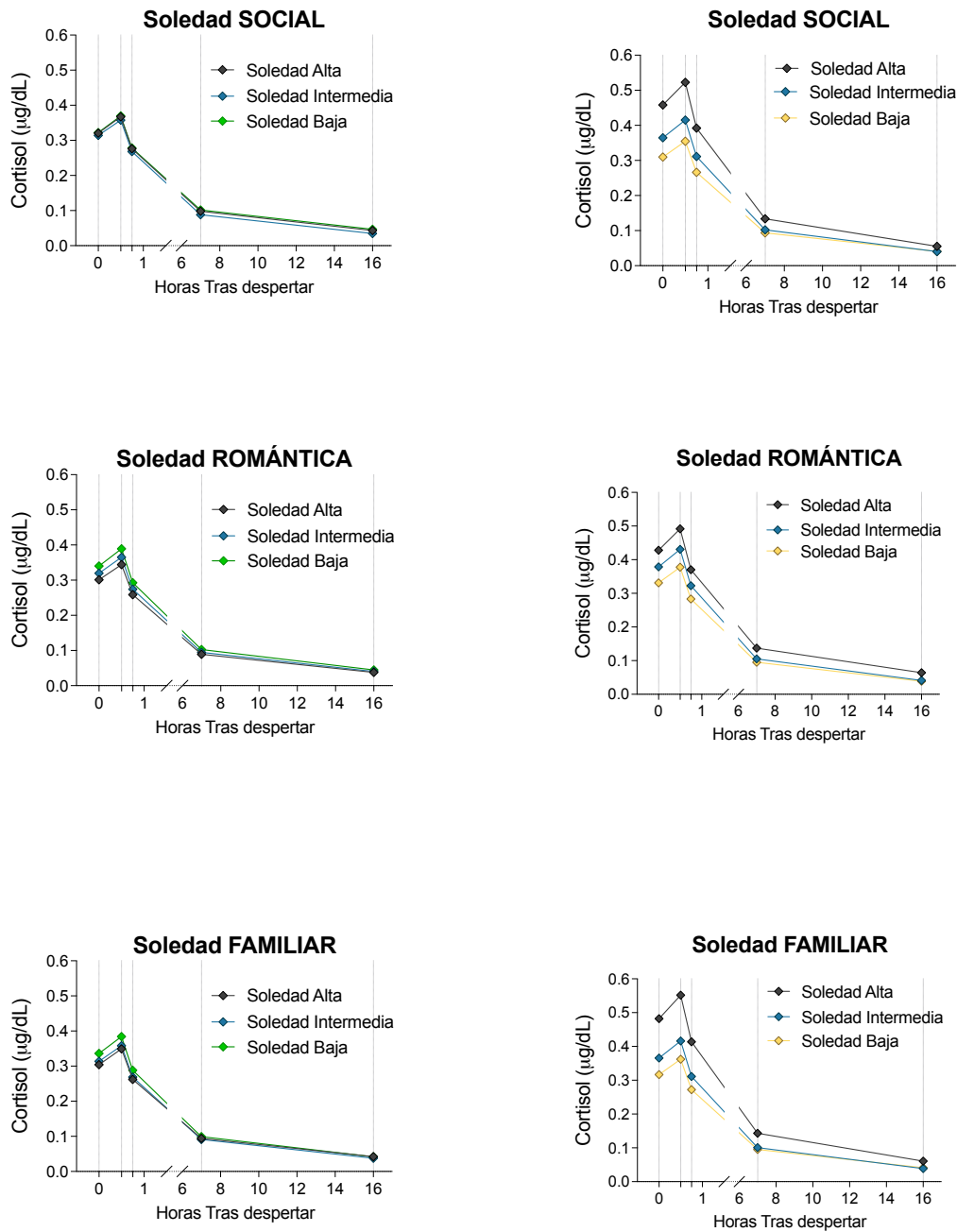
Resultados del modelo multinivel para predecir el patrón de cortisol diurno en función del subtipo de soledad, moderado por sexo, controlando la influencia de las covariables edad, nivel educativo, estado civil y vivir solo o acompañado

Parámetros	Efectos Fijos					
	Soledad Familiar		Soledad Romántica		Soledad Social	
	β	SE	β	SE	β	SE
Intercepción (β_{00})	-	.410952	-1.703227**	.44535	-	.423262
	1.578483**			3	1.447266**	
CAR (β_{10})	.236882**	.039903	.236011**	.03990	.236147**	.039909
				0		
Tiempo (β_{20})	-.209103**	.010864	-.209013**	.01086	-.208922**	.010866
				4		
Tiempo ² (β_{30})	.004886**	.000630	.004880**	.00063	.004876**	.000630
				0		
Edad	.005262	.005108	.006774	.00517	.002799	.005354
				1		
Nivel Educativo	.004987	.006094	.009371	.00610	.008679	.006089
				7		
Estado civil	-.016418	.039469	-.015349	.04012	-.023100	.040907
				1		
Vivir solo o acompañado	.054616	.073117	.061517	.08933	.035766	.073811
				6		
Subtipo de soledad	-.003395	.005768	-.004337	.00525	-.000138	.006643
				2		
Sexo	-.192663	.111909	-.198812	.12477	-.213736	.136110
				1		
Subtipo de Soledad × Sexo	.033336**	.009863	.018909**	.00655	.030257**	.011467
				3		
Parámetro	Efectos aleatorios					
	Soledad Familiar Social		Soledad Romántica		Soledad Social	
	Varianza	Wald Z	Varianza	Wald Z	Varianza	Wald Z

Intercepción (u_{0i})	.083929**	5.162	.091295**	5.335	.086718**	5.231
Tiempo (u_{2i})	.001511**	5.385	.001512**	5.387	.01509**	5.382
Error Residual (e_{ti})	.150508		.150468		.150547	

Las asociaciones entre personas de cada tipo de soledad (es decir, familiar, romántica y social) con las curvas cuadráticas de cortisol fueron altamente significativas para el Intercepción, CAR, Tiempo y Tiempo² (todos $p < 0.001$), después de ajustar por edad, nivel educativo, estado de pareja, estado de convivencia y género. Además, se encontró un efecto de interacción significativo entre el sexo y: i) soledad familiar ($\beta = 0.033$; $p < 0.01$); ii) soledad romántica ($\beta = 0.019$; $p < 0.01$), y iii) soledad social ($\beta = 0.030$; $p < 0.01$). Del mismo modo, después de considerar todos los predictores y covariables, la variabilidad de la intercepción y el tiempo sigue siendo significativa para los tres tipos de soledad, aunque se observa una reducción aproximada del 2% en la varianza de la intercepción cuando se incluyeron los predictores del nivel 2 en el modelo, siendo más prominente en la soledad familiar.

Figura 21



Nota. Curva de crecimiento multilevel que muestra los niveles medios pronosticados de cortisol a lo largo del día en hombres y mujeres mayores, según los grupos de cuartiles de A) Soledad social; B) Soledad familiar y C) Soledad romántica. Para establecer los grupos, consideramos los cuartiles 1 (Q1) y 3 (Q3) y el rango desde Q1 hasta Q3). Así, el grupo inferior comprendía a los participantes con puntuaciones por debajo de Q1; el grupo intermedio estaba compuesto por

participantes dentro del rango desde Q1 hasta Q3); y, finalmente, el grupo superior estaba formado por participantes con puntuaciones por encima de Q3. Los valores de cortisol logarítmicos se convirtieron de nuevo a la métrica original para facilitar la comprensión de los gráficos.

Relación entre los niveles de soledad y el estrés percibido

Relación entre la soledad familiar y las puntuaciones en estrés percibido. En los análisis de regresión simple la relación entre la soledad familiar y el estrés percibido actual tomó un valor cercano a la significación estadística ($p = .051$), que resultó significativo cuando se controlaron las variables sociofamiliares y la edad ($B = .308, p = .013$) (Tabla 17).

No se dieron interacciones significativas entre la soledad familiar y el sexo en ninguna medida del estrés percibido ($p \geq .873$) (Tabla 18) por lo que, en el conjunto de datos de la muestra, la relación entre la soledad y el estrés percibido no varía en función del sexo de los individuos.

Tabla 17

Análisis de regresión de la soledad familiar y las puntuaciones en estrés percibido

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
EP-a	.042	.204	.251	.051	.183	.250	.308	.013
EP-p	.001	-.026	-.043	.806	.028	-.008	-.012	.944
EP-t	.009	.094	.208	.370	.093	.134	.296	.203

Nota. EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total.

Tabla 18

*Análisis de regresión de la interacción soledad familiar*sexo y las puntuaciones en estrés percibido*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
EP-a	.082	.042	.043	.873	.187	-.013	-.013	.960
EP-p	.007	-.004	-.005	.989	.033	-.003	-.004	.992
EP-t	.039	.021	.038	.939	.101	-.010	.021	.973

Nota. EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total.

Relación entre la soledad romántica y las puntuaciones en estrés percibido. Se hallaron relaciones significativas entre la soledad romántica y el estrés percibido actual en los análisis sin ajuste ($B = .225, p = .005$) y en los análisis ajustados ($B = .267, p = .005$). Esta misma tendencia se observó entre la soledad romántica y el estrés percibido total ($B = .371, p = .010$; $B = .456, p = .010$), no habiendo resultados significativos asociados al estrés percibido del pasado ($p \geq .170$) (Tabla 19).

Los datos no ofrecieron evidencia estadística de interacciones significativas entre la soledad romántica y el sexo en relación con las variables o medidas de estrés percibido ($p \geq .459$) (Tabla 20).

Tabla 19

Análisis de regresión de la soledad romántica y las puntuaciones en estrés percibido

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
EP-a	.085	.291	.225	.005	.199	.346	.267	.005
EP-p	.020	.142	.147	.176	.049	.183	.188	.170
EP-t	.072	.268	.371	.010	.145	.330	.456	.010

Nota. EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total.

Tabla 20

*Análisis de regresión de la interacción soledad romántica*sexo y las puntuaciones en estrés percibido*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
EP-a	.111	-.069	-.042	.797	.207	-.004	-.002	.988
EP-p	.026	-.177	-.145	.527	.057	-.212	-.174	.459
EP-t	.089	-.170	-.187	.528	.155	-.160	-.176	.554

Nota. EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total.

Relación entre la soledad social y las puntuaciones en estrés percibido. Los análisis de la relación entre la soledad social y el estrés percibido no resultaron significativos en ningún caso ($p \geq .117$) (Tabla 21).

No se hallaron interacciones significativas en los análisis con la soledad social y el sexo como predictores ($p \geq .603$) de las puntuaciones de estrés percibido para las subescalas consideradas

(Tabla 22). Asimismo, las puntuaciones de estrés percibido no variaron significativamente cuando se analizó la interacción entre la soledad social y el sexo.

Tabla 21

Análisis de regresión de la soledad social y las puntuaciones de estrés percibido

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
EP-a	.018	.135	.157	.201	.130	.097	.113	.386
EP-p	.014	.118	.185	.261	.050	.167	.261	.153
EP-t	.027	.163	.342	.120	.102	.179	.374	.117

Nota. EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total.

Tabla 22

*Análisis de regresión de la interacción soledad social*sexo y las puntuaciones en estrés percibido*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
EP-a	.067	.115	.103	.694	.146	-.057	-.051	.849
EP-p	.019	.119	.142	.692	.053	.007	.009	.981
EP-t	.056	.153	.244	.603	.113	-.026	-.042	.931

Nota. EP-a = intensidad del estrés percibido actual; EP-p = intensidad del estrés percibido del pasado; EP-t = intensidad del estrés percibido total.

Relación entre los niveles de soledad y la función cognitiva

Relación entre la soledad familiar y las puntuaciones en los test cognitivos. Los análisis de regresión con la soledad familiar como predictor evidenciaron una relación significativa y negativa con la ejecución en el test de fluidez verbal-animales y con la calidad de la copia de la figura de Rey, tanto en los análisis simples ($B = -.122, p = .027$; $B = -.126, p = .049$, respectivamente), como en los ajustados por covariables ($B = -.128, p = .018$; $B = -.147, p = .020$, respectivamente), lo que indica que a medida que aumentaba la soledad familiar, la ejecución en cada una de estas dos pruebas disminuía. Se halló una relación significativa y positiva con el tiempo de ejecución en la figura de Rey que sugiere que a medida que aumentaba la soledad familiar, se empleaba más tiempo para completar la figura de Rey;

este resultado fue consistente tanto en los análisis no ajustados ($B = 2.308$, $p = .031$), como en los ajustados por covariables ($B = 2.646$, $p = .006$), no hallándose resultados estadísticamente significativos entre la soledad familiar y los demás test cognitivos ($p \geq .068$) (Tabla 23).

Los análisis de interacción *soledad familiar*sexo* no resultaron significativos para ninguno de los dominios cognitivos, ni en los análisis simples, ni en los ajustados por covariables ($p \geq .315$) (Tabla 24).

Tabla 23

Análisis de regresión de la soledad familiar y las puntuaciones en los test cognitivos

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.035	-.187	-.122	.027	.110	-.197	-.128	.018
FCR-c	.028	-.167	-.126	.049	.107	-.194	-.147	.020
FCR-t	.033	.183	2.308	.031	.255	.210	2.646	.006
TMT-A	.003	.052	.163	.543	.116	.060	.188	.468
TMT-B	.009	.093	.987	.276	.148	.107	1.138	.186
RCP	.005	-.073	-.039	.389	.052	-.062	-.033	.468
RCP-CI	.024	-.155	-.070	.068	.050	-.148	-.067	.084
RLP	.019	-.137	-.073	.108	.107	-.125	-.067	.130
RLP-CI	.007	-.085	-.042	.321	.029	-.073	-.036	.395

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Tabla 24

*Análisis de regresión de la interacción soledad familiar*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.043	-.179	-.105	.352	.122	-.185	-.109	.328
FCR-c	.049	.193	.131	.315	.115	.109	.074	.565
FCR-t	.088	-.082	-.932	.661	.269	-.087	-.987	.615
TMT-A	.044	.065	.184	.735	.130	.030	.084	.874
TMT-B	.030	-.039	-.374	.840	.161	-.038	-.361	.838
RCP	.082	.057	.027	.763	.105	.066	.032	.728
RCP-Cl	.075	-.041	-.017	.826	.092	-.036	-.015	.852
RLP	.084	-.008	-.004	.965	.154	.003	.001	.989
RLP-Cl	.082	-.155	-.069	.409	.098	-.133	-.060	.487

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-Cl = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-Cl = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Relación entre la soledad romántica y las puntuaciones en los test cognitivos.

Cuando se controlaron las covariables, la relación con la calidad de la copia de la figura de Rey, que inicialmente en los análisis sin ajuste fue marginal, tomó un valor estadísticamente significativo ($B = -.166$; $p = .002$) (Tabla 25), lo que indica que a medida que aumenta la soledad romántica, la calidad de la ejecución de la prueba tiende a disminuir. No se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre la soledad romántica y las puntuaciones de las demás pruebas cognitivas analizadas en ninguno de los análisis tras el ajuste por las covariables (todas las $p \geq .153$).

Los análisis de interacción *soledad romántica*sexo* mostraron resultados significativos con el tiempo de ejecución de la copia de la figura de Rey en los análisis simples ($B = 2.841$, $p = .049$), pero esta relación fue solo marginal cuando se controlaron las covariables ($p = .053$) (Tabla 26).

Tabla 25

Análisis de regresión de la soledad romántica y las puntuaciones en los test cognitivos

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.001	-.038	-.017	.655	.078	-.096	-.042	.370
FCR-c	.024	-.156	-.079	.065	.135	-.329	-.166	.002
FCR-t	.024	.154	1.300	.068	.224	.141	1.183	.153
TMT-A	.007	.085	.179	.316	.113	-.008	-.016	.941
TMT-B	.001	-.022	-.159	.793	.138	-.028	-.197	.789
RCP	.009	.096	.034	.259	.049	.028	.010	.798
RCP-CI	.000	-.007	-.002	.937	.034	-.096	-.029	.380
RLP	.000	-.015	-.005	.859	.107	-.159	-.057	.131
RLP-CI	.000	.012	.004	.884	.024	-.021	-.007	.846

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Tabla 26

*Análisis de regresión de la interacción soledad romántica*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.021	-.347	-.119	.122	.086	-.313	-.108	.158
FCR-c	.032	.057	.023	.796	.145	.174	.069	.419
FCR-t	.093	.426	2.841	.049	.261	.389	2.593	.053
TMT-A	.058	.325	.541	.140	.144	.343	.571	.112
TMT-B	.031	.159	.896	.474	.155	.128	.718	.550
RCP	.082	-.216	-.060	.319	.104	-.207	-.058	.347
RCP-CI	.060	-.241	-.058	.272	.079	-.217	-.052	.330
RLP	.071	-.133	-.038	.543	.154	-.075	-.021	.725
RLP-CI	.073	-.128	-.034	.556	.089	-.134	-.035	.546

Nota. FV animales = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Relación entre la soledad social y las puntuaciones en los test cognitivos. Los análisis de regresión con la soledad social como predictor evidenciaron resultados significativos en casi la totalidad de los test cognitivos ($p \leq .014$) (Tabla 27), excepto en el subtest de recuerdo a corto plazo y, tras controlar las covariables, tampoco en el tiempo de ejecución del TMT-A, donde la significación fue marginal. Los análisis indicaron que a medida que aumentaba la soledad social, la ejecución en la prueba de fluidez verbal (categoría animales), en la calidad de la copia de la figura de Rey y en los distintos subtest de memoria del TAVEC tendía a disminuir. En las pruebas que resultaron significativas donde se utilizó el tiempo como parámetro de medición la dirección de la relación fue directa, de tal manera que a medida que la soledad social aumentaba, el tiempo de ejecución para realizar la figura de Rey también aumentaba, indicando un peor rendimiento.

La variable *soledad social*sexo* no resultó un predictor significativo para la función cognitiva ($p \geq .187$) (Tabla 28) pues no se halló evidencia estadística de que la interacción entre la soledad social y el sexo tenga un efecto significativo en la función cognitiva, lo que indica que la relación entre la soledad social y la función cognitiva no dependen del sexo de los participantes.

Tabla 27*Análisis de regresión de la soledad social y las puntuaciones en los test cognitivos*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.098	-.314	-.229	<.001	.161	-.316	-.231	<.001
FCR-c	.049	-.222	-.187	.009	.118	-.234	-.198	.007
FCR-t	.086	.294	4.156	<.001	.262	.238	3.358	.003
TMT-A	.048	.220	.777	.009	.135	.159	.562	.064
TMT-B	.103	.321	3.825	<.001	.210	.286	3.410	<.001
RCP	.024	-.154	-.091	.069	.069	-.152	-.090	.089
RCP-CI	.066	-.257	-.131	.002	.091	-.265	-.135	.003
RLP	.071	-.267	-.161	.001	.143	-.239	-.144	.006
RLP-CI	.048	-.218	-.121	.010	.067	-.221	-.123	.014

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Tabla 28*Análisis de regresión de la interacción soledad social*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.112	-.297	-.167	.187	.170	-.219	-.124	.329
FCR-c	.073	.281	.184	.221	.132	.169	.110	.462
FCR-t	.140	.116	1.265	.600	.281	.002	.023	.992
TMT-A	.086	-.007	-.020	.975	.152	-.109	-.296	.632
TMT-B	.126	.182	1.677	.414	.227	.070	.641	.748
RCP	.109	-.223	-.102	.322	.121	-.182	-.083	.431
RCP-CI	.121	-.146	-.057	.513	.127	-.116	-.046	.612
RLP	.144	-.200	-.093	.364	.185	-.131	-.061	.556
RLP-CI	.125	-.177	-.076	.428	.130	-.143	-.062	.533

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Relación entre el cortisol salival y las puntuaciones en los test cognitivos

Relación entre el cortisol al despertar y las puntuaciones en los test cognitivos. Los análisis con el logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar (LnCD) como predictor no resultaron significativos ($p \geq .141$) para ninguna de las puntuaciones asociadas a la función cognitiva (Tabla 29). De igual forma, los resultados indican que la interacción del $LnCD * sexo$ ($p \geq .201$) (Tabla 30) tampoco fue significativa en términos estadísticos. Esto sugiere que, en el contexto de este estudio, no se encontró evidencia sólida de que la relación entre los niveles de cortisol al despertar y el sexo influyera significativamente en las puntuaciones de la función cognitiva.

Tabla 29

Análisis de regresión del LnCD y las puntuaciones en los test cognitivos

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.000	-.019	-.179	.824	.092	.002	.019	.981
FCR-c	.006	.076	.811	.363	.064	.065	.691	.434
FCR-t	.010	.099	17.824	.236	.151	.116	21.023	.141
TMT-A	.000	.005	.219	.954	.148	.025	1.146	.750
TMT-B	.000	-.007	-1.052	.933	.151	-.002	-.256	.983
RCP	.001	-.032	-.233	.705	.038	-.008	-.061	.921
RCP-CI	.001	-.027	-.170	.750	.022	-.010	-.067	.902
RLP	.000	.015	.115	.858	.072	.039	.297	.638
RLP-CI	.000	-.003	-.022	.970	.017	.012	.088	.884

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RC P= recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Tabla 30*Análisis de regresión de la interacción LnCD*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.018	-.278	-1.686	.298	.113	-.191	-1.157	.467
FCR-c	.026	.326	2.309	.222	.082	.279	1.982	.296
FCR-t	.096	.170	19.829	.507	.244	.047	5.446	.847
TMT-A	.052	.073	2.174	.782	.139	-.070	-2.101	.786
TMT-B	.038	.305	30.478	.249	.148	.195	19.511	.448
RCP	.069	-.094	-.453	.719	.092	-.022	-.107	.934
RCP-CI	.046	-.061	-.252	.816	.068	.008	.031	.977
RLP	.065	-.334	-1.691	.201	.137	-.204	-1.034	.431
RLP-CI	.055	-.122	-.564	.641	.077	-.039	-.182	.883

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Relación entre el cortisol en la noche y las puntuaciones en los test cognitivos. Al investigar la asociación entre el logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche (LnCN) y las puntuaciones en los test cognitivos, el índice hormonal se relacionó significativamente con el tiempo de ejecución de la figura de Rey en los análisis ajustados ($B = 17.951$, $p = .039$) (Tabla 31).

El sexo sólo afectó significativamente la asociación con el rendimiento en la prueba de fluidez verbal-animales en los análisis no ajustados ($B = 2.100$, $p = .034$) mientras que, en los análisis ajustados, la relación fue marginal ($p = .069$) (Tabla 32).

Tabla 31

Análisis de regresión del LnCN y las puntuaciones en los test cognitivos

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.001	-.026	-.153	.755	.092	-.001	-.008	.987
FCR-c	.016	-.127	-.822	.128	.083	-.152	-.987	.067
FCR-t	.025	.157	17.069	.060	.159	.165	17.951	.039
TMT-A	.015	.122	3.368	.142	.157	.117	3.211	.143
TMT-B	.003	.055	4.942	.510	.160	.040	3.626	.610
RCP	.003	.055	.236	.513	.040	.083	.360	.325
RCP-CI	.001	.024	.092	.774	.022	.042	.162	.620
RLP	.004	.067	.308	.423	.081	.111	.510	.181
RLP-CI	.002	.046	.194	.584	.019	.066	.278	.442

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Tabla 32

*Análisis de regresión de la interacción LnCN*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.042	.872	2.100	.034	.129	.740	1.781	.069
FCR-c	.030	.280	.790	.494	.101	.228	.643	.578
FCR-t	.107	-.622	-28.661	.115	.242	-.559	-25.757	.140
TMT-A	.072	-.443	-5.258	.270	.151	-.449	-5.333	.261
TMT-B	.047	-.489	-19.321	.230	.159	-.324	-12.821	.414
RCP	.065	.274	.510	.496	.094	.194	.361	.638
RCP-CI	.041	.176	.286	.665	.065	.117	.189	.780
RLP	.055	.302	.600	.456	.142	.166	.331	.678
RLP-CI	.062	.565	1.026	.162	.091	.587	1.065	.157

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B= Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Relación entre la pendiente diurna de cortisol y las puntuaciones en los test cognitivos. El índice DCS no resultó significativo para las puntuaciones de la función cognitiva en ninguno de los análisis ($p \geq .294$) (Tabla 33), así como tampoco lo fue la *pendiente diurna de cortisol*sexo* ($p \geq .090$) (Tabla 34). Los resultados de este análisis indican que no hay una relación estadísticamente significativa entre el Índice de la Pendiente Diurna de Cortisol (DCS) y las puntuaciones en los tests cognitivos. Tampoco se encontró evidencia sólida de que la interacción entre el índice DCS y el sexo tuviera un impacto significativo en las puntuaciones de función cognitiva.

Tabla 33

Análisis de regresión del índice DCS y las puntuaciones en los test cognitivos

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.000	-.012	-.347	.887	.093	-.021	-.607	.800
FCR-c	.008	-.088	-2.834	.294	.067	-.081	-2.620	.329
FCR-t	.002	-.040	-21.509	.636	.138	-.074	-40.449	.352
TMT-A	.002	.040	5.474	.634	.144	.002	.255	.981
TMT-B	.002	.039	17.397	.643	.159	.012	5.287	.881
RCP	.003	.052	1.109	.538	.034	.033	.703	.699
RCP-CI	.001	.038	.733	.647	.021	.027	.525	.747
RLP	.000	.017	.379	.843	.070	.001	.026	.989
RLP-CI	.001	.024	.500	.778	.015	.014	.286	.874

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Tabla 34

*Análisis de regresión de la interacción del índice DCS*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.029	.344	8.420	.090	.120	.265	6.505	.185
FCR-c	.029	-.249	-7.144	.219	.085	-.213	-6.128	.295
FCR-t	.092	-.228	-106.925	.244	.238	-.140	-65.831	.450
TMT-A	.053	-.130	-15.716	.514	.135	-.026	-3.098	.897
TMT-B	.046	-.269	-108.162	.180	.159	-.169	-67.937	.387
RCP	.064	.107	2.029	.588	.091	.039	.734	.848
RCP-CI	.044	.068	1.128	.733	.069	.009	.148	.965
RLP	.059	.246	4.983	.216	.136	.124	2.516	.530
RLP-CI	.051	.103	1.903	.606	.077	.039	.723	.848

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Relación entre la respuesta del cortisol al despertar y las puntuaciones en los test

Cognitivos. Con relación al índice CAR, los análisis no ofrecieron resultados significativos para ninguna puntuación asociada a la función cognitiva ($p \geq .138$) (Tabla 35).

Tanto en los análisis sin ajuste como en los ajustados, la *respuesta del índice CAR*sexo* resultó significativa para la calidad de la copia de la figura de Rey ($B = -24.567, p = .005$; $B = -24.727, p = .005$, respectivamente). Los coeficientes de regresión (B) negativos indican que hay un efecto diferencial del sexo en la relación entre el aumento en la respuesta del cortisol al despertar y una peor calidad de la copia de la figura de Rey. El análisis posterior puso de manifiesto que esta relación negativa ocurre únicamente en las mujeres.

De manera similar, en los análisis simples y ajustados la interacción también resultó significativa para el recuerdo a corto plazo ($B = 15.620, p = .008$; $B = 13.994, p = .021$, respectivamente) y el recuerdo a corto plazo con claves semánticas ($B = 13.858, p = .006$; $B = 12.729, p = .015$, respectivamente), el recuerdo a largo plazo ($B = 18.144, p = .003$; $B = 14.393, p = .020$,

respectivamente) y el recuerdo a largo plazo con claves semánticas ($B = 16.328$, $p = .004$; $B = 15.010$, $p = .010$, respectivamente) (Tabla 36). Esto se debía a que, en las mujeres, la relación de la ejecución de las pruebas de memoria verbal, mientras que la relación con el índice CAR tendía a ser negativa en mujeres y positiva en hombres. La tendencia fue marginalmente significativa en el grupo de mujeres en el caso de la regresión ajustada entre el índice CAR y la memoria a largo plazo con claves ($p < 0.084$).

Tabla 35

Análisis de regresión de la CAR y las puntuaciones en los test cognitivos

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.005	-.072	-3.268	.389	.096	-.062	-2.809	.446
FCR-c	.001	.038	1.904	.650	.063	.054	2.721	.512
FCR-t	.012	-.110	-93.329	.188	.150	-.112	-95.526	.154
TMT-A	.012	-.108	-23.169	.194	.157	-.102	-21.778	.195
TMT-B	.012	-.108	-75.905	.193	.164	-.116	-81.202	.138
RCP	.000	.015	.533	.854	.039	.027	.933	.747
RCP-CI	.000	-.006	-.184	.942	.022	.003	.083	.974
RLP	.000	-.004	-.149	.961	.071	.010	.369	.901
RLP-CI	.000	-.021	-.688	.805	.017	-.017	-.567	.840

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Tabla 36*Análisis de regresión de la interacción CAR*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.023	.176	11.544	.135	.118	.131	8.592	.260
FCR-c	.076	-.325	-24.567	.005	.130	-.327	-24.727	.005
FCR-t	.099	-.084	-105.567	.455	.240	-.025	-31.667	.815
TMT-A	.067	-.081	-26.125	.479	.154	-.018	-5.753	.875
TMT-B	.041	.011	12.131	.923	.162	.084	90.461	.458
RCP	.117	.300	15.620	.008	.131	.268	13.994	.021
RCP-CI	.097	.313	13.858	.006	.110	.287	12.729	.015
RLP	.113	.333	18.144	.003	.172	.265	14.393	.020
RLP-CI	.110	.328	16.328	.004	.123	.302	15.010	.010

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Relación entre el cortisol total liberado a lo largo del día y las puntuaciones en los test

cognitivos. El índice AUCg no presentó asociaciones significativas en los análisis de regresión con ninguna variable cognitiva ($p \geq .111$) (Tabla 37).

Únicamente la interacción *AUCg*sexo* con el recuerdo a largo plazo con clave (RLP-CI) resultó marginal en los análisis ajustados ($p = .068$) (Tabla 38).

Tabla 37

Análisis de regresión del índice AUCg y las puntuaciones en los test cognitivos

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.018	-.135	-.552	.111	.103	-.119	-.488	.151
FCR-c	.008	.089	.405	.294	.061	.079	.359	.353
FCR-t	.000	-.016	-1.217	.850	.122	.011	.806	.896
TMT-A	.003	-.051	-.970	.545	.109	-.035	-.666	.669
TMT-B	.013	-.114	-6.999	.177	.143	-.105	-6.439	.194
RCP	.000	.004	.012	.961	.020	.024	.071	.782
RCP-CI	.004	-.063	-.169	.459	.016	-.050	-.135	.563
RLP	.000	.018	.059	.830	.062	.047	.150	.582
RLP-CI	.003	-.051	-.152	.545	.010	-.040	-.118	.646

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Tabla 38

*Análisis de regresión de la interacción del índice AUCg*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.023	.032	.092	.896	.121	.042	.123	.857
FCR-c	.018	-.124	-.418	.609	.066	-.134	-.450	.581
FCR-t	.086	-.070	-3.876	.764	.219	-.119	-6.570	.590
TMT-A	.059	-.124	-1.779	.604	.147	-.155	-2.228	.503
TMT-B	.058	.178	8.378	.456	.170	.165	7.788	.469
RCP	.070	.318	.702	.180	.093	.326	.719	.173
RCP-CI	.048	.334	.654	.164	.071	.346	.678	.152
RLP	.057	.241	.577	.313	.139	.241	.577	.301
RLP-CI	.067	.414	.907	.082	.096	.438	.959	.068

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Relación entre el estrés percibido y las puntuaciones en los test cognitivos

Relación entre el estrés percibido actual y las puntuaciones en los test cognitivos.

Se hallaron resultados estadísticamente significativos entre el estrés percibido actual y la calidad de la copia de la figura de Rey tanto en los análisis sin ajuste ($B = -.218, p = .010$), como en los ajustados por covariables ($B = -.203, p = .018$) (Tabla 39). La asociación fue inversa, de manera que a medida que el estrés percibido actual aumentaba, la calidad de la copia tendía a disminuir.

Asimismo, en los análisis de interacción con el *estrés percibido actual*sexo* se hallaron resultados significativos con la calidad de la copia de la figura de Rey, tanto en los análisis sin ajustar ($B = .644, p = .013$) como en los ajustados ($B = .583, p = .033$) (Tabla 40). Un análisis posterior constató que la relación inversa entre estrés percibido actual y ejecución en la figura de Rey solo se observó en las mujeres, pero no en los hombres.

Tabla 39

Análisis de regresión del estrés percibido actual y las puntuaciones en los test cognitivos

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.002	-.048	-.026	.574	.083	-.048	-.026	.572
FCR-c	.048	-.218	-.131	.010	.077	-.203	-.122	.018
FCR-t	.024	.156	1.465	.069	.239	.127	1.188	.101
TMT-A	.007	.084	.190	.330	.110	.063	.143	.449
TMT-B	.001	.025	.199	.775	.106	.009	.074	.912
RCP	.003	.054	.021	.531	.083	.035	.014	.683
RCP-CI	.000	.000	.000	.996	.047	-.013	-.004	.884
RLP	.008	-.090	-.038	.294	.102	-.105	-.044	.210
RLP-CI	.009	-.094	-.035	.277	.027	-.104	-.039	.231

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI= recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Tabla 40

*Análisis de regresión de la interacción estrés percibido actual*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.022	-.306	-.114	.254	.099	-.203	-.076	.459
FCR-c	.111	.644	.266	.013	.120	.583	.241	.033
FCR-t	.115	-.343	-2.216	.180	.281	-.429	-2.769	.081
TMT-A	.043	-.037	-.058	.889	.121	-.108	-.168	.690
TMT-B	.019	-.194	-1.074	.471	.120	-.289	-1.602	.286
RCP	.091	-.255	-.069	.325	.119	-.178	-.048	.511
RCP-CI	.035	-.065	-.015	.806	.063	.032	.007	.910
RLP	.062	-.190	-.054	.469	.126	-.039	-.011	.884
RLP-CI	.062	.171	.044	.514	.074	.249	.064	.370

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI= recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Relación entre el estrés percibido del pasado y las puntuaciones en los test cognitivos. El

estrés percibido asociado a los eventos del pasado no resultó un factor significativo para predecir la función cognitiva (Tabla 41). Tampoco se observó la interacción con el sexo fuera significativa (Tabla 42).

Tabla 41

Análisis de regresión del estrés percibido del pasado y las puntuaciones en los test cognitivos

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.013	.115	.052	.179	.087	.083	.037	.341
FCR-c	.002	-.048	-.024	.576	.037	-.028	-.014	.751
FCR-t	.010	-.102	-.789	.235	.223	.007	.054	.931
TMT-A	.001	.024	.045	.778	.112	.076	.142	.375
TMT-B	.014	-.116	-.770	.176	.107	-.043	-.282	.623
RCP	.010	.100	.032	.243	.092	.104	.034	.232
RCP-CI	.001	.026	.007	.766	.048	.018	.005	.838
RLP	.009	.097	.033	.260	.096	.069	.024	.427
RLP-CI	.004	.062	.019	.471	.019	.058	.018	.523

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI= recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Tabla 42

*Análisis de regresión de la interacción estrés percibido del pasado*sexo y las puntuaciones en los test cognitivos*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.021	-.054	-.014	.860	.097	-.004	-.001	.990
FCR-c	.039	.163	.045	.594	.057	.093	.026	.764
FCR-t	.105	.042	.181	.887	.256	-.064	-.275	.817
TMT-A	.042	-.067	-.070	.825	.124	-.118	-.122	.695
TMT-B	.030	.137	.507	.655	.114	.059	.220	.844
RCP	.094	.017	.003	.955	.125	.043	.008	.885
RCP-CI	.034	-.029	-.004	.926	.062	.005	.001	.987
RLP	.055	-.253	-.048	.404	.115	-.188	-.036	.533
RLP-CI	.044	.040	.007	.897	.052	.059	.010	.849

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI= recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Relación entre el estrés percibido total y las puntuaciones en los test cognitivos. El estrés percibido total no resultó significativo para la función cognitiva; aunque hubo una respuesta cercana a la significación estadística ($p = .059$) con la calidad de la figura de Rey en los análisis simples, esta tendencia desapareció y no alcanzó el nivel de significación estadística necesario tras controlar las covariables (Tabla 43).

El *estrés percibido total*sexo* presentó un valor significativo ($B = .621, p = .038$) con la calidad de la figura de Rey pero este resultado no se mantuvo en los análisis ajustados ($p = .084$) (Tabla 44).

Los resultados indican que, tanto el estrés percibido total como la interacción entre el estrés percibido total y el sexo no parecen ser factores significativos para predecir el rendimiento en la función cognitiva.

Tabla 43

Análisis de regresión del estrés percibido total y las puntuaciones en los test cognitivos

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.003	.054	.017	.533	.081	.028	.009	.745
FCR-c	.026	-.162	-.057	.059	.055	-.141	-.050	.106
FCR-t	.000	.019	.102	.830	.229	.081	.444	.303
TMT-A	.004	.066	.088	.442	.114	.090	.119	.286
TMT-B	.005	-.068	-.321	.428	.022	-.026	-.069	.932
RCP	.011	.103	.024	.232	.090	.092	.021	.283
RCP-CI	.000	.018	.004	.835	.047	.005	.001	.955
RLP	.000	.016	.004	.852	.092	-.016	-.004	.850
RLP-CI	.000	-.011	-.002	.902	.016	-.023	-.005	.791

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI= recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Tabla 44

*Análisis de regresión de la interacción estrés percibido total*sexo y las puntuaciones en los test cognitivo*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
FV-a	.013	-.190	-.034	.537	.092	-.082	-.015	.793
FCR-c	.084	.621	.123	.038	.093	.541	.107	.084
FCR-t	.099	-.240	-.745	.414	.269	-.371	-1.150	.185
TMT-A	.044	-.095	-.071	.755	.126	-.180	-.134	.556
TMT-B	.114	-.131	-.348	.670	.106	-.023	-.110	.782
RCP	.090	-.143	-.018	.629	.121	-.074	-.010	.809
RCP-CI	.034	-.039	-.004	.897	.062	.046	.005	.884
RLP	.044	-.222	-.031	.463	.110	-.079	-.011	.798
RLP-CI	.045	.213	.026	.481	.057	.288	.036	.364

Nota. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI= recuerdo a largo plazo con claves semánticas.

Relación entre el estrés percibido y los índices de cortisol salival

Relación entre el estrés percibido actual y los índices de cortisol salival. No se observaron regresiones estadísticamente significativas entre el estrés percibido actual y los índices de cortisol ($p \geq .077$) (Tabla 45).

Cuando se realizaron los análisis de interacción del *estrés percibido actual*sexo* con los distintos índices de cortisol, únicamente resultaron significativos los realizados con el cortisol total liberado a lo largo del día, tanto para los análisis no ajustados como los ajustados por covariables ($B = .089$, $p = .022$ y $B = .085$, $p = .036$, respectivamente) (Tabla 46). Este efecto se debió a que la intensidad de estrés percibido actual se relacionó de manera positiva con el cortisol liberado a lo largo del día en hombres, pero no en mujeres.

Tabla 45

Análisis de regresión del estrés percibido actual y los índices de cortisol salival

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
LnCD	.007	.082	.005	.444	.062	.125	.008	.256
LnCN	.012	.108	.009	.314	.055	.143	.012	.200
DCS	.009	-.094	-.002	.381	.078	-.141	-.003	.200
CAR	.024	-.155	-.002	.145	.063	-.196	-.003	.077
AUCg	.000	.015	.002	.893	.043	.049	.007	.672

Nota. LnCD = Logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día.

Tabla 46

*Análisis de regresión de la interacción estrés percibido actual*sexo y los índices de cortisol salival*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
LnCD	.007	-.003	.000	.993	.075	-.134	-.006	.709
LnCN	.044	.580	.037	.097	.074	.451	.029	.214
DCS	.010	-.028	.000	.937	.087	.098	.001	.784
CAR	.040	.317	.003	.359	.086	.453	.005	.205
AUCg	.088	.799	.089	.022	.104	.758	.085	.036

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día.

Relación entre el estrés percibido del pasado y los índices de cortisol salival. No se obtuvieron asociaciones significativas entre el estrés percibido del pasado y el cortisol ($p \geq .176$) (Tabla 47). Asimismo, tampoco se observaron interacciones significativas del *estrés percibido del pasado**el sexo para ninguno de los índices del cortisol salival ($p \geq .338$) (Tabla 48).

Tabla 47

Análisis de regresión del estrés percibido del pasado y los índices de cortisol salival

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
LnCD	.001	.026	.001	.810	.049	.044	.002	.688
LnCN	.020	.142	.009	.184	.057	.148	.009	.176
DCS	.001	-.031	.000	.772	.061	-.040	-.001	.714
CAR	.002	-.046	.000	.668	.032	-.066	-.001	.549
AUCg	.006	.075	.008	.494	.048	.082	.009	.459

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día.

Tabla 48

*Análisis de regresión de la interacción estrés percibido del pasado*sexo y los índices de cortisol salival*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
LnCD	.003	.142	.004	.708	.067	.176	.005	.644
LnCN	.031	.357	.013	.342	.069	.356	.013	.353
DCS	.005	-.218	-.002	.566	.078	-.275	-.002	.470
CAR	.024	-.359	-.002	.338	.047	-.281	-.002	.465
AUCg	.036	-.217	-.014	.565	.058	-.177	-.011	.647

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día.

Relación entre el estrés percibido total y los índices de cortisol salival. Los resultados no evidenciaron relaciones significativas, por lo que ni el estrés percibido total ($p \geq .089$) (Tabla 49), ni el *estrés percibido total*sexo* ($p \geq .118$) fueron predictores para los índices del cortisol salival (Tabla 50).

Tabla 49

Análisis de regresión del estrés percibido total y los índices de cortisol salival

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
LnCD	.004	.063	.002	.555	.057	.099	.003	.365
LnCN	.027	.163	.008	.127	.069	.187	.009	.089
DCS	.005	-.074	-.001	.492	.070	-.105	-.001	.337
CAR	.014	-.117	-.001	.271	.050	-.153	-.001	.164
AUCg	.004	.064	.005	.561	.048	.089	.007	.430

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día.

Tabla 50

*Análisis de regresión de la interacción estrés percibido total*sexo y los índices de cortisol salival*

	Análisis sin ajuste				Análisis ajustado			
	R ²	β	B	p	R ²	β	B	p
LnCD	.005	.079	.002	.833	.070	.030	.001	.937
LnCN	.055	.580	.016	.118	.089	.501	.014	.191
DCS	.008	-.146	-.001	.698	.080	-.116	-.001	.762
CAR	.022	-.065	.000	.862	.056	.075	.000	.845
AUCg	.039	.258	.013	.490	.064	.259	.013	.502

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de la presente tesis doctoral era investigar la relación entre el sentimiento de soledad y el estrés percibido, los niveles diurnos de cortisol libre en saliva y la función cognitiva de una muestra no clínica de personas mayores. A continuación, se discuten los resultados obtenidos en relación con las hipótesis planteadas, comentando los puntos en común y discrepancias con investigaciones previas.

Estudio del Sentimiento de Soledad como un Estresor en el Envejecimiento

En nuestra muestra, las puntuaciones de soledad social y familiar fueron similares en mujeres y hombres mayores. Sin embargo, se encontraron niveles más altos de soledad romántica en mujeres mayores en comparación con los hombres, lo que podría explicarse, al menos en parte, por la distribución desigual de factores de riesgo como el estado de pareja, así como vivir solo versus acompañado o el nivel educativo (Dykstra y Fokkema, 2007; Belvederi Murri et al., 2014). Diversos estudios anteriores han indicado que, si bien tener una pareja íntima, como un cónyuge, es un factor protector contra la soledad romántica (Dykstra y Fokkema, 2007; Aartsen y Jylhä, 2011; Fierloos et al., 2021), la falta o pérdida de una pareja romántica es un factor de riesgo para la soledad emocional tanto en hombres como en mujeres, y para la soledad social en hombres (Dykstra y de Jong Gierveld, 2004; Dykstra y Fokkema, 2007; Drennan et al., 2008). Además, un bajo nivel educativo es un factor de riesgo para la soledad, probablemente porque podría llevar a menores perspectivas de participación social y a una reducción de las redes sociales (Routasalo and Pitkala, 2003; Dykstra y de Jong Gierveld, 2004).

Sentimiento de soledad y niveles de cortisol libre en saliva

Nuestros datos revelaron que las puntuaciones de soledad familiar y social se asociaron positivamente con niveles elevados de cortisol al despertar y un índice DCS más pronunciado en adultos mayores varones, pero no en mujeres, después de ajustar por diferentes covariables que pueden afectar la soledad y/o los niveles de cortisol, como la edad, años de educación, estado de

pareja (viudo/divorciado/soltero versus casado/comprometido) y estado de convivencia (vivir solo versus acompañado). La literatura que explora la asociación entre la soledad y los índices de cortisol diurno en adultos mayores ha arrojado resultados inconsistentes. Así, utilizando la Escala de Soledad de la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA), un instrumento de soledad unidimensional (Russell et al., 1978), algunos estudios no encontraron relación entre las puntuaciones de soledad y la producción total de cortisol (AUCg) en adultos mayores (Rueggeberg et al., 2012; Montoliu et al., 2019), mientras que otros informaron niveles elevados de cortisol salival a lo largo del día en adultos que sufren soledad crónica (Cacioppo et al., 2000). Además, nuestros resultados que indican la falta de asociación entre cualquier tipo de soledad y el índice DCS en mujeres mayores están en línea con varios estudios en adultos mayores (Steptoe et al., 2004; Adam et al., 2006; Schutter et al., 2017; Montoliu et al., 2019), pero difieren de Johar et al. (2020), quienes observaron que la soledad estaba asociada con un DCS más plano. Además, no encontramos asociación entre el CAR y las puntuaciones de soledad social o emocional, similar a hallazgos previos (Montoliu et al., 2019), pero en contraste con otros estudios que han indicado que la soledad se relaciona con un índice CAR aumentado (Adam et al., 2006; Doane y Adam, 2010). Cabe señalar que hemos observado que las puntuaciones de soledad romántica se relacionaron positivamente con los niveles de cortisol al acostarse en adultos mayores varones, pero no en mujeres. En un estudio previo, Montoliu et al. (2019) informaron que la soledad estaba relacionada con los niveles de cortisol al acostarse en adultos mayores, aunque no observaron diferencias de sexo. Sin embargo, existe inconsistencia en la literatura en relación con esta relación. Así, algunos autores informaron que los sentimientos de soledad en los adultos podrían predecir niveles más altos de CAR al día siguiente, pero no el mismo día (Adam et al., 2006; Doane y Adam, 2010), mientras que otros indicaron un CAR significativamente disminuido en adultos mayores casados y solos recientemente (Johar et al., 2020), o una producción reducida de cortisol después del despertar en adultos mayores muy solitarios (Schutter et al., 2017).

Las diferencias existentes en los instrumentos utilizados para evaluar la soledad y las características sociodemográficas de la muestra (incluida la edad de los participantes, la proporción de hombres y mujeres, tener pareja y los criterios de inclusión/exclusión relacionados con la salud mental y física) pueden explicar algunas de las diferencias entre nuestros resultados actuales y la investigación anterior en relación con la relación entre la soledad y los índices de cortisol diurno. En nuestro estudio, utilizamos la Escala de Soledad Social y Emocional de la Universidad de California (SELSA-S) para evaluar tanto la soledad social como la emocional, abarcando los aspectos familiares y románticos. Este enfoque metodológico distingue nuestra investigación de la mayoría de los estudios anteriores en adultos mayores, donde la soledad generalmente se medía como un solo constructo utilizando la escala de soledad de la UCLA. La única excepción fue un estudio de Schutter et al. (2017), que utilizó la Escala de Soledad de De Jong Gierveld para evaluar tanto la soledad social como la emocional (de Jong-Gierveld y Kamphuls, 1985). Sin embargo, sentirse solo en un dominio específico de la soledad (como por ejemplo la soledad social) puede ser cualitativamente distinto de sentirse solo en otro, como la soledad emocional y viceversa (DiTommaso et al., 2004). A pesar de estar relacionados, la soledad social y emocional se consideran constructos distintos (Green et al., 2001; DiTommaso et al., 2005; De Jong Gierveld y Van Tilburg, 2010; Fierloos et al., 2021), y varios estudios de análisis factorial han informado que los instrumentos de investigación que discriminan entre la soledad social y emocional son más apropiados para evaluar la soledad que aquellos que utilizan una escala unidimensional (DiTommaso y Spinner, 1993; Cramer y Barry, 1999; De Jong Gierveld y Van Tilburg, 2010; Liu y Rook, 2013).

Además del instrumento utilizado para evaluar la soledad, las características de la muestra también pueden explicar algunas diferencias entre nuestros resultados actuales y estudios anteriores en relación con la relación entre la soledad y los índices de cortisol diurno. Así, mientras excluimos a participantes deprimidos de la muestra del estudio, otros estudios incluyeron participantes con depresión mayor (Steptoe et al., 2004; Doane y Adam, 2010; Schutter et al., 2017; Johar et al., 2020). Aunque sentirse solo no necesariamente implica estar clínicamente deprimido

(Perissinotto et al., 2012), se ha indicado que los sentimientos de soledad preceden al inicio de la depresión (Cacioppo et al., 2006; Cheng et al., 2008), un estado de ánimo negativo que se ha relacionado con los patrones de cortisol (Pruessner et al., 2003b; Stetler y Miller, 2011; Belvederi Murri et al., 2014; Rhebergen et al., 2015).

En la literatura científica se ha descrito que el sentimiento de soledad es una señal de amenaza que insta a las especies sociales a disminuir su nivel de aislamiento y que el cortisol, como sistema adaptativo de respuesta al estrés, apoya la búsqueda de contactos en aquellas personas con niveles más altos de soledad (Cacioppo et al., 2000; Kornienko et al., 2020). Pero a pesar de su importancia para la supervivencia, el mantenimiento de esta respuesta fisiológica a largo plazo puede ser perjudicial para la salud, afectando de manera particular a los individuos más vulnerables (Adam et al., 2006; Hackett et al., 2012). En nuestro estudio, la asociación positiva entre las puntuaciones de soledad social y emocional y la producción de cortisol a lo largo del día en hombres mayores puede reflejar la carga alostática en el eje HPA. La soledad se considera un sentimiento angustioso que puede provocar la respuesta de vías centrales y periféricas que también pueden afectar la actividad de la HPA y los niveles de cortisol (Kirschbaum y Hellhammer, 1989; Johnson et al., 1992). Varios estudios epidemiológicos han proporcionado evidencia de que el control de la actividad de la HPA empeora con el envejecimiento, lo que posiblemente refleja el desgaste en los sistemas biológicos de estrés (Nater et al., 2013). Curiosamente, se ha informado que el aumento de la liberación de cortisol a lo largo del día ocurre en edades avanzadas (Heaney et al., 2012; McEwen y Morrison, 2013; Nater et al., 2013), un fenómeno que se observa de manera más marcada en los hombres (Kumari et al., 2010; Karlamangla et al., 2013). Dado que el cortisol desempeña un papel crítico en la movilización y el consumo de energía, se ha especulado que el aumento de los niveles de cortisol por la mañana prepararía al cerebro para la carga de trabajo y los desafíos cognitivos del día que queda por delante (Schlotz et al., 2004; Adam et al., 2006; Fries et al., 2009; Stalder et al., 2010; Xiong et al., 2021). Además, se ha propuesto que los índices de cortisol diurnos son biomarcadores útiles de los efectos del cortisol en las estructuras cerebrales involucradas en el

procesamiento emocional (Rhebergen et al., 2015) y se considera que el cortisol desempeña una función adaptativa en la movilización de los recursos de afrontamiento necesarios para evaluar el estado actual de las conexiones sociales y desarrollar nuevas (Del Giudice et al., 2011). Por lo tanto, se podría postular que la asociación positiva entre la soledad social y familiar y los índices de cortisol diurno observados en el presente estudio puede reflejar las entradas de experiencias socioemocionales que se coordinan en diferentes estructuras cerebrales corticolímbicas y asociadas que regulan la actividad circadiana del eje HPA (Kirschbaum y Hellhammer, 1989; Johnson et al., 1992) y están involucradas en el procesamiento emocional (Rhebergen et al., 2015). No obstante, son necesarios más estudios para determinar si los índices de cortisol que se asocian con las puntuaciones de soledad social y familiar en adultos mayores varones pueden tener un posible valor pronóstico útil para predecir la evolución de la soledad a la depresión u otros problemas mentales o de salud.

Junto a la soledad, se consideró el sexo de los sujetos como una variable biológica de interés porque, de manera general, se han descrito diferencias entre mujeres y hombres con relación al sentimiento de soledad (Dong y Chen, 2017; Hyland et al., 2018; Pinquart y Sörensen, 2001; Rico-Uribe et al., 2016; Yanguas et al., 2018) y también porque el sexo puede tener efectos diferenciales sobre la actividad del eje HPA (Kumari et al., 2010).

Nuestros resultados revelan una asociación diferencial de la soledad social y emocional con la dinámica del eje HPA en mujeres y hombres mayores varones. Son varias las razones que pueden postularse para explicar las diferencias específicas de sexo observadas en estas asociaciones, incluidos factores socioculturales y biológicos. Así, varios estudios han indicado que los hombres mayores muestran vínculos más fuertes entre los sentimientos de soledad y los resultados adversos para la salud mental, como la depresión, la baja satisfacción con la vida y la resiliencia, en comparación con las mujeres mayores (Holwerda et al., 2012; Zebhauser et al., 2014; De Jong Gierveld et al., 2015, pero también ver Richard et al., 2017). Más recientemente, un estudio informó que la soledad en adultos mayores solo se asociaba con la salud psicológica en los hombres, pero no

en las mujeres (Crespo-San Miguel et al., 2022). Las diferencias de sexo en la asociación entre el cortisol y la soledad también pueden atribuirse al uso de estrategias de afrontamiento centradas en las emociones, que generalmente se utilizan con más frecuencia en mujeres que en hombres (Kelly et al., 2008). Las estrategias de afrontamiento centradas en las emociones implican manejar y regular las experiencias emocionales en respuesta a situaciones de estrés o desafiantes (Lazarus y Folkman, 1984). Algunos autores han indicado que el afrontamiento centrado en las emociones, como buscar apoyo social o reapreciación positiva, puede relacionarse con niveles más bajos de cortisol a lo largo del día (O'Donnell et al., 2008).

Los factores biológicos también pueden explicar las diferencias de sexo en las asociaciones entre el cortisol diurno y la soledad observado en el presente estudio. Así, el declive gradual y continuo en los niveles de testosterona que ocurre en los hombres mayores de 40 años (Feldman et al., 2002) también puede afectar los niveles de cortisol. La reposición de testosterona en hombres que han sido tratados con leuprolida, un medicamento que reduce la liberación de testosterona, conduce a una disminución en los niveles de cortisol plasmático estimulados por CRH. Esto sugiere una influencia supresora de la testosterona en los niveles de cortisol, lo que concuerda con los hallazgos de estudios en roedores (Rubinow et al., 2005). Además, se ha descrito que existen niveles más altos de globulina fijadora de cortisol (CBG) circulante en mujeres mayores en comparación con los hombres (Kudielka et al., 2009), lo cual puede actuar como un amortiguador del incremento de los niveles de cortisol libre.

En resumen, los hallazgos del presente estudio indican que la investigación muestra una relación compleja entre la soledad y el patrón de cortisol diurno en personas mayores que es distinto en mujeres y hombres. Las conexiones entre los aspectos emocionales, sociales y biológicos son fundamentales para comprender cómo la soledad y el estrés afectan la salud de las personas mayores, y sus hallazgos contribuyen a esta comprensión en el contexto de la actividad del eje HPA y los patrones de cortisol.

Sentimiento de soledad y estrés percibido

Mientras que el cortisol representa la respuesta biológica del eje neuroendocrino del estrés, el estrés percibido constituye la parte psicológica o subjetiva relacionada con la naturaleza y duración de los estresores. Según autores de referencia (Hawkley y Cacioppo, 2003), la soledad puede ser considerada como un potente estresor psicosocial. Como el sentimiento de soledad pudo predecir cambios en los niveles de algunos índices del cortisol, resultó interesante investigar si esta variable psicosocial podía afectar también la percepción de estrés y, en tal caso, de qué manera.

En nuestra muestra de personas mayores la soledad familiar resultó un predictor importante del estrés percibido actual y la soledad romántica. Además del estrés actual, la soledad pudo predecir también el estrés total asociado a las experiencias vitales estresantes. Las relaciones indican que, a medida que la soledad emocional aumentaba, también lo hacía el estrés percibido. Estos resultados persistieron después de controlar las covariables, por lo que eran independientes de variables relacionadas con la soledad como son el estado civil, el nivel de estudios, la situación de convivencia y la edad, lo que sugiere que, de manera particular, la soledad emocional contribuye a aumentar la percepción de estrés de la persona mayor. La soledad social no resultó una variable relevante para ninguna medida del estrés percibido ($p > 0.05$) lo que permite postular que el malestar o estrés asociado al sentimiento de soledad es independiente del tamaño de la red social o de la frecuencia de contactos y requiere, por tanto, una intervención específica centrada en el apoyo emocional.

Cabe señalar que el sexo no resultó una variable significativa para explicar el estrés percibido asociado a la soledad en ningún caso. Por tanto, no se observó que la relación entre la soledad y el estrés percibido fuera diferente entre las mujeres y los hombres de la muestra. Ello indicaría que el hecho de sentirse más o menos solo/a y más o menos estresado es una experiencia subjetiva ligada a las circunstancias vitales de cada individuo, independientemente de si se es hombre o mujer. Así pues, se puede plantear que la relación entre el aislamiento social y el sentimiento de soledad

vendría marcada por la calidad de las relaciones cercanas, más que por otras variables como el número de contactos. Lo anterior es perfectamente lógico si se considera que la soledad en los seres humanos evolutivamente proviene, entre otras variables, de una menor recompensa o satisfacción de las interacciones sociales (Cacioppo et al., 2014).

En resumen, los resultados de los análisis de una muestra de personas mayores sanas indican que la percepción de estrés tiene un componente emocional importante y que, en el contexto en el que se investigó, no depende del sexo de los sujetos. El apoyo obtenido y el percibido, fruto de unas relaciones de calidad, puede ser un factor especialmente relevante durante períodos de mayor estrés, reduciendo la soledad familiar y romántica y actuando como un mecanismo para mitigar los efectos fisiológicos del estrés psicosocial en la vejez.

Estudio del Sentimiento de Soledad como un Factor de Riesgo para la Función Cognitiva

Entre los problemas asociados a la soledad en la vejez se ha descrito una función cognitiva más deficiente (Boss et al., 2015; Torres et al., 2023), quejas subjetivas de memoria (Montejo et al., 2019), dificultades de memoria (Shankar et al., 2013), de funciones ejecutivas (Schnittger et al., 2012) y un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia (Cacioppo y Hawkley, 2009; Cacioppo et al., 2014; Holwerda et al., 2012; Holwerda et al., 2014).

En el presente trabajo, al analizar el sentimiento de soledad en una muestra de personas mayores cognitivamente sanas se observó que la soledad familiar (SF) era una importante variable predictora de la función ejecutiva, en particular de la fluidez verbal y la capacidad de planificación y visoconstructiva, donde a mayores niveles de soledad tenía lugar un peor desempeño. La soledad romántica se asoció también con procesos como la planificación y con la capacidad visoconstructiva; y la soledad social, por su parte, resultó la variable más ampliamente relacionada con la cognición afectando de manera significativa a la fluidez verbal, la función ejecutiva (planificación y flexibilidad cognitiva), la capacidad visoconstructiva, la atención alternante y la memoria declarativa. Los resultados de esta investigación coinciden en varios aspectos con los descritos en otros trabajos

(Boss et al., 2015; Gilmour, 2011; Gow et al., 2013; O'Lunaigh et al., 2012; Schnittger et al., 2012; Shankar et al., 2013; Wilson et al., 2007), donde se destacó un peor desempeño en medidas de función ejecutiva, recuerdo demorado o fluidez categorial, entre otras capacidades, asociado a la soledad.

Aunque los resultados obtenidos fueron diversos –pues diferían en función del subtipo de soledad analizada–, en todos los casos persistía un efecto negativo y significativo de la soledad sobre las funciones ejecutivas (planificación) y las capacidades visoconstructivas, lo cual se determinó mediante la calidad de la ejecución en el test de la figura compleja de Rey. La memoria declarativa se vio afectada únicamente por la soledad social, que fue el subtipo de soledad involucrado de manera significativa con la gran mayoría de las funciones evaluadas y a la que, por tanto, se le puede atribuir un papel relevante en la cognición de las personas mayores.

Al comparar el desempeño cognitivo entre sexos, el grupo de mujeres mostró resultados superiores en las distintas pruebas de memoria del TAVEC (como son el recuerdo libre a corto plazo, el recuerdo a corto plazo con clave, el recuerdo libre a largo plazo, y el recuerdo a largo plazo con clave) y el grupo de hombres obtuvo mejores puntuaciones en medidas de atención, velocidad de procesamiento, función ejecutiva y capacidad visoconstructiva, resultados que están en la línea de lo descrito por otros autores (Andreano y Cahill, 2009; Garcia-Herranz et al., 2022). Por otra parte, y como se indicó anteriormente, las mujeres informaron de mayores niveles de soledad que los hombres, concretamente de soledad romántica (Tabla 6). No obstante, cuando se realizaron análisis de correlación segregando por sexo, solo la soledad social ofreció relaciones significativas con la cognición en este grupo (Tabla B2). En los hombres los resultados diferían en función del subtipo de soledad siendo, por tanto, más diversos. Pese a estas tendencias iniciales, cuando se realizaron análisis de interacción controlando las variables relacionadas con la soledad, el efecto conjunto de la soledad y el sexo perdió significación como predictor del rendimiento en la función cognitiva, lo cual coincide con lo evidenciado en otros trabajos (Montoliu et al., 2019).

En resumen, en una muestra de personas mayores sanas se observó que la soledad se asociaba con diferentes medidas del rendimiento cognitivo. Concretamente, el sentimiento de soledad emocional (familiar y romántica) pudo predecir en rendimiento en la fluidez verbal, las capacidades visoconstructivas y la planificación, procesos relacionados con las funciones ejecutivas las cuales se han vinculado anatómicamente a la corteza prefrontal.

La soledad social pudo relacionarse, no solo con la fluidez verbal, la planificación, la flexibilidad cognitiva y las capacidades visoconstructivas, sino también con las puntuaciones en tareas de memoria declarativa, función dependiente del hipocampo. Así pues, y en la línea de lo que sugieren Boss et al. (2015), la soledad social se posiciona como una variable de interés en la cognición de las personas mayores, siendo posiblemente las funciones ejecutivas y visoconstructivas las capacidades más vulnerables a los efectos de la soledad, tanto emocional como social.

Se puede indicar que la relación entre la soledad social y la función cognitiva no depende de la variable sexo, según los resultados de los análisis, por lo que las mujeres y los hombres mayores se pueden ver afectados por igual por los efectos de la soledad, independientemente del rendimiento cognitivo establecido en la línea base o de las supuestas diferencias en la cognición ligadas al sexo.

Otras investigaciones previas informaron de resultados heterogéneos al estudiar la relación entre la soledad y diferentes capacidades cognitivas (Gilmour, 2011; Gow et al., 2013; O'Luanaigh et al., 2012; Schnittger et al., 2012; Shankar et al., 2013; Wilson et al., 2007); pero al margen de la diversidad de resultados, los hallazgos de este trabajo subrayan la validez y capacidad predictiva del sentimiento de soledad, no solo porque se adoptó una metodología de evaluación multidimensional para su análisis –lo que ofreció unos resultados más amplios y precisos–, sino también porque la mayor parte de los resultados significativos se mantuvieron después de controlar variables como la edad, el estado civil, los años de estudios y la situación de convivencia. También, se puede considerar que los resultados no se vieron afectados por posibles variables de confusión como los problemas neuropsiquiátricos o la depresión ya que estos trastornos fueron variables de exclusión.

En conclusión, los resultados son coherentes con otros que sostienen que la soledad es un factor de riesgo de la alteración cognitiva en la vejez (Luchetti et al., 2020; O’Luanaigh et al., 2012), y apoyan los datos que postulan (Kidambi y Lee, 2020) que esta variable podría ser un predictor o un marcador psicosocial importante para identificar de manera precoz a personas con riesgo futuro de deterioro cognitivo y demencia. Asimismo, identificar las funciones cognitivas más afectadas por los distintos componentes de la soledad podría ayudar a predecir el perfil o pronóstico del deterioro.

La supuesta asociación entre el aislamiento social y la función cognitiva tiene lugar fundamentalmente a través del papel mediador del sentimiento de soledad (*loneliness*) (Jang et al., 2021). La socialización es un hábito neurosaludable que, no solo protege contra el aislamiento y el sentimiento de soledad, sino también contra el deterioro cognitivo en la vejez, posiblemente favoreciendo la capacidad de neurogénesis y la reserva cognitiva (Henderson, 2014; Luchetti et al., 2020).

Estudio del Estrés como un Factor de Riesgo para la Función Cognitiva en el Envejecimiento

Cortisol salival y función cognitiva

La relación entre la desregulación del eje HHA y la función cognitiva alterada en edad avanzada tiene como base teórica preliminar la hipótesis de la cascada de los GCs, según la cual la exposición crónica a las hormonas del estrés conduce a una alteración en la producción del cortisol (Lupien et al., 1996; Sapolsky et al., 1986) que puede incurrir en un proceso de carga alostática afectando a determinadas estructuras cerebrales y a sus funciones cognitivas asociadas (Gerritsen et al., 2011; Lee et al., 2008; Lupien et al., 1994; Scott et al., 2015; de Souza-Talarico et al., 2011). Estudios previos destacaron asociaciones entre una caída más lenta de los niveles de cortisol a lo largo del día (Beluche et al., 2010), una menor magnitud de la respuesta del cortisol al despertar (Evans et al., 2012; Hidalgo et al., 2016), mayores niveles medios de cortisol diurno (Lee et al., 2007) y una menor función cognitiva general entre los adultos mayores sanos. Asimismo, los niveles elevados de cortisol en la mañana se han relacionado con un rendimiento cognitivo más deficitario

(Gerritsen et al., 2011; Stawski et al., 2011) y con problemas de memoria declarativa y de velocidad de procesamiento (Almela et al., 2012; MacLulich et al., 2005). También se ha descrito que una pendiente diurna de cortisol (DCS) aplanada se asocia con una menor fluidez verbal (Fiocco et al., 2006) y que las alteraciones en la respuesta del cortisol al despertar (CAR) podrían predecir problemas cognitivos y de memoria declarativa (Evans et al., 2012; Hidalgo et al., 2016). A pesar de la notable evidencia, se debe indicar que los resultados recogidos a través de la revisión bibliográfica son diversos o poco concluyentes (Ennis et al., 2016; Geerlings et al., 2015; Harris et al., 2017; Hidalgo et al., 2016; Singh-Manoux et al., 2014; Tene et al., 2018) pues dependen, entre otros aspectos, del índice de cortisol analizado, del procedimiento utilizado y de las tareas o test de evaluación empleadas.

En el presente trabajo, al investigar la capacidad predictiva del cortisol libre en saliva sobre la función cognitiva en una muestra de personas mayores, la única relación significativa tuvo lugar entre el cortisol en la noche (LnCN) y la capacidad de planificación y visoconstructiva (variables implicadas en una adecuada programación viso-motora), cuyo rendimiento se determinó a través del tiempo de ejecución de la figura de Rey, donde a mayores niveles hormonales tuvo lugar un peor desempeño. La función ejecutiva está fuertemente vinculada al funcionamiento de la corteza prefrontal, que a su vez está relacionada con la secreción de cortisol a través de la regulación del eje HHA. Algunos autores han indicado (Geerlings et al., 2015; Li et al., 2006) que los niveles de cortisol vespertinos, registrados antes de dormir, se asocian negativamente con la memoria, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva, aspecto que se corresponde en parte con los resultados descritos. A diferencia de lo indicado en otros trabajos (Stawski et al., 2011), la pendiente diurna de cortisol (DCS) no resultó una variable relacionada con las puntuaciones en las pruebas empleadas para evaluar la función cognitiva.

Considerando la teoría y la evidencia científica al respecto, según la cual el patrón de cambio circadiano de la mañana a la noche (Adam y Kumari, 2009; Adam et al., 2017; McEwen, 2019)

responde de manera homeostática ante las amenazas del entorno y cuya alteración o aplanamiento se ha relacionado con un funcionamiento cognitivo más deficitario (Stawski et al., 2011), se esperaba que los diferentes índices de cortisol analizados hubieran resultado variables relacionadas, en mayor medida, con otras funciones cognitivas, como por ejemplo la memoria. La ausencia de unos resultados más amplios en este sentido podría explicarse por el perfil de cortisol de la cohorte, pues no había sujetos o grupos con niveles de cortisol elevados o extremos, hecho que se ha relacionado en la literatura científica con un rendimiento cognitivo más deficiente y con problemas de memoria (Adam et al., 2006; Fiocco et al., 2006; Hackett et al., 2014; Harris et al., 2017; Hartmann et al., 1997; Ice et al., 2004; Lupien et al., 1996; Ouanes et al., 2017; de Souza-Talarico et al., 2011), lo cual tampoco era una característica común de la muestra de sujetos.

Cuando se incluyó el sexo como predictor, los resultados apuntaron en otra dirección. En los análisis iniciales, al comparar los niveles de cortisol salival entre mujeres y hombres se hallaron diferencias relevantes en el cortisol total liberado a lo largo del día (AUCg), donde los hombres presentaron niveles superiores (Tabla 7). Frente a estas diferencias de base, y después de controlar la edad y las demás variables relacionadas, los análisis de interacción objetivaron resultados significativos con la CAR, índice que se asoció con la memoria declarativa, la planificación y las capacidades visoconstructivas (Tabla 36). La CAR representa el ritmo dinámico del cortisol diurno (Fries et al., 2009). Se ha interpretado que la CAR refleja la capacidad de las glándulas suprarrenales para responder a las experiencias de estrés (Golden et al., 2011; Thomas et al., 2020) y que es diferente a los niveles representados por la pendiente diurna de cortisol (DCS). Dadas las características particulares asociadas a esta respuesta hormonal, su análisis puede ofrecer información adicional sobre la relación entre la función cognitiva y la actividad del eje HHA. La relación de la CAR con las pruebas de memoria tendía a ser negativa en mujeres y positiva en hombres. De manera general, estos resultados apoyan la idea que defiende la existencia de diferencias basadas en el sexo con relación a la asociación entre el cortisol y diferentes procesos cognitivos (Almela et al., 2010; Andreano y Cahill, 2009; Meeks et al., 2014; Wolf, 2003).

Concretamente, sugieren que la subida de cortisol después de despertar en relación con los niveles justo al despertar podría asociarse con una mejor memoria en el caso de los hombres. Así, se podría conjeturar que la hormona del estrés podría tener un efecto, tanto negativo como positivo, sobre la función cognitiva de los hombres. Según Meeks et al. (2014) las diferencias basadas en el sexo podrían deberse a que el aumento de cortisol puede afectar principalmente el sistema límbico en las mujeres y particularmente a la corteza prefrontal en los hombres. De hecho, se ha descrito que niveles de cortisol elevados se relacionan con un menor volumen cerebral y con una peor integridad de sustancia blanca en mujeres, pero no en hombres (Echouffo-Tcheugui et al., 2018). Cabe señalar que la integridad de la sustancia blanca está significativamente asociada con la velocidad de procesamiento, que a su vez está fuertemente relacionada con una mayor capacidad cognitiva general (Penke et al., 2012). En resumen, las mujeres y los hombres parecen depender de diferentes mecanismos para modular los efectos del estrés sobre la cognición; por tanto, las posibles consecuencias pueden ser distintas según el sexo de los sujetos (ter Horst et al., 2012).

Teniendo en cuenta la información anterior es necesario que las investigaciones incorporen un número similar de participantes de ambos sexos cuando se analizan variables neuroendocrinas relacionadas con el estrés ya que los resultados pueden variar según la composición de la muestra. También se deben realizar análisis por separado cuando se pretenden estudiar los efectos del estrés y sus hormonas sobre la función cognitiva.

En conclusión, en una muestra representativa de personas mayores cognitivamente sanas, los niveles de cortisol en la noche resultaron predictores de la función cognitiva, relacionándose concretamente con la eficiencia en procesos como la planificación y las capacidades visoconstructivas, lo cual se midió a través del tiempo de ejecución de la copia de la figura de Rey. No hubo evidencia sólida de que en la muestra objeto de estudio los demás parámetros del cortisol salival estuvieran vinculados de manera significativa con el rendimiento cognitivo en los test utilizados.

La CAR puede estar asociada, y quizás con cierto grado de especificidad en base al sexo, con

la memoria dependiente del hipocampo y con procesos vinculados a la integridad de los circuitos de la corteza frontal. La relación entre la CAR y estas funciones cognitivas tiene como base algunos informes que sostienen que la respuesta hormonal suele abolirse en pacientes con problemas de memoria asociados a lesiones en el hipocampo y también en el lóbulo frontal (Chida y Steptoe, 2009). Asimismo, se ha descrito que la CAR podría favorecer la recuperación cognitiva después de despertar, un proceso conocido como "inercia del sueño" (para revisión, ver Hilditch y McHill, 2019).

Estrés percibido y función cognitiva

Es sabido que las personas con altos niveles de estrés percibido corren un mayor riesgo de sufrir problemas cognitivos a lo largo del tiempo (Bell et al., 2021; Koyanagi et al., 2019; Nabe-Nielsen et al., 2020). En base a esta idea, los resultados en una muestra no clínica de personas mayores evidenciaron que el estrés percibido actual se asociaba de manera significativa ($B = -.203$, $p = .018$) con las capacidades de planificación y visoespaciales, donde a mayores niveles de estrés tuvo lugar un peor rendimiento (Tabla 39). Estos resultados fueron independientes de variables como la edad, el estado civil, el nivel de estudios y la situación de convivencia.

En el presente estudio, el estrés percibido no resultó un predictor relevante para la memoria, lo cual contraviene lo que sugieren algunos estudios (Bell et al., 2021; Peavy et al., 2007; Zaheed et al., 2020). La ausencia de resultados significativos en esta línea podría venir justificada, al menos en parte, por el perfil de los sujetos. En esta tesis se excluyó a los participantes con depresión clínica o con puntuaciones de riesgo en la escala de depresión geriátrica en base a la hipótesis que postula que la asociación entre el estrés percibido y la memoria episódica puede estar mediada por los problemas en el estado de ánimo, siendo esta relación independiente de variables sociodemográficas y de salud (Zaheed et al., 2020).

Se debe destacar que los acontecimientos del pasado (EP-p) (Tabla 41) y el estrés percibido total (Tabla 42) no resultaron factores predictores para ninguna prueba relacionada con la función cognitiva, lo que sugiere la ausencia de un estrés crónico o situaciones traumáticas con secuelas de larga duración o, en todo caso, que no hay una relación influyente entre cómo las personas perciben

el estrés pasado y su función cognitiva. *A priori*, estos resultados podría parecer estar en contraposición con la idea de que las experiencias de estrés a lo largo de la vida pueden producir cambios en la función cognitiva de las personas mayores. Sin embargo, es preciso indicar que la puntuación media obtenida en estrés total sitúa a la muestra poblacional en un percentil 10, lo que indica niveles de estrés percibido inferiores a los del grupo de referencia y podría justificar la ausencia de resultados significativos en relación la memoria. Al tratarse de una cohorte de personas mayores sanas y sin problemas incapacitantes se puede esperar que, por lo general, la percepción sobre el proceso de envejecimiento y las estrategias de afrontamiento sean adecuadas (Whitehead y Blaxton, 2020). Según el *modelo del ciclo vital del estrés* desarrollado por Lupien et al. (2009), los efectos de la exposición repetida al estrés dependerán de las áreas cerebrales que estén declinando en ese momento. Si el estrés percibido actual se asoció de manera significativa con la función ejecutiva de planificación y con las capacidades visoconstructivas (valoradas mediante la calidad de la copia de la figura de Rey), es razonable esperar que esta variable psicológica pudiera predecir una cierta tendencia o vulnerabilidad a padecer dificultades cognitivas asociadas con la corteza prefrontal en personas cognitivamente sanas.

Al establecer comparaciones, las mujeres y los hombres presentaron niveles similares de estrés percibido (Tabla 9). Sin embargo, mientras que el estrés percibido del pasado (Tabla 41) y el estrés percibido total (Tabla 43) no mostraron variaciones entre los grupos, los análisis de interacción del *estrés percibido actual y el sexo* como predictores (Tabla 40) sí resultaron significativos, concretamente en relación con la capacidad de planificación y las funciones visoconstructivas (valoradas mediante la calidad de la figura de Rey), siendo el efecto condicional significativo para el grupo de las mujeres donde, a mayor estrés tuvo lugar un peor desempeño. Estos resultados eran independientes de otras variables relacionadas como la situación sociofamiliar y la edad.

Estudio de la Relación entre el Cortisol Salival y el Estrés Percibido en el Envejecimiento

Finalmente, se debe tener en cuenta que el cortisol y el estrés percibido, estando

relacionados (Nabe-Nielsen et al., 2020), pueden tener efectos diferenciales sobre la función cognitiva porque posiblemente representen dos entidades distintas en relación con el estrés. Como ejemplo de ello, en un estudio llevado a cabo por Ouanes et al. (2017) se concluyó que los niveles de cortisol elevados se asociaban con un peor rendimiento de la memoria, siendo esta relación independiente de los acontecimientos vitales estresantes. Peavy et al. (2012) analizaron las asociaciones entre el estrés crónico y el deterioro cognitivo en una muestra de personas mayores; los autores concluyeron que la CAR se relaciona con el cambio de diagnóstico de normal a DCL, pero no con la progresión de DCL a demencia donde, por el contrario, fue más relevante el papel del estrés percibido.

En los resultados hallados en una muestra no clínica de personas mayores, el vínculo entre el estrés percibido y el cortisol se observó cuando se consideró el sexo como variable predictora; en particular, se objetivaron interacciones significativas entre el estrés percibido actual y el sexo, con el índice de cortisol total a lo largo de un día (AUCg), estando el efecto condicional asociado al grupo de los hombres, donde se halló una relación positiva. Como se indicó anteriormente, comparando los distintos parámetros del cortisol entre los sexos, los hombres presentaban niveles superiores del índice AUCg. Esta variable se refiere a la cantidad total de cortisol liberada por las glándulas suprarrenales desde el despertar hasta el momento de acostarse y ofrece una estimación del nivel total de actividad del eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal (HPA) a lo largo del día. Lo anterior permite postular que, en el contexto en el que se investigó y en el caso particular de los hombres, la respuesta fisiológica al estrés, medida a través del cortisol, se relaciona con la evaluación subjetiva de los niveles de estrés que experimenta en su vida. Estos resultados podrían ayudar a comprender cómo las respuestas fisiológicas y las experiencias subjetivas de estrés están interconectadas y cómo pueden influirse mutuamente.

De acuerdo con la evidencia descrita, se puede afirmar que el estrés en el envejecimiento es un fenómeno complejo cuyo papel sobre la cognición dependerá de la edad, del sexo, del estado

cognitivo actual e incluso de variables sociodemográficas. Además, se atribuye un papel diferente a la dimensión psicológica del estrés, el estrés percibido, y a la dimensión biológica, determinada por el cortisol. Por ello, el cortisol y el estrés percibido pueden ser predictores distintos que apunten a trayectorias de envejecimiento diferentes, dependiendo del estadio en el que se encuentre la persona en la línea que separa lo normal de lo patológico. Cuando la persona muestra ya un funcionamiento por debajo de lo esperado, como es el caso de los sujetos con DCL, podrían ser las dificultades del entorno o las experiencias de estrés las variables más relevantes, o con un mayor peso, para la progresión hacia la demencia.

CONCLUSIONES

- I. El sentimiento de soledad, tanto social como emocional, se relacionó con una alteración del patrón circadiano de cortisol libre en los hombres mayores, pero no en las mujeres.
- II. Mayores niveles de soledad familiar, romántica y social se asociaron con un peor funcionamiento de procesos ejecutivos implicados en la habilidad visomotora (planificación y capacidades visoconstructivas) tanto en hombres como en mujeres. Además, la soledad social, también se asoció a una peor función de la memoria verbal declarativa en las mujeres.
- III. Los dos tipos de soledad emocional (familiar y romántica) se asociaron con una mayor percepción de estrés actual, pero no con el estrés pasado, en las personas mayores. La soledad social no se relacionó con el estrés percibido actual ni pasado.
- IV. Tanto en mujeres como en hombres, los niveles de cortisol en la noche se asociaron con una peor planificación y destreza motora, aspectos relacionados con las funciones ejecutivas.
- V. La respuesta de cortisol tras despertar mostró asociaciones positivas con la memoria verbal declarativa en el grupo de los hombres, mientras que en las mujeres se relacionó con una peor capacidad visoconstructiva evidenciado en el test de la figura de Rey.
- VI. La intensidad de estrés percibido actual se relacionó de manera positiva con el cortisol liberado a lo largo del día en los hombres, pero no en las mujeres.
- VII. Se observaron diferencias de sexo en la relación entre el estrés percibido actual y la función cognitiva. Así, mayores niveles de estrés percibido en la actualidad se asociaron con una peor función visoconstructiva y visoespacial en las mujeres, pero no en los hombres.

REFERENCIAS

- Aartsen, M., y Jylhä, M. (2011). Onset of loneliness in older adults: results of a 28 year prospective study. *European journal of ageing*, 8(1), 31-38. <https://doi.org/10.1007/s10433-011-0175-7>
- Abellán García, A., Ayala García, A., Pérez Díaz, J., y Pujol Rodríguez, R. (2018). Un perfil de las personas mayores en España, 2018. Indicadores estadísticos básicos. *Informes envejecimiento en red*, 17, 34. <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos18.pdf>
- Abercrombie, H. C., Speck, N. S., y Monticelli, R. M. (2006). Endogenous cortisol elevations are related to memory facilitation only in individuals who are emotionally aroused. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2), 187-196. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.06.008>
- Adam, E. K., Hawkey, L. C., Kudielka, B. M., y Cacioppo, J. T. (2006). Day-to-day dynamics of experience-cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(45), 17058-17063. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605053103>
- Adam, E. K., Quinn, M. E., Tavernier, R., McQuillan, M. T., Dahlke, K. A., y Gilbert, K. E. (2017). Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 83, 25-41. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.018>
- Adam, E. K., y Kumari, M. (2009). Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(10), 1423-1436. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.06.011>
- Agorastos, A., y Olf, M. (2020). Traumatic stress and the circadian system: neurobiology, timing and treatment of posttraumatic chronodisruption. *European Journal of Psychotraumatology*, 11(1), 1833644. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1833644>

- Alegret, M., Boada-Rovira, M., Vinyes-Junque, G., Valero, S., Espinosa, A., Hernandez, I., Modinos, G., Rosende-Roca, M., Mauleon, A., Becker, J. T., y Tarraga, L. (2009). Detection of visuo-perceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 31(7), 860-867. <https://doi.org/10.1080/13803390802595568>
- Alexopoulos, P., Grimmer, T., Pernecky, R., Domes, G., y Kurz, A. (2006). Progression to dementia in clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(1), 27-34. <https://doi.org/93101>
- Almela, M., Hidalgo, V., Villada, C., Espín, L., Gómez-Amor, J., y Salvador, A. (2010). The impact of cortisol reactivity to acute stress on memory: Sex differences in middle-aged people. *Stress*, 14(2), 117-127. <https://doi.org/10.3109/10253890.2010.514671>
- Almela, M., van der Meij, L., Hidalgo, V., Villada, C., y Salvador, A. (2012). The cortisol awakening response and memory performance in older men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 37(12), 1929-1940. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.009>
- Amieva, H., Stoykova, R., Matharan, F., Helmer, C., Antonucci, T. C., y Dartigues, J. F. (2010). What aspects of social network are protective for dementia? Not the quantity but the quality of social interactions is protective up to 15 years later. *Psychosomatic Medicine*, 72(9), 905-911. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181f5e121>
- Andreano, J., y Cahill, L. (2009). Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learning and Memory*, 16(4), 248-266. <https://doi.org/10.1101/lm.918309>
- Arlt, J., Jahn, H., Kellner, M., Ströhle, A., Yassouridis, A., y Wiedemann, K. (2003). Modulation of sympathetic activity by corticotropin-releasing hormone and atrial natriuretic peptide. *Neuropeptides*, 37(6), 362-368. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2003.09.006>

-
- Armario, A. (2006). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: what can it tell us about stressors? *CNS and neurological disorders-drug targets (Formerly Current Drug Targets-CNS and Neurological Disorders)*, 5(5), 485-501. <https://doi.org/10.2174/187152706778559336>
- Armario, A., Gavaldà, A., y Martí, J. (1995). Comparison of the behavioural and endocrine response to forced swimming stress in five inbred strains of rats. *Psychoneuroendocrinology*, 20(8), 879-890. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(95\)00018-6](https://doi.org/10.1016/0306-4530(95)00018-6)
- Arranz, L., Giménez-Llort, L., De Castro, N. M., Baeza, I., y De la Fuente, M. (2009). El aislamiento social durante la vejez empeora el deterioro cognitivo, conductual e inmunitario. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 44(3), 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2008.12.001>
- Atkinson, R. C., y Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K. W. Spence, y J. T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 2, pp. 89-195). Academic Press.
- Ávila-Villanueva, M., y Fernandez-Blazquez, M. A. (2017). Subjective cognitive decline as a preclinical marker for Alzheimer's disease: the challenge of stability over time. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 377. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00377>
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)
- Baddeley, A. D., y Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of Learning and Motivation*, 8, 47-89. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)
- Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., y Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(6), 896-900. <https://doi.org/10.1017/S1355617706061078>

- Ballesteros, S., Mayas, J., y Reales, J. M. (2013). Cognitive function in normal aging and in older adults with mild cognitive impairment. *Psicothema*, 25(1), 18-24. <https://doi.org/10.7334/psicothema2012.181>
- Bangasser, D. A., Eck, S. R., Telenson, A. M., y Salvatore, M. (2018). Sex differences in stress regulation of arousal and cognition. *Physiology and Behavior*, 187, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.09.025>
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., y Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 11(6), 718-726. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
- Bell, T., Hill, N., Mogle, J., Sweeder, L., y Bhargava, S. (2021). Longitudinal evaluation of perceived stress and memory complaints in the Einstein Aging Study. *Anxiety, stress, and coping*, 34(1), 37-50. <https://doi.org/10.1080/10615806.2020.1836621>
- Beluche, I., Carrière, I., Ritchie, K. A., y Ancelin, M. (2010). A prospective study of diurnal cortisol and cognitive function in community-dwelling elderly people: cortisol and cognitive dysfunction in the elderly. *Psychological medicine*, 40(6), 1039-49. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991103>
- Bemelmans, K. J., Goekoop, J. G., de Rijk, R., y van Kempen, G. M. (2003). Recall performance, plasma cortisol and plasma norepinephrine in normal human subjects. *Biological psychology*, 62(1), 1-15. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(02\)00089-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(02)00089-3)
- Benedet, M. J., y Alejandre, M. Á. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*.
Tea
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., y Wilson, R. S. (2005). Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*, 64(5), 834-841. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152982.47274.9E>

- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Buchman, A. S., de Leon, C. M., Bienias, J. L., y Wilson, R. S. (2005). The Rush Memory and Aging Project: study design and baseline characteristics of the study cohort. *Neuroepidemiology*, 25(4), 163-175. <https://doi.org/10.1159/000087446>
- Beutel, M. E., Klein, E. M., Brähler, E., Reiner, I., Jünger, C., Michal, M., Wiltink, J., Wild, P. S., Münzel, T., Lackner, K. J., y Tibubos, A. N. (2017). Loneliness in the general population: prevalence, determinants and relations to mental health. *BMC Psychiatry*, 17(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1262-x>
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., y Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage*, 49(1), 1099-1107. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.036>
- Blasco Bataller, S., y Meléndez Moral, J. (2006). Cambios en la memoria asociados al envejecimiento. *Geriátrika*, 22(5), 179-185.
- Blázquez-Alisente J.L., González-Rodríguez B., Paúl-Lapedriza N. (2011). Evaluación neuropsicológica. En J. Tirapu-Ustárroz, M. Ríos-Lago, F. Maestú-Unturbe (Eds.), *Manual de neuropsicología* (pp. 35-56). Viguera.
- Blessed G, Tomlinson B.E., Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects (1968). *Br J Psychiatr*, 114(512), 797-811.
- Bliss, T. V., y Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232(2), 331-356. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273>
- Boss, L., Kang, D., y Branson, S. (2015). Loneliness and cognitive function in the older adult: a systematic review. *International Psychogeriatrics*, 27(4), 541-553. <https://doi.org/10.1017/S1041610214002749>

- Bower, J. E., Ganz, P. A., Dickerson, S. S., Petersen, L., Aziz, N., y Fahey, J. L. (2005). Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(1), 92-100. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.06.003>
- Breslau, N. (2001). Outcomes of posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *62*, 55-59.
- Brickman, A. M., Paul, R. H., Cohen, R. A., Williams, L. M., MacGregor, K. L., Jefferson, A. L., Tate, D. F., Gunstad, J., y Gordon, E. (2005). Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: relationship to EEG theta power. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(5), 561-573. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.12.006>
- Brickman, A. M., y Stern, Y. (2009). Aging and Memory in Humans. *Encyclopedia of Neuroscience*, *1*, 175-180.
- Brunner, E. J. (2005). Social and biological determinants of cognitive aging. *Neurobiology of Aging*, *26*(1), 17-20. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.024>
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., Reuter-Lorenz, P. A., Rugg, M. D., Steffener, J., y Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature reviews neuroscience*, *19*(11), 701-710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
- Cacioppo, S., y Cacioppo, J. T. (2015). Why may allopregnanolone help alleviate loneliness? *Medical Hypotheses*, *85*(6), 947-952. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.09.004>
- Cacioppo, S., Capitanio, J. P., y Cacioppo, J. T. (2014). Toward a neurology of loneliness. *Psychological Bulletin*, *140*(6), 1464-1504. <https://doi.org/10.1037/a0037618>
- Cacioppo, J. T., Ernst, J. M., Burleson, M. H., McClintock, M. K., Malarkey, W. B., Hawkley, L. C., Kowalewski, R. B., Paulsen, A., Hobson, J. A., Hugdahl, K., Spiegel, D., y Berntson, G. G. (2000). Lonely traits and concomitant physiological processes: the MacArthur social

- neuroscience studies. *International Journal of Psychophysiology*, 35(2-3), 143-154. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00049-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00049-5)
- Cacioppo, J. T., Hawkley, L. C., y Thisted, R. A. (2010). Perceived social isolation makes me sad: 5-year cross-lagged analyses of loneliness and depressive symptomatology in the Chicago Health, Aging, and Social Relations Study. *Psychology and aging*, 25(2), 453. <https://doi.org/10.1037/a0017216>
- Cacioppo, J. T., Hughes, M. E., Waite, L. J., Hawkley, L. C., y Thisted, R. A. (2006). Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: Cross-sectional and longitudinal analyses. *Psychology and Aging*, 21(1), 140–151. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.21.1.140>
- Cacioppo, J. T., y Hawkley, L. C. (2009). Perceived social isolation and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(10), 447-454. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.005>
- Cadle, C. E., y Zoladz, P. R. (2015). Stress time-dependently influences the acquisition and retrieval of unrelated information by producing a memory of its own. *Frontiers in Psychology*, 6, 910. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00910>
- Cakmak, A. S., Perez Alday, E. A., Da Poian, G., Bahrami Rad, A., Metzler, T. J., Neylan, T. C., House, S. L., Beaudoin, F. L., An, X., Stevens, J., Zeng, D., Linnstaedt, S. D., Jovanovic, T., Germine, L. T., Bollen, K. A., Rauch, S. L., Lewandowski, C., Hendry, P. L., Sheikh, S., ... Clifford, G. D. (2021). Classification and prediction of post-trauma outcomes related to PTSD using circadian rhythm changes measured via wrist-worn research watch in a large longitudinal cohort. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, PP, 10.1109/JBHI.2021.3053909. Advance online publication. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2021.3053909>
- Cannon, W. B. (1932). *The Wisdom of the Body*. Norton
- Capitanio, J. P., Mendoza, S. P., Lerche, N. W., y Mason, W. A. (1998). Social stress results in altered glucocorticoid regulation and shorter survival in simian acquired immune deficiency

- syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(8), 4714-4719. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.8.4714>
- Cerqueira, J. J., Pêgo, J. M., Taipa, R., Bessa, J. M., Almeida, O. F. X., y Sousa, N. (2005). Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. *The Journal of Neuroscience*, 25(34), 7792-7800. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1598-05.2005>
- Champagne, D. L., Bagot, R. C., van Hasselt, F., Ramakers, G., Meaney, M. J., de Kloet, E. R., Joëls, M., y Krugers, H. (2008). Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *Journal of Neuroscience*, 28(23), 6037-6045. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0526-08.2008>
- Charles, S. T., Mogle, J., Piazza, J. R., Karlamangla, A., y Almeida, D. M. (2020). Going the distance: The diurnal range of cortisol and its association with cognitive and physiological functioning. *Psychoneuroendocrinology*, 112, 104516. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104516>
- Charmandari, E., Tsigos, C., y Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology*, 67(1), 259-284. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816>
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., y Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55(12), 1847-1853. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.12.1847>
- Chida, Y., y Steptoe, A. (2009). Cortisol awakening response and psychosocial factors: A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychology*, 80(3), 265-278. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.10.004>

- Christensen H. (2001). What cognitive changes can be expected with normal ageing? *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 35(6), 768-775. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.00966.x>
- Clow, A., Thorn, L., Evans, P., y Hucklebridge, F. (2009). The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress*, 7(1), 29-37. <https://doi.org/10.1080/10253890410001667205>
- Cock, M. R., Matute, E., y Jurado, M. B. (2008). Las funciones ejecutivas a través de la vida. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 23-46.
- Cohen-Mansfield, J., Shmotkin, D., y Goldberg, S. (2009). Loneliness in old age: longitudinal changes and their determinants in an Israeli sample. *International psychogeriatrics*, 21(6), 1160-1170. <https://doi.org/10.1017/S1041610209990974>
- Cohen, H., Zohar, J., Matar, M. A., Zeev, K., Loewenthal, U., y Richter-Levin, G. (2004). Setting Apart the Affected: The Use of Behavioral Criteria in Animal Models of Post Traumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 1962-1970. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300523>
- Cole, S. W., Hawkey, L. C., Arevalo, J. M., Sung, C. Y., Rose, R. M., y Cacioppo, J. T. (2007). Social regulation of gene expression in human leukocytes. *Genome Biology*, 8(9), 1-13. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-9-r189>
- Cornwell, E. Y., y Waite, L. J. (2009). Social disconnectedness, perceived isolation, and health among older adults. *J Health Soc Behav*, 50(1), 31-48. <https://doi.org/10.1177/002214650905000103>
- Costa, P. T., y McCrae, R. R. (1992). *Neo personality inventory-revised (NEO PI-R)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Progress in Brain Research*, 169, 323-338. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00020-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00020-9)

-
- Crespo-Sanmiguel, I., Zapater-Fajará, M., Garrido-Chaves, R., Hidalgo, V., y Salvador, A. (2022). Loneliness and health indicators in middle-aged and older females and males. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *16*, 809733
- Crook, T., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Withehouse, P., Cohen, G.D., y Gershon S. (1986). Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health work group. *Developmental Neuropsychology*, *2*, 261-276.
- Cruces, J., Venero, C., Pereda-Pérez, I., y De la Fuente, M. (2014). The effect of psychological stress and social isolation on neuroimmunoendocrine communication. *Current pharmaceutical design*, *20*(29), 4608-4628. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140130205822>
- Csernansky, J. G., Dong, H., Fagan, A. M., Wang, L., Xiong, C., Holtzman, D. M., y Morris, J. C. (2006). Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(12), 2164-2169. <https://doi.org/163/12/2164>
- Dahlberg, L., Andersson, L., Mckee, K. J., y Lennartsson, C. (2015). Predictors of loneliness among older women and men in Sweden: A national longitudinal study. *Aging and Mental Health*, *19*(5), 409-417. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.944091>
- Dallman, M. F., Pecoraro, N., Akana, S. F., Fleur, S. E. I., Gomez, F., Houshyar, H., Bell, M. E., Bhatnagar, S., Laugero, K. D., y Manalo, S. (2003). Chronic stress and obesity: A new view of "comfort food". *Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS*, *100*(20), 11696-11701. <https://doi.org/10.1073/pnas.1934666100>
- De Jong Gierveld, J., Broese van Groenou, M., Hoogendoorn, A. W., y Smit, J. H. (2009). Quality of marriages in later life and emotional and social loneliness. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *64*(4), 497-506. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbn043>

-
- De Jong Gierveld, J., y Havens, B. (2004). Cross-national comparisons of social isolation and loneliness: introduction and overview. *Canadian Journal on Aging*, 23(2), 109-113.
<https://publ.nidi.nl/output/2004/cja-23-02-dejonggierveld.pdf>
- De Jong Gierveld, J., y Raadschelders, J. (1982). Types of loneliness. En L. A. Peplau y D. Perlman (Eds.), *Loneliness: A sourcebook of current theory, research and therapy* (pp. 105-120). John Wiley and Sons.
- De Jong Gierveld, J., y Van Tilburg, T. (2010). The De Jong Gierveld short scales for emotional and social loneliness: tested on data from 7 countries in the UN generations and gender surveys. *European Journal of Ageing*, 7(2), 121–130. <https://doi.org/10.1007/s10433-010-0144-6>
- De Kloet, E. R. (2008). About Stress Hormones and Resilience to Psychopathology. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(6), 885-892. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01707.x>
- De Kloet, E. R., Joëls, M., y Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(6), 463-475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
- De Kloet, E. R., Oitzl, M. S., y Joëls, M. (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences*, 22(10), 422-426. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(99\)01438-1](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(99)01438-1)
- De Quervain, D., Schwabe, L., y Roozendaal, B. (2017). Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(1), 7-19.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.155>
- De Souza-Talarico, J. N., Alves, A. R., Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Lupien, S. J., y Suhecki, D. (2020). Cortisol reactivity to a psychosocial stressor significantly increases the risk of developing Cognitive Impairment no Dementia five years later. *Psychoneuroendocrinology*, 115, 104601.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104601>

- De Souza-Talarico, J. N., Marin, M., Sindi, S., y Lupien, S. J. (2011). Effects of stress hormones on the brain and cognition: Evidence from normal to pathological aging. *Dementia and Neuropsychologia*, 5(1), 8-16. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642011DN05010003>
- Dejean, C., y Richard, D. (2013). Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *La Revue de Médecine Interne*, 34(5), 264-268. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.02.021>
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., y Ober, B.A. (1987) California Verbal Learning Test. Research Edition Manual. Psychological Corporation.
- Derntl, B., Finkelmeyer, A., Eickhoff, S., Kellermann, T., Falkenberg, D. I., Schneider, F., y Habel, U. (2010). Multidimensional assessment of empathic abilities: Neural correlates and gender differences. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 67-82. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.10.006>
- Desai P., Krueger K.R., de Leon C.M., Wilson R.S., Evans D.A., Rajan K.B. Race and Apolipoprotein E-e4 Allele Status Differences in the Association Between Loneliness and Cognitive Decline. *Psychosom Med.* 2023 Apr 1;85(3):231-237. doi: 10.1097/PSY.0000000000001168. Epub 2023 Jan 8. PMID: 36626598; PMCID: PMC10073257.
- DeSoto, M. C., y Salinas, M. (2015). Neuroticism and cortisol: The importance of checking for sex differences. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 174-179. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.07.608>
- Diamond, D. M., Bennett, M. C., Fleshner, M., y Rose, G. M. (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, 2(4), 421-430. <https://doi.org/10.1002/hipo.450020409>
- Díaz-Mardomingo, M. C., y Adrados, H. P. (2008). Detección precoz del deterioro cognitivo ligero de la tercera edad. *Psicothema*, 20(3), 438-444.
- Díaz-Mardomingo, M. C., García-Herranz, S., y Peraita-Adrados, H. (2010). Detección precoz del deterioro cognitivo leve y conversión a la enfermedad de Alzheimer: un estudio longitudinal de casos. *Psicogeriatría*, 2(2), 105-111.

- Díaz-Mardomingo, M., García-Herranz, S., Rodríguez-Fernández, R., Venero, C., y Peraita, H. (2017). Problems in Classifying Mild Cognitive Impairment (MCI): One or Multiple Syndromes? *Brain sciences*, 7(9), 111. <https://doi.org/10.3390/brainsci7090111>
- Díaz-Orueta, U., Buiza-Bueno, C., y Yanguas-Lezaun, J. (2010). Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación future. *Revista española de geriatría y gerontología*, 45(3), 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.12.007>
- Dienes, K., Gartland, N., y Ferguson, E. (2019). The relationship between the cortisol awakening response and cortisol reactivity to a laboratory stressor. *British Journal of Health Psychology*, 24(2), 265–281. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12352>
- Díez Nicolás, J., y Morenos Páez, M. (2015). *La soledad en España*. Fundación ONCE y Fundación AXA. https://www.fundaciononce.es/sites/default/files/soledad_en_espana.pdf
- Diorio, D., Viau, V., y Meaney, M. J. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 13(9), 3839-3847. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-09-03839.1993>
- Distel, M. A., Rebollo-Mesa, I., Abdellaoui, A., Derom, C. A., Willemsen, G., Cacioppo, J. T., y Boomsma, D. I. (2010). Familial resemblance for loneliness. *Behavior Genetics*, 40(4), 480-494. <https://doi.org/10.1007/s10519-010-9341-5>
- DiTommaso, E., y Spinner, B. (1993). The development and initial validation of the Social and Emotional Loneliness Scale for Adults (SELSA). *Personality and Individual Differences*, 14(1), 127-134. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(93\)90182-3](https://doi.org/10.1016/0191-8869(93)90182-3)
- Djukanović, I., Sorjonen, K., y Peterson, U. (2015). Association between depressive symptoms and age, sex, loneliness and treatment among older people in Sweden. *Aging and Mental Health*, 19(6), 560-568. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.962001>
- Doane, L. D., Mineka, S., Zinbarg, R. E., Craske, M., Griffith, J. W., y Adam, E. K. (2013). Are flatter diurnal cortisol rhythms associated with major depression and anxiety disorders in late

- adolescence? The role of life stress and daily negative emotion. *Development and Psychopathology*, 25(3), 629-642. <https://doi.org/10.1017/S0954579413000060>
- Doane, L. D., y Adam, E. K. (2010). Loneliness and cortisol: momentary, day-to-day, and trait associations. *Psychoneuroendocrinology*, 35(3), 430-441. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.08.005>
- Domènech-Abella, J., Mundó, J., Haro, J. M., y Rubio-Valera, M. (2019). Anxiety, depression, loneliness and social network in the elderly: Longitudinal associations from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Journal of Affective Disorders*, 246, 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.043>
- Dong, X., y Chen, R. (2017). Gender differences in the experience of loneliness in U.S. Chinese older adults. *Journal of Women and Aging*, 29(2), 115. <https://doi.org/10.1080/08952841.2015.1080534>
- Donovan, N. J., Okereke, O. I., Vannini, P., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Marshall, G. A., Johnson, K. A., y Sperling, R. A. (2016). Association of higher cortical amyloid burden with loneliness in cognitively normal older adults. *JAMA Psychiatry*, 73(12), 1230-1237. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2657>
- Donovan, N. J., Wu, Q., Rentz, D. M., Sperling, R. A., Marshall, G. A., y Glymour, M. M. (2017). Loneliness, depression and cognitive function in older US adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(5), 564-573. <https://doi.org/10.1002/gps.4495>
- Dos Santos, A. T., Leyendecker, D. D., Costa, A. L., y de Souza-Talarico, J. N. (2012). Subjective memory complain in healthy elderly: influence of depressive symptoms, perceived stress and self-esteem. *Revista da Escola de Enfermagem da U S P*, 46 Spec No, 24-29. <https://doi.org/10.1590/s0080-62342012000700004>
- Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., Kraut, M., y Resnick, S. M. (2009). Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology*, 72(22), 1906-1913. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a82634>

- Duan, H., Yuan, Y., Zhang, L., Qin, S., Zhang, K., Buchanan, T. W., y Wu, J. (2013). Chronic stress exposure decreases the cortisol awakening response in healthy young men. *Stress*, *16*(6), 630-637. <https://doi.org/10.3109/10253890.2013.840579>
- Duncko, R., Johnson, L., Merikangas, K., y Grillon, C. (2009). Working memory performance after acute exposure to the cold pressor stress in healthy volunteers. *Neurobiology of Learning and Memory*, *91*(4), 377-381. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.01.006>
- Dunlosky, J., y Salthouse, T. A. (1996). A decomposition of age-related differences in multitrial free recall. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *3*(1), 2-14. <https://doi.org/10.1080/13825589608256608>
- Duval, F., González, F., y Rabia, H. (2010). Neurobiología del estrés. *Revista chilena de neuropsiquiatría*, *48*(4), 307-318. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272010000500006>
- Dykstra P. A. (1995). Loneliness among the never and formerly married: the importance of supportive friendships and a desire for independence. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *50*(5), S321-S329. <https://doi.org/10.1093/geronb/50b.5.s321>
- Dykstra, P. A., y Fokkema, T. (2007). Social and emotional loneliness among divorced and married men and women: Comparing the deficit and cognitive perspectives. *Basic and Applied Social Psychology*, *29*(1), 1-12. <https://doi.org/10.1080/01973530701330843>
- Echeburúa, E., De Corral, P., y Amor, P. J. (2005). La resistencia humana ante los traumas y el duelo. En W. Astudillo, A. Casado da Rocha y C. Mendiñeta A. (Eds.), *Alivio de las situaciones difíciles y del sufrimiento en la terminalidad*, (pp. 337-359). Sociedad Vasca de Cuidados Paliativos. <http://paliativossinfronteras.org/wp-content/uploads/libroAlivio.pdf>
- Echouffo-Tcheugui, J. B., Conner, S. C., Himali, J. J., Maillard, P., DeCarli, C. S., Beiser, A. S., Vasan, R. S., y Seshadri, S. (2018). Circulating cortisol and cognitive and structural brain measures: The Framingham Heart Study. *Neurology*, *91*(21), 1961-1970. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006549>

- Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D., y Williams, K. D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, 302(5643), 290-292. <https://doi.org/10.1126/science.1089134>
- Elder, G. J., Wetherell, M. A., Barclay, N. L., y Ellis, J. G. (2014). The cortisol awakening response – Applications and implications for sleep medicine. *Sleep Medicine Reviews*, 18(3), 215-224. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.05.001>
- Eliassen, C. F., Reinvang, I., Selnes, P., Grambaite, R., Fladby, T., y Hessen, E. (2017). Biomarkers in subtypes of mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *Brain and Behavior*, 7(9), e00776. <https://doi.org/10.1002/brb3.776>
- Espinosa, A., Alegret, M., Valero, S., Vinyes-Junque, G., Hernandez, I., Mauleon, A., Rosende-Roca, M., Ruiz, A., Lopez, O., Tarraga, L., y Boada, M. (2013). A longitudinal follow-up of 550 mild cognitive impairment patients: evidence for large conversion to dementia rates and detection of major risk factors involved. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 34(3), 769-780. <https://doi.org/10.3233/JAD-122002>
- Eurostat (2020). Ageing Europe: looking at the lives of older people in the EU. <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3217494/11478057/KS-02-20-655-EN-N.pdf/9b09606c-d4e8-4c33-63d2-3b20d5c19c91>
- Evans, P., Hucklebridge, F., Loveday, C., y Clow, A. (2012). The cortisol awakening response is related to executive function in older age. *International Journal of Psychophysiology*, 84(2), 201-204. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.02.008>
- Facal-Mayo, D., Juncos-Rabadán, O., Álvarez, M., Pereiro-Rozas, A. X., y Díaz Fernández, F. (2006). Efectos del envejecimiento en el acceso al léxico. El fenómeno de la punta de la lengua ante los nombres propios. *Rev Neurol*, 43(12), 719-723.
- Fernández Muñoz, J. N., Vidal Domínguez, M. J., Labeaga Azcona, J. M., Casado Duráñez, P., Madrigal Muñoz, A., y López Doblás, J. (2017). INFORME 2016. Las Personas Mayores en España. *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO)*.

https://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/112017001_informe-2016-persona.pdf

- Fernández-Ballesteros, R. (2002). Social support and quality of life among older people in Spain. *Journal of Social Issues*, 58(4), 645-659. <https://doi.org/10.1111/1540-4560.00282>
- Fernández-Blázquez, M. A., Ruiz-Sánchez de León, J. M, López-Pina, J. A., Llanero-Luque, M., Montenegro-Peña, M., y Montejo-Carrasco, P. (2012). Nueva versión reducida del test de denominación de Boston para mayores de 65 años: aproximación desde la teoría de respuesta al ítem. *Rev Neurol*, 55(7), 399-407.
- Fernández-Seara, J. L., y Mielgo Robles, M. (2017). EAE. *Escalas de Apreciación del Estrés*. Manual, (5ª ed.). TEA. http://www.web.teaediciones.com/Ejemplos/EAE_extracto_web.pdf
- Ferrari, E., Magri, F., Dori, D., Migliorati, G., Nescis, T., Molla, G., Fioravanti, M., Solerte, S.B. (1995). Neuroendocrine correlates of the aging brain in humans. *Neuroendocrinology*, 61(4), 464-470.
- Fierloos, I. N., Tan, S. S., Williams, G., Alhambra-Borrás, T., Koppelaar, E., Bilajac, L., et al. (2021). Socio-Demographic Characteristics Associated With Emotional and Social Loneliness Among Older Adults in Five European Countries. 1–10. doi: 10.21203/rs.3.rs-23182/v1.
- Filkowski, M. M., Olsen, R. M., Duda, B., Wanger, T. J., y Sabatinelli, D. (2017). Sex differences in emotional perception: Meta analysis of divergent activation. *NeuroImage*, 147, 925-933. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.016>
- Finsterwald, C., y Alberini, C. M. (2014). Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: From adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiology of Learning and Memory*, 112, 17-29. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.09.017>
- Fiocco, A. J., Joober, R., y Lupien, S. J. (2007). Education modulates cortisol reactivity to the Trier Social Stress Test in middle-aged adults. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8), 1158-1163. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.08.008>

- Fiocco, A. J., Wan, N., Weekes, N., Pim, H., y Lupien, S. J. (2006). Diurnal cycle of salivary cortisol in older adult men and women with subjective complaints of memory deficits and/or depressive symptoms: relation to cognitive functioning. *Stress*, 9(3), 143–152.
<https://doi.org/10.1080/10253890600965674>
- Fitzpatrick, S., Gilbert, S., & Serpell, L. (2013). Systematic review: Are overweight and obese individuals impaired on behavioural tasks of executive functioning? *Neuropsychology Review*, 23(2), 138–156. doi: 10.1007/s11065-013-9224-7
- Flores Lázaro, J. C., y Ostrosky-Solís, F. (2008). Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 47-58.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., y Hugh, P.R. (1975). Mini-Mental-State. A practical method for Trading the cognitive state of patients for the clinican". *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Fratiglioni, L., Wang, H., Ericsson, K., Maytan, M., y Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *The Lancet*, 355(9212), 1315-1319. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02113-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02113-9)
- Freire, A., Barbosa, J., Pereira, D. S., Gomes, C., y Guerra, R. O. (2020). Allostatic load and stress biomarkers in a sample of community-dwelling older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 87, 104006. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.104006>
- Fries, E., Dettenborn, L., y Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): Facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology*, 72(1), 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.03.014>
- Gaffey, A. E., Bergeman, C. S., Clark, L. A., y Wirth, M. M. (2016). Aging and the HPA axis: Stress and resilience in older adults. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 68, 928-945. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.036>
- Gagnon, S. A., y Wagner, A. D. (2016). Acute stress and episodic memory retrieval: neurobiological mechanisms and behavioral consequences. *Annals of the New York Academy of*

- Sciences*, 1369(1), 55-75. <https://doi.org/10.1111/nyas.12996>
- Gallucci, M., Di Battista, M. E., Battistella, G., Falcone, C., Bisiacchi, P. S., y Di Giorgi, E. (2018). Neuropsychological tools to predict conversion from amnestic mild cognitive impairment to dementia. The TREDEM Registry. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 25(4), 550-560. <https://doi.org/10.1080/13825585.2017.1349869>
- Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C., y DeKosky, S. T. (2004). Mild cognitive impairment, amnestic type: an epidemiologic study. *Neurology*, 63(1), 115-121. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000132523.27540.81>
- Ganzel, B. L., Morris, P. A., y Wethington, E. (2010). Allostasis and the human brain: Integrating models of stress from the social and life sciences. *Psychological Review*, 117(1), 134-174. <https://doi.org/10.1037/a0017773>
- Ganzel, B. L., y Morris, P. A. (2011). Allostasis and the developing human brain: Explicit consideration of implicit models. *Development and Psychopathology*, 23(4), 955-974. <https://doi.org/10.1017/S0954579411000447>
- García-Herranz, S., Díaz-Mardomingo, M. C., y Peraita, H. (2015). Neuropsychological predictors of conversion to probable Alzheimer disease in elderly with mild cognitive impairment. *Journal of Neuropsychology*, 10(2), 239-255. <https://doi.org/10.1111/jnp.12067>
- García-Herranz, S., Díaz-Mardomingo, M. C., Venero, C., y Peraita, H. (2020). Accuracy of verbal fluency tests in the discrimination of mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease in older Spanish monolingual individuals. *Null*, 27(6), 826-840. <https://doi.org/10.1080/13825585.2019.1698710>
- Gardiner, C., Geldenhuys, G., y Gott, M. (2018). Interventions to reduce social isolation and loneliness among older people: an integrative review. *Health and social care in the community*, 26(2), 147-157.

- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P., Winblad, B., and International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-1270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)
- Geerlings, M. I., Sigurdsson, S., Eiriksdottir, G., Garcia, M. E., Harris, T. B., Gudnason, V., y Launer, L. J. (2015). Salivary cortisol, brain volumes, and cognition in community-dwelling elderly without dementia. *Neurology*, 85(11), 976-983. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001931>
- Gerritsen, L., Comijs, H. C., Deeg, D. J. H., Penninx, Brenda W. J. H., y Geerlings, M. I. (2011). Salivary cortisol, APOE-ε4 allele and cognitive decline in a prospective study of older persons. *Neurobiology of Aging*, 32(9), 1615-1625. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.09.007>
- Gerst-Emerson, K., y Jayawardhana, J. (2015). Loneliness as a public health issue: the impact of loneliness on health care utilization among older adults. *American Journal of Public Health*, 105(5), 1013-1019.
- Gerstorf, D., Hülür, G., Drewelies, J., Eibich, P., Duezel, S., Demuth, I., Ghisletta, P., Steinhagen-Thiessen, E., Wagner, G. G., y Lindenberger, U. (2015). Secular changes in late-life cognition and well-being: Towards a long bright future with a short brisk ending? *Psychology and aging*, 30(2), 301–310. <https://doi.org/10.1037/pag0000016>
- Gianaros, P. J., Jennings, J. R., Sheu, L. K., Greer, P. J., Kuller, L. H., y Matthews, K. A. (2007). Prospective reports of chronic life stress predict decreased grey matter volume in the hippocampus. *NeuroImage*, 35(2), 795-803. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.045>
- Gilmour, H. (2011). Cognitive performance of Canadian seniors. *Health Reports*, 22(2), 27-31.

- Golden, C. J. (1994). *Test de colores y palabras: STROOP*. TEA.
- Golden, J., Conroy, R. M., Bruce, I., Denihan, A., Greene, E., Kirby, M., y Lawlor, B. A. (2009). Loneliness, social support networks, mood and wellbeing in community-dwelling elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A Journal of the Psychiatry of Late Life and Allied Sciences*, 24(7), 694-700.
- Golden, S. H., Wand, G. S., Malhotra, S., Kamel, I., y Horton, K. (2011). Reliability of hypothalamic-pituitary-adrenal axis assessment methods for use in population-based studies. *European Journal of Epidemiology*, 26(7), 511-525. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9585-2>
- González Rodríguez, B., Jodar Vicente, M. y Muñoz Marrón, J. A. (2013). Neuropsicología de la memoria. En M. Jodar Vicente (Coord.), D. Redolar Ripoll, J.L. Blázquez Alisente, B. González Rodríguez, E. Muñoz Marrón, J. A. Periañez, R. Viejo Sobera (Eds.), *Neuropsicología* (pp. 53-107). UOC.
- González-Acosta, C. A., Rojas-Cerón, C. A., y Buriticá, E. (2021). Functional Alterations and Cerebral Variations in Humans Exposed to Early Life Stress. *Frontiers in public health*, 8, 536188. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.536188>
- Goodglass, H., y Kaplan, E. (1986). *Test de Vocabulario de Boston*. Editorial Médica Panamericana.
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B. S., Flügge, G., y Fuchs, E. (1998). Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(6), 3168-3171. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3168>
- Gow, A. J., Corley, J., Starr, J. M., y Deary, I. J. (2013). Which social network or support factors are associated with cognitive abilities in old age? *Gerontology*, 59(5), 454-463. <https://doi.org/10.1159/000351265>
- Grady, C. L., y Craik, F. I. (2000). Changes in memory processing with age. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 224-231. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00073-8](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00073-8)
- Grandi, F., y Tirapu-Ustárroz, J. (2017). Neurociencia cognitiva del envejecimiento: modelos explicativos. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 52(6), 326-331. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.02.005>

- Green, L. R., Richardson, D. S., Lago, T., y Schatten-Jones, E. C. (2001). Network correlates of social and emotional loneliness in young and older adults. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 27(3), 281-288. <https://doi.org/10.1177/0146167201273002>
- Gregoire, J. y Van der Linden, M. (1997). Effects of age on forward and backward digit spans. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 4, 140-149.
- Grillich L., Titscher V., Klingenstein P., Kostial E., Emprechtlinger R., Klerings I., Sommer I., Nikitin J., Laireiter A.R. (2023). The effectiveness of interventions to prevent loneliness and social isolation in the community-dwelling and old population: an overview of systematic reviews and meta-analysis. *Eur J Public Health*, 33(2):235-241. doi: 10.1093/eurpub/ckad006. PMID: 36893335; PMCID: PMC10263264.
- Groeneweg, F. L., Karst, H., de Kloet, E. R., y Joëls, M. (2011). Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *The Journal of endocrinology*, 209(2), 153-167. <https://doi.org/10.1530/JOE-10-0472>
- Guerdoux-Ninot E., y Trouillet R. (2019). Impact of perceived stress on cognitive performance: Moderating effect of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 41(4), 364-379. <https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1564250>
- Ha, J., Carr, D., Utz, R. L., y Nesse, R. (2006). Older adults' perceptions of intergenerational support after widowhood: how do men and women differ? *Journal of Family Issues*, 27(1), 3-30. <https://doi.org/10.1177/0192513X05277810>
- Hackett, R. A., Hamer, M., Endrighi, R., Brydon, L., y Steptoe, A. (2012). Loneliness and stress-related inflammatory and neuroendocrine responses in older men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 37(11), 1801-1809. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.016>
- Hackett, R. A., Steptoe, A., y Kumari, M. (2014). Association of diurnal patterns in salivary cortisol with type 2 diabetes in the Whitehall II study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(12), 4625-4631. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2459>

- Håkansson, K., Rovio, S., Helkala, E., Vilksa, A., Winblad, B., Soininen, H., Nissinen, A., Mohammed, A. H., y Kivipelto, M. (2009). Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *Bmj*, 339, b2462. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2462>
- Hansen, T., y Slagsvold, B. (2016). Late-life loneliness in 11 European countries: Results from the generations and gender survey. *Social Indicators Research*, 129(1), 445-464. <https://doi.org/10.1007/s11205-015-1111-6>
- Harrington K.D., Vasan S., Kang J.E., Sliwinski M.J., Lim M.H. (2023). Loneliness and Cognitive Function in Older Adults Without Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 91(4):1243-1259. doi: 10.3233/JAD-220832. PMID: 36617781; PMCID: PMC9983432.
- Harris, M. A., Cox, S. R., Brett, C. E., Deary, I. J., y MacLulich, A. (2017). Cognitive ability across the life course and cortisol levels in older age. *Neurobiology of aging*, 59, 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.07.012>
- Hartmann, A., Veldhuis, J. D., Deuschle, M., Standhardt, H., y Heuser, I. (1997). Twenty-four hour cortisol release profiles in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease compared to normal controls: ultradian secretory pulsatility and diurnal variation. *Neurobiology of Aging*, 18(3), 285-289. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(97\)80309-0](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(97)80309-0)
- Hawkley, L. C., Hughes, M. E., Waite, L. J., Masi, C. M., Thisted, R. A., y Cacioppo, J. T. (2008). From social structural factors to perceptions of relationship quality and loneliness: the Chicago health, aging, and social relations study. *The journals of gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 63(6), S375-S384. <https://doi.org/10.1093/geronb/63.6.s375>
- Hawkley, L. C., y Cacioppo, J. T. (2003). Loneliness and pathways to disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17(1), 98-105. [https://doi.org/10.1016/s0889-1591\(02\)00073-9](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(02)00073-9)
- Hawkley, L. C., y Cacioppo, J. T. (2010). Loneliness Matters: A Theoretical and Empirical Review of Consequences and Mechanisms. *Annals of Behavioral Medicine*, 40(2), 218-

227. <https://doi.org/10.1007/s12160-010-9210-8>
- Heim, C., Ehlert, U., y Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 1-35. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(99\)00035-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(99)00035-9)
- Heinrich, L. M., y Gullone, E. (2006). The clinical significance of loneliness: A literature review. *Clinical Psychology Review*, 26(6), 695-718. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.04.002>
- Hellhammer, J., Schlotz, W., Stone, A. A., Pirke, K. M., y Hellhammer, D. (2004). Allostatic load, perceived stress, and health: a prospective study in two age groups. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032, 8-13.
- Henderson, V. W. (2014). Three midlife strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Climacteric*, 17, 38-46. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.929650>
- Henry, J. D., y Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 18(2), 284-295. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.2.284>
- Herman, J. P., y Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences*, 20(2), 78-84. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(96\)10069-2](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(96)10069-2)
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Solomon, M. B., Carvalho-Netto, E., y Myers, B. (2012). Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(4), 292-298. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500041>
- Hidalgo, V., Almela, M., Pulopulos, M. M., y Salvador, A. (2016). Memory performance is related to the cortisol awakening response in older people, but not to the diurnal cortisol slope. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 136-146. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.05.019>

- Hilditch, C. J., y McHill, A. W. (2019). Sleep inertia: Current insights. *Nature and Science of Sleep*, 11, 155-165. doi:<https://doi.org/10.2147/NSS.S188911>
- Hohman, T. J., Beason-Held, L. L., Lamar, M., y Resnick, S. M. (2011). Subjective cognitive complaints and longitudinal changes in memory and brain function. *Neuropsychology*, 25(1), 125-130. <https://doi.org/10.1037/a0020859>
- Holmén, K., y Furukawa, H. (2002). Loneliness, health and social network among elderly people—a follow-up study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 35(3), 261-274. [https://doi.org/10.1016/S0167-4943\(02\)00049-3](https://doi.org/10.1016/S0167-4943(02)00049-3)
- Holt-Lunstad, J., Smith, T. B., Baker, M., Harris, T., y Stephenson, D. (2015). Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspectives on Psychological Science*, 10(2), 227-237. <https://doi.org/10.1177/1745691614568352>
- Holwerda, T. J., Beekman, A. T., Deeg, D. J., Stek, M. L., van Tilburg, T. G., Visser, P. J., Schmand, B., Jonker, C., y Schoevers, R. A. (2012). Increased risk of mortality associated with social isolation in older men: only when feeling lonely? Results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *Psychological medicine*, 42(4), 843-853. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001772>
- Holwerda, T. J., Deeg, D. J., Beekman, A. T., van Tilburg, T. G., Stek, M. L., Jonker, C., y Schoevers, R. A. (2014). Feelings of loneliness, but not social isolation, predict dementia onset: results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 85(2), 135–142. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302755>
- Hoyer, W. J., y Verhaeghen, P. (2006). Memory aging. En J. E. Birren and K. W. Schaie (Eds.), *Handbook of the of the psychology of aging* (6ª ed.) (pp. 209-232). Academic Press.
- Hughes, M. E., Waite, L. J., Hawkey, L. C., y Cacioppo, J. T. (2004). A short scale for measuring loneliness in large surveys: Results from two population-based studies. *Research on Aging*, 26(6), 655-672. <https://doi.org/10.1177/0164027504268574>

- Hurt, C. S., Burns, A., y Barrowclough, C. (2011). Perceptions of memory problems are more important in predicting distress in older adults with subjective memory complaints than coping strategies. *International Psychogeriatrics*, 23(8), 1334-1343. <https://doi.org/10.1017/S104161021100038X>
- Hyland, P., McGinty, G., Karatzias, T., Murphy, J., Vallières, F., y McHugh Power, J. (2018). Can the REBT theory explain loneliness? Theoretical and clinical applications. *Cognitive Behaviour Therapy*, 48(1), 39-51. <https://doi.org/10.1080/16506073.2018.1475505>
- Ice, G. H., Katz-Stein, A., Himes, J., y Kane, R. L. (2004). Diurnal cycles of salivary cortisol in older adults. *Psychoneuroendocrinology*, 29(3), 355-370. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00034-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00034-9)
- INE (2021). Encuesta Continua de Hogares 2020. https://www.ine.es/prensa/ech_2020.pdf
- Jacobson, L., y Sapolsky, R. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine Reviews*, 12(2), 118-134. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-2-118>
- James, B. D., Wilson, R. S., Barnes, L. L., y Bennett, D. A. (2011). Late-life social activity and cognitive decline in old age. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 17(6), 998-1005. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000531>
- James, W. (1890). *Principles of Psychology*. Henry Holt.
- Jang, Y., Choi, E. Y., Park, N. S., Chiriboga, D. A., Duan, L., y Kim, M. T. (2021). Cognitive health risks posed by social isolation and loneliness in older Korean Americans. *BMC geriatrics*, 21(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02066-4>
- Jáuregui, M., y Razumiejczyk, E. (2011). Memoria y aprendizaje: Una revisión de los aportes cognitivos. *Psicología y Psicopedagogía*, 26, 20-44.
- Jiang, C., y Rau, P. P. (2017). Working memory performance impaired after exposure to acute social stress: The evidence comes from ERPs. *Neuroscience Letters*, 658, 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.054>

- Jodar Vicente, M. y Redolar Ripoll, D. (2013). Neuropsicología de la percepción. En Jodar Vicente, M. (coord.), Redolar Ripoll, D., Blázquez Alisente, J.L., González Rodríguez, B., Muñoz Marrón, E., Periañez, J.A., Viejo Sobera, R. (Eds.), *Neuropsicología* (pp. 195-241). UOC.
- Joëls, M., Fernandez, G., y Roozendaal, B. (2011). Stress and emotional memory: a matter of timing. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(6), 280-288. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.04.004>
- Johar, H., Atasoy, S., Bidlingmaier, M., Henningsen, P., y Ladwig, K. H. (2021). Married but lonely. Impact of poor marital quality on diurnal cortisol patterns in older people: findings from the cross-sectional KORA-Age study. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 24(1), 36-43. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1741544>
- Jones, J. W., Fauth, E. B., Ernsth Bravell, M., Johansson, B., y Ledermann, T. (2019). Longitudinal correspondence between subjective and objective memory in the oldest old: A parallel process model by gender. *European Journal of Ageing*, 16(3), 317-326. <https://doi.org/10.1007/s10433-019-00500-6>
- Jonker, C., Geerlings, M. I., y Schmand, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(11), 983-991. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200011\)15:11<983::AID-GPS238>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::AID-GPS238>3.0.CO;2-5)
- Juncos-Rabadán, O., Pereiro, A. X., Facal, D., y Rodríguez, N. (2010). Una revisión de la investigación sobre lenguaje en el deterioro cognitivo leve. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, 30(2), 73-83. [https://doi.org/10.1016/S0214-4603\(10\)70119-4](https://doi.org/10.1016/S0214-4603(10)70119-4)
- Junquera, A., Garcia-Zamora, E., Olazarán, J., Parra, M. A., y Fernandez-Guinea, S. (2020). Role of Executive Functions in the Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 77(2), 641-653. <https://doi.org/10.3233/JAD-200586>
- Juster, R., McEwen, B. S., y Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(1), 2-

16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.002>
- Jylhä M. (2004). Old age and loneliness: cross-sectional and longitudinal analyses in the Tampere Longitudinal Study on Aging. *Canadian journal on aging, 23*(2), 157-168.
<https://doi.org/10.1353/cja.2004.0023>
- Kaiser, S., y Sachser, N. (2005). The effects of prenatal social stress on behaviour: mechanisms and function. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 29*(2), 283-294. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.015>
- Kajantie, E., y Phillips, D. (2006). The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology, 31*(2), 151-178. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.07.002>
- Kallen, V., Tahir, M., Bedard, A., Bongers, B., van Riel, N., y van Meeteren, N. (2021). Aging and Allostasis: Using Bayesian Network Analytics to Explore and Evaluate Allostatic Markers in the Context of Aging. *Diagnostics, 11*(2), 157. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020157>
- Kandel E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science, 294*(5544), 1030-1038. <https://doi.org/10.1126/science.1067020>
- Kandel, E. R. (2007). *En busca de la memoria. El nacimiento de una nueva ciencia de la mente*. Katz
- Katz, M. J., Derby, C. A., Wang, C., Sliwinski, M. J., Ezzati, A., Zimmerman, M. E., Zwerling, J. L., y Lipton, R. B. (2016). Influence of Perceived Stress on Incident Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results from the Einstein Aging Study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 30*(2), 93-98. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000125>
- Kidambi, N., y Lee, E. E. (2020). Insight into Potential Mechanisms Linking Loneliness and Cognitive Decline: Commentary on "Health Factors as Potential Mediator the Longitudinal Effect of Loneliness on General Cognitive Ability". *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 28*(12), 1284-1286.
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.08.015>

- Kim, J. J., y Diamond, D. M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews.Neuroscience*, 3(6), 453-462. <https://doi.org/10.1038/nrn849>
- Kim, E., Sung, K., Kim, C. O., Youm, Y., y Kim, H. C. (2023). The Effect of Cognitive Impairment on the Association Between Social Network Properties and Mortality Among Older Korean Adults. *Journal of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Uihakhoe Chi*, 56(1), 31-40. <https://doi.org/10.3961/jpmp.22.350>
- Kirschbaum, C., y Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4), 313-333. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)90013-2](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)90013-2)
- Kirschbaum, C., Wüst, S., y Hellhammer, D. (1992). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic medicine*, 54(6), 648-657. <https://doi.org/10.1097/00006842-199211000-00004>
- Kliegel, M., McDaniel, M. A., y Einstein, G. O. (2000). Plan formation, retention, and execution in prospective memory: a new approach and age-related effects. *Memory and Cognition*, 28(6), 1041-1049. <https://doi.org/10.3758/bf03209352>
- Koolhaas, J. M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S. F., Flügge, G., Korte, S. M., Meerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P., Richter-Levin, G., Sgoifo, A., Steimer, T., Stiedl, O., van Dijk, G., Wöhr, M., y Fuchs, E. (2011). Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1291-1301. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003>
- Kornienko, O., Schaefer, D. R., Ha, T., y Granger, D. A. (2020). Loneliness and cortisol are associated with social network regulation. *Social Neuroscience*, 15(3), 269-281. <https://doi.org/10.1080/17470919.2019.1709540>
- Koyanagi, A., Oh, H., Vancampfort, D., Carvalho, A. F., Veronese, N., Stubbs, B., y Lara, E. (2019). Perceived Stress and Mild Cognitive Impairment among 32,715 Community-Dwelling Older Adults across Six Low-and Middle-Income Countries. *Gerontology*, 65(2), 155-163. <https://doi.org/10.1159/000492177>

- Krugers, H. J., Karst, H., y Joëls, M. (2012). Interactions between noradrenaline and corticosteroids in the brain: from electrical activity to cognitive performance. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 6, 15. <https://doi.org/10.3389/fncel.2012.00015>
- Krugers, H., Hoogenraad, C. y Groc, L. Stress hormones and AMPA receptor trafficking in synaptic plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci*, 11, 675-681 (2010).
<https://doi.org/10.1038/nrn2913>
- Kudielka, B. M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D. H., y Kirschbaum, C. (2004). HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*, 29(1), 83-98. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00146-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00146-4)
- Kudielka, B. M., y Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology*, 69(1), 113-132. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.11.009>
- Kuhlmann, S., Piel, M., y Wolf, O. T. (2005). Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(11), 2977-2982. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5139-04.2005>
- Kumari, M., Badrick, E., Sacker, A., Kirschbaum, C., Marmot, M., y Chandola, T. (2010). Identifying patterns in cortisol secretion in an older population. Findings from the Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology*, 35(7), 1091-1099.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.01.010>
- Lahera, G., Ruiz, A., Brañas, A., Vicens, M., y Orozco, A. (2017). Reaction time, processing speed and sustained attention in schizophrenia: impact on social functioning. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 10(4), 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2017.10.006>
- Lai, J. C. L., y Lee, D. Y. H. (2019). Network cultivation, diurnal cortisol and biological ageing: The rejuvenation hypothesis. *Medical Hypotheses*, 122, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.09.041>

- Layden, E. A., Cacioppo, J. T., y Cacioppo, S. (2018). Loneliness predicts a preference for larger interpersonal distance within intimate space. *PLoS One*, *13*(9), e0203491. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203491>
- Lazarus R.S., y Cohen J.B. (1977) Environmental Stress. En I, Altman, J. F. Wohlwill (Eds.), *Human Behavior and Environment* (pp 89-127). Springer.
- Lazarus, R. S. y Folkman, S. (1984). *Stress, Appraisal, and Coping*. Springer.
- LeDoux, J. E. (1995). Emotion: Clues from the Brain. *Annual Review of Psychology*, *46*(1), 209-235. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.46.020195.001233>
- LeDoux, J. E. (2012). Rethinking the Emotional Brain. *Neuron*, *73*(4), 653-676. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.004>
- Lee, B. K., Glass, T. A., McAtee, M. J., Wand, G. S., Bandeen-Roche, K., Bolla, K. I., y Schwartz, B. S. (2007). Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study. *Archives of General Psychiatry*, *64*(7), 810-818. doi:10.1001/archpsyc.64.7.810
- Lee, B. K., Glass, T. A., Wand, G. S., McAtee, M. J., Bandeen-Roche, K., Bolla, K. I., y Schwartz, B. S. (2008). Apolipoprotein E Genotype, Cortisol, and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults. *American Journal of Psychiatry*, *165*(11), 1456-1464. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07091532>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., y Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press.
- Li, G., Cherrire, M., Tsuang, D., Petrie, E., Colasurdo, E., Craft, S., Schellenberg, G. (2006). Salivary cortisol and memory function in human aging. *Neurobiol. Aging*, *27*(11), 1705-1714.
- Li, M., Long, C., y Yang, L. (2015). Hippocampal-prefrontal circuit and disrupted functional connectivity in psychiatric and neurodegenerative disorders. *BioMed Research International*, *2015*, 810548. <https://doi.org/10.1155/2015/810548>
- Lind, K., Edman, A., Nordlund, A., Olsson, T., y Wallin, A. (2007). Increased saliva cortisol awakening response in patients with mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive*

- Disorders*, 24(5), 389-395. <https://doi.org/10.1159/000109938>
- Lobo, A., Ezquerro, J., Gómez, F., Sala, J.M., y Seva A. (1979). El miniexamen cognoscitivo. Un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. *Actas Luso Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 3, 189-202.
- Löckenhoff, C. E., Terracciano, A., Patriciu, N. S., Eaton, W. W., y Costa Jr., P. T. (2009). Self-reported extremely adverse life events and longitudinal changes in five-factor model personality traits in an urban sample. *Journal of Traumatic Stress*, 22(1), 53-59. <https://doi.org/10.1002/jts.20385>
- Lømo, T. (2018). Discovering long-term potentiation (LTP) - recollections and reflections on what came after. *Acta Physiologica*, 222(2), e12921-n/a. <https://doi.org/10.1111/apha.12921>
- Losada, A., Márquez-González, M., García-Ortiz, L., Gómez-Marcos, M. A., Fernández-Fernández, V., y Rodríguez-Sánchez, E. (2012). Loneliness and Mental Health in a Representative Sample of Community-Dwelling Spanish Older Adults. *The Journal of Psychology*, 146(3), 277-292. <https://doi.org/10.1080/00223980.2011.582523>
- Low, L., Harrison, F., y Lackersteen, S. (2013). Does personality affect risk for dementia? A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(8), 713-728. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.08.004>
- Lunaigh, C. O., y Lawlor, B. A. (2008). Loneliness and the health of older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A Journal of the Psychiatry of Late Life and Allied Sciences*, 23(12), 1213-1221. <https://doi.org/10.1002/gps.2054>
- Luchetti, M., Terracciano, A., Aschwanden, D., Lee, J. H., Stephan, Y., y Sutin, A. R. (2020). Loneliness is associated with risk of cognitive impairment in the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. *International journal of geriatric psychiatry*, 35(7), 794-801. <https://doi.org/10.1002/gps.5304>
- Lupien, S. J., Juster, R., Raymond, C., y Marin, M. (2018). The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Frontiers in*

- Neuroendocrinology*, 49, 91-105. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.001>
- Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P., Thakur, M., McEwen, B. S., Hauger, R. L., y Meaney, M. J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature neuroscience*, 1(1), 69-73. <https://doi.org/10.1038/271>
- Lupien, S., Lecours, A. R., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N. P., y Meaney, M. J. (1994). Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *Journal of Neuroscience*, 14(5), 2893-2903. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-05-02893.1994>
- Lupien, S., Lecours, A. R., Schwartz, G., Sharma, S., Hauger, R. L., Meaney, M. J., y Nair, N. P. (1996). Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiology of aging*, 17(1), 95-105. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)02005-5](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)02005-5)
- Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., y Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain and Cognition*, 65(3), 209-237. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.02.007>
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., y Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(6), 434-445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
- MacLulich, A. M. J., Deary, I. J., Starr, J. M., Ferguson, K. J., Wardlaw, J. M., y Seckl, J. R. (2005). Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology*, 30(5), 505-515. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.12.005>
- MacPherson, A., Dinkel, K., y Sapolsky, R. (2005). Glucocorticoids worsen excitotoxin-induced expression of pro-inflammatory cytokines in hippocampal cultures. *Experimental Neurology*, 194(2), 376-383. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.02.021>
- Madden, D. J. (1990). Adult age differences in attentional selectivity and capacity. *European Journal*

- of Cognitive Psychology*, 2(3), 229-252.
- Madden, D. J., Costello, M. C., Dennis, N. A., Davis, S. W., Shepler, A. M., Spaniol, J., Bucur, B., y Cabeza, R. (2010). Adult age differences in functional connectivity during executive control. *NeuroImage*, 52(2), 643-657. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.249>
- Maheu, F. S., Joobert, R., Beaulieu, S., y Lupien, S. J. (2004). Differential effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on human short-and long-term declarative memory for emotionally arousing material. *Behavioral Neuroscience*, 118(2), 420. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.2.420>
- Makara, G. B., y Haller, J. (2001). Non-genomic effects of glucocorticoids in the neural system: evidence, mechanisms and implications. *Progress in Neurobiology*, 65(4), 367-390. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(01\)00012-0](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(01)00012-0)
- Mason, J. W. (1975). A historical view of the stress field. *Journal of Human Stress*, 1(1), 6-12. <https://doi.org/10.1080/0097840X.1975.9940399>
- McCormick, C. M., Lewis, E., Somley, B., y Kahan, T. A. (2007). Individual differences in cortisol levels and performance on a test of executive function in men and women. *Physiology and Behavior*, 91(1), 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.01.020>
- McDaniel, M. A., y Einstein, G. O. (2011). The neuropsychology of prospective memory in normal aging: a componential approach. *Neuropsychologia*, 49(8), 2147-2155. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.029>
- McDermott, K., Ren, P., y Lin, F. (2019). The mediating role of hippocampal networks on stress regulation in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of Stress*, 10, 100162. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100162>
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England Journal of Medicine*, 338(3), 171-179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
- McEwen, B. S. (2002). Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging

- process. *Neurobiology of Aging*, 23(5), 921-939. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00027-1](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00027-1)
- McEwen B. S. (2006). Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8(4), 367-381. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen>
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- McEwen, B. S. (2008). Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 174-185. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.071>
- McEwen, B. S. (2012). Brain on stress: How the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences-PNAS*, 109(2), 17180-17185. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121254109>
- McEwen, B. S. (2015). Biomarkers for assessing population and individual health and disease related to stress and adaptation. *Metabolism, Clinical and Experimental*, 64(3), S2-S10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.029>
- McEwen, B. S. (2017). Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress*, 1, 247054701769232. <https://doi.org/10.1177/2470547017692328>
- McEwen, B. S. (2019). What Is the Confusion with Cortisol? *Chronic Stress*, 3, 247054701983364. <https://doi.org/10.1177/2470547019833647>
- McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., y Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1353-1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>
- McEwen, B. S., y Gianaros, P. J. (2011). Stress- and Allostasis-Induced Brain Plasticity. *Annual Review of Medicine*, 62(1), 431-445. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052209-100430>

- McEwen, B. S., Nasca, C., y Gray, J. D. (2016). Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 3-23. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>
- McEwen, B. S., y Stellar, E. (1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, 153(18), 2093-2101. doi:10.1001/archinte.1993.00410180039004
- McEwen, B. S., y Wingfield, J. C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*, 43(1), 2-15. [https://doi.org/10.1016/S0018-506X\(02\)00024-7](https://doi.org/10.1016/S0018-506X(02)00024-7)
- Meeks, J. T., Rosnick, C. B., Blackhurst, J., y Overton, A. (2014). Does Sex Matter? The moderating role of sex on the relationship between stress biomarkers and cognition. *Current Psychology*, 33, 1-20. <https://doi.org/10.1007/s12144-014-9206-9>
- Meléndez-Moral, J. C., Sanz-Álvarez, T., y Navarro-Pardo, E. (2012). Deterioro cognitivo leve: método y procedimiento de clasificación. *Anales de Psicología*, 28(2), 604-610.
- Miller, G. E., Chen, E., y Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133(1), 25-45. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.25>
- Molina-Rodríguez, S., Pellicer-Porcar, O., Mirete-Fructuoso, M., y Martínez-Amorós, E. (2016). Quejas subjetivas de memoria, estrés percibido y estrategias de afrontamiento en adultos jóvenes. *Revista de neurología*, 62(8), 344-350. <https://doi.org/10.33588/rn.6208.2015496>
- Montejo, P., Montenegro, M., Sueiro-Abad, M. J., y Huertas, E. (2014). Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (MFE): análisis de factores con población española. *Anales de Psicología*, 30(1), 320-328. <https://dx.doi.org/10.6018/analesps.30.1.131401>
- Montero, M., Lena, L., y Sánchez-Sosa, J. J. (2001). La soledad como fenómeno psicológico: un análisis conceptual. *Salud mental*, 24(1), 19-27.

- Montoliu, T., Hidalgo, V., y Salvador, A. (2019). The relationship between loneliness and cognition in healthy older men and women: The role of cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, *107*, 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.05.024>
- Morimoto, M., Morita, N., Ozawa, H., Yokoyama, K., y Kawata, M. (1996). Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neuroscience Research*, *26*(3), 235-269. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(96\)01105-4](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(96)01105-4)
- Moscovitch, M., y Umiltà, C. (1990). Modularity and neuropsychology: Modules and central processes in attention and memory. En M. F. Schwartz (Ed.), *Modular Deficits in Alzheimer's Disease* (pp. 1-59). MIT Press.
- Nater, U. M., Hoppmann, C. A., y Scott, S. B. (2013). Diurnal profiles of salivary cortisol and alpha-amylase change across the adult lifespan: Evidence from repeated daily life assessments. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(12), 3167-3171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.09.008>
- Ness, D., y Calabrese, P. (2016). Stress Effects on Multiple Memory System Interactions. *Neural Plasticity*, *2016*, 4932128. <https://doi.org/10.1155/2016/4932128>
- Nichols, E., Szoek, C. E. I., Vollset, S. E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdela, J., Aichour, M. T. E., et al. (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *LANCET NEUROLOGY*, *18*(1), 88-106. doi:10.1016/S1474-4422(18)30403-4
- Nicolaisen, M., y Thorsen, K. (2014). Loneliness among men and women--a five-year follow-up study. *Aging and Mental Health*, *18*(2), 194-206. <https://doi.org/10.1080/13607863.2013.821457>
- Nicolson, N. A. (2008). "Measurement of Cortisol". in *Handbook of Physiological Research Methods in Health Psychology*, eds L. J. Luecken and L. C. Gallo (California, CA: Sage Publishing), 37-74.

- Nyberg, L., Maitland, S. B., Rönnlund, M., Bäckman, L., Dixon, R. A., Wahlin, Å, y Nilsson, L. (2003). Selective adult age differences in an age-invariant multifactor model of declarative memory. *Psychology and Aging, 18*(1), 149-160. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.1.149>
- Nyqvist, F., Nygård, M., y Scharf, T. (2019). Loneliness amongst older people in Europe: a comparative study of welfare regimes. *European Journal of Ageing, 16*(2), 133-143. <https://doi.org/10.1007/s10433-018-0487-y>
- O'Lunaigh, C., O'Connell, H., Chin, A. -, Hamilton, F., Coen, R., Walsh, C., Walsh, J. B., Caokley, D., Cunningham, C., y Lawlor, B. A. (2012). Loneliness and cognition in older people: The Dublin Healthy Ageing study. *Aging and Mental Health, 16*(3), 347-352. <https://doi.org/10.1080/13607863.2011.628977>
- Oei, N. Y., Everaerd, W. T., Elzinga, B. M., van Well, S., y Bermond, B. (2006). Psychosocial stress impairs working memory at high loads: an association with cortisol levels and memory retrieval. *Stress, 9*(3), 133-141. <https://doi.org/10.1080/10253890600965773>
- Olsen, R. B., Olsen, J., Gunner-Svensson, F., y Waldstrøm, B. (1991). Social networks and longevity. A 14 year follow-up study among elderly in Denmark. *Social Science and Medicine, 33*(10), 1189-1195. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0277-9536\(91\)90235-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0277-9536(91)90235-5)
- Ong, A. D., y Bergeman, C. S. (2004). Resilience and adaptation to stress in later life: Empirical perspectives and conceptual implications. *Ageing International, 29*(3), 219-246. <https://doi.org/10.1007/s12126-996-1000-z>
- Opitz, B. (2010). Neural binding mechanisms in learning and memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 34*(7), 1036-1046. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.001>
- Organización Mundial de la Salud (1996). ¿Qué calidad de vida? *Foro mundial de la salud, 17*(4), 385-387 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/55264>
- Ormel, J., Bastiaansen, A., Riese, H., Bos, E., Servaas, M., Ellenbogen, M., Rosmalen, J., y Aleman, A. (2013). The biological and psychological basis of neuroticism: current status and future

- directions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(1), 59-72. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.09.004>
- Ortega, G., Alegret, M., Espinosa, A., Ibarria, M., González, M^a del Pilar Cañabate, y Rovira, M. B. (2014). Valoración de las funciones viso-perceptivas y viso-espaciales en la práctica forense. *Revista Española de Medicina Legal*, 40(2), 83-85.
- Oster, H., Challet, E., Ott, V., Arvat, E., de Kloet, E. R., Dijk, D., Lightman, S., Vgontzas, A., y Van Cauter, E. (2017). The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids. *Endocrine Reviews*, 38(1), 3-45. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1080>
- Otte, C., Hart, S., Neylan, T. C., Marmar, C. R., Yaffe, K., y Mohr, D. C. (2005). A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 80-91. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.06.002>
- Ouanes, S., Castelao, E., Gebreab, S., von Gunten, A., Preisig, M., y Popp, J. (2017). Life events, salivary cortisol, and cognitive performance in nondemented subjects: a population-based study. *Neurobiology of Aging*, 51, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.014>
- Ouanes, S., y Popp, J. (2019). High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 43. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00043>
- Pa, J., Boxer, A., Chao, L. L., Gazzaley, A., Freeman, K., Kramer, J., Miller, B. L., Weiner, M. W., Neuhaus, J., y Johnson, J. K. (2009). Clinical-neuroimaging characteristics of dysexecutive mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 65(4), 414-423. <https://doi.org/10.1002/ana.21591>
- Pal, A., Biswas, A., Pandit, A., Roy, A., Guin, D., Gangopadhyay, G., y Senapati, A. K. (2016). Study of visuospatial skill in patients with dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 19(1), 83-88. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.168636>

- Parfenov, V. A., Zakharov, V. V., Kabaeva, A. R., y Vakhnina, N. V. (2020). Subjective cognitive decline as a predictor of future cognitive decline: a systematic review. *Dementia and Neuropsychologia*, 14(3), 248-257. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030007>
- Patterson, K., Nestor, P. J., y Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(12), 976-987. <https://doi.org/10.1038/nrn2277>
- Pauly, T., Lay, J. C., Nater, U. M., Scott, S. B., y Hoppmann, C. A. (2017). How We Experience Being Alone: Age Differences in Affective and Biological Correlates of Momentary Solitude. *Gerontology*, 63(1), 55-66. <https://doi.org/10.1159/000450608>
- Peavy, G. M., Jacobson, M. W., Salmon, D. P., Gamst, A. C., Patterson, T. L., Goldman, S., Mills, P. J., Khandrika, S., y Galasko, D. (2012). The influence of chronic stress on dementia-related diagnostic change in older adults. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 26(3), 260-266. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3182389a9c>
- Peavy, G. M., Lange, K. L., Salmon, D. P., Patterson, T. L., Goldman, S., Gamst, A. C., Mills, P. J., Khandrika, S., y Galasko, D. (2007). The effects of prolonged stress and APOE genotype on memory and cortisol in older adults. *Biological psychiatry*, 62(5), 472-478. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.013>
- Peavy, G. M., Santiago, D. P., y Edland, S. D. (2013). Subjective memory complaints are associated with diurnal measures of salivary cortisol in cognitively intact older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 21(9), 925-928. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.022>
- Penke L., Maniega S.M., Bastin M.E., Valdés Hernández M.C., Murray C., Royle N.A., Starr J.M., Wardlaw J.M., Deary I.J. (2012). Brain white matter tract integrity as a neural foundation for general intelligence. *Mol Psychiatry*, 17:1026–1030. doi: 10.1038/mp.2012.66.
- Peña-Casanova, J. (1991). *Programa integrado de exploración neuropsicológica "test Barcelona". Normalidad, semiología y patología neuropsicológica*. Masson.

- Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Cerulla, N., Molinuevo, J. L., Ruiz, E., Robles, A., Barquero, M. S., Antunez, C., Martinez-Parra, C., Frank-Garcia, A., Fernandez, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., for the NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 395-411. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp042>
- Peraita, H. (2009). Memoria semántica en el envejecimiento saludable. En R. Fernández-Ballesteros (Ed.), *PsicoGerontología: Perspectivas europeas para un mundo que envejece* (pp. 109-126). Ediciones Pirámide.
- Peraita, H., García-Herranz, S. y Díaz-Mardomingo, C. (2011). Evolution of specific cognitive subprofiles of mild cognitive impairment in a three-year longitudinal study. *Current Aging Science*, 4, 171-182.
- Peraita, H., González-Labra, M. J., Sánchez Bernardos, M. L. y Galeote, M. (2000). Batería de evaluación del deterioro de la memoria semántica en Alzheimer. *Psicothema*, 12(2), 192-200.
- Pérez Díaz, J., Abellán García, A., Aceituno Nieto, P., Ramiro Fariñas, D. (2020). Un perfil de las personas mayores en España, 2020. Indicadores estadísticos básicos. *Informes Envejecimiento*, 25, 39. <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2020.pdf>
- Petersen, R. C. (2000). Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurología*, 15(3), 93-101.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C. (2009). Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? *Current Alzheimer Research*, 6(4), 324-330. <https://doi.org/10.2174/156720509788929237>

- Petersen, R. C. (2011). Mild cognitive impairment. *New England Journal of Medicine*, 364(23), 2227-2234.
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., y Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214-228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., y Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Petersen, R. C., y Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectrums*, 13(1), 45-53. <https://doi.org/10.1017/s1092852900016151>
- Petersen, R. C., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Jicha, G. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Tangalos, E. G., Braak, H., y Kokmen, E. (2006). Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 63(5), 665-672. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.665>
- Petersen, R.C., Roberts, R.O., Knopman, D.S., Geda, Y.E., Cha, R.H., Pankratz, V.S., Boeve, B.F., Tangalos, E.G., Ivnik, R.J., y Rocca, W.A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 75(7), 889-897.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., y Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Piazza, J. R., Dmitrieva, N. O., Charles, S. T., Almeida, D. M., y Orona, G. A. (2018). Diurnal cortisol profiles, inflammation, and functional limitations in aging: Findings from the MIDUS study. *Health Psychology*, 37(9), 839-849. <https://doi.org/10.1037/hea0000629>
- Pillon, B., Dubois, B., Bonnet, A. M., Esteguy, M., Guimaraes, J., Vigouret, J. M., Lhermitte, F., y Agid, Y. (1989). Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment: the 15-objects test. *Neurology*, 39(6), 762-768. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.6.762>

- Pinos, H., Collado, P., Rodríguez-Zafra, M., Rodríguez, C., Segovia, S., y Guillamón, A. (2001). The development of sex differences in the locus coeruleus of the rat. *Brain Research Bulletin*, 56(1), 73-78. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(01\)00540-8](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00540-8)
- Pinquart, M. (2003). Loneliness in married, widowed, divorced, and never-married older adults. *Journal of Social and Personal Relationships*, 20(1), 31-53. <https://doi.org/10.1177/02654075030201002>
- Pinquart, M., y Sörensen, S. (2001). Influences on Loneliness in Older Adults: A Meta-Analysis. *Basic and Applied Social Psychology*, 23(4), 245-266. <https://doi.org/10.1207/153248301753225702>
- Pérez, G., Santabárbara, J., Lopez-Anton, R., Gracia-García, P., Lobo, E., Camara, C., Marcos, G., y Lobo, A. (2017). Different subpopulations of mild cognitive impairment are identified by using Petersen's or DSM-5 criteria. *European Journal of Psychiatry*, 31, 80-86. [10.1016/j.ejpsy.2016.11.001](https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2016.11.001)
- Pitkala, K. H., Routasalo, P., Kautiainen, H., Sintonen, H., y Tilvis, R. S. (2011). Effects of socially stimulating group intervention on lonely, older people's cognition: a randomized, controlled trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(7), 654-663. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181f7d8b0>
- Popp, J., Schaper, K., Kolsch, H., Cvetanovska, G., Rommel, F., Klingmuller, D., Dodel, R., Wullner, U., y Jessen, F. (2009). CSF cortisol in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 30(3), 498-500. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.007>
- Popp, J., Wolfsgruber, S., Heuser, I., Peters, O., Hull, M., Schroder, J., Moller, H. J., Lewczuk, P., Schneider, A., Jahn, H., Luckhaus, C., Perneczky, R., Frolich, L., Wagner, M., Maier, W., Wiltfang, J., Kornhuber, J., y Jessen, F. (2015). Cerebrospinal fluid cortisol and clinical disease progression in MCI and dementia of Alzheimer's type. *Neurobiology of Aging*, 36(2), 601-607. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.031>

- Powell, D. J., y Schlotz, W. (2012). Daily Life Stress and the Cortisol Awakening Response: Testing the Anticipation Hypothesis. *PLoS One*, 7(12), e52067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052067>
- Pruessner, J. C., Dedovic, K., Pruessner, M., Lord, C., Buss, C., Collins, L., Dagher, A., y Lupien, S. J. (2010). Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations - 2008 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 179-191. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.02.016>
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., y Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28(7), 916–931. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00108-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00108-7)
- Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F., y Kirschbaum, C. (1997). Free Cortisol Levels after Awakening: A Reliable Biological Marker for the Assessment of Adrenocortical Activity. *Life Sciences*, 61(26), 2539-2549. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)01008-4](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)01008-4)
- Puig-Perez, S., Almela, M., Pulpulos, M. M., Hidalgo, V., y Salvador, A. (2016). Are neuroticism and extraversion related to morning cortisol release in healthy older people? *International Journal of Psychophysiology*, 110, 243-248. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.07.497>
- Pulpulos, M. M., Hidalgo, V., Almela, M., Puig-Perez, S., Villada, C., y Salvador, A. (2014). Hair cortisol and cognitive performance in healthy older people. *Psychoneuroendocrinology*, 44, 100-111. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.002>
- Pulpulos, M. M., Hidalgo, V., Almela, M., Puig-Perez, S., Villada, C., y Salvador, A. (2015). Acute stress and working memory in older people. *Stress*, 18(2), 178-187. <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1004538>

- Pulopulos, M. M., Hidalgo, V., Puig-Perez, S., y Salvador, A. (2018). Psychophysiological response to social stressors: Relevance of sex and age. *Psicothema*, *30*(2), 171. <https://doi.org/10.7334/psicothema2017.200>
- Qi, X., Ng, T. K. S., y Wu, B. (2023). Sex differences in the mediating role of chronic inflammation on the association between social isolation and cognitive functioning among older adults in the United States. *Psychoneuroendocrinology*, *149*, 106023. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106023>
- Qualter, P., Vanhalst, J., Harris, R., Van Roekel, E., Lodder, G., Bangee, M., Maes, M., y Verhagen, M. (2015). Loneliness across the life span. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, *10*(2), 250-64. <https://doi.org/10.1177/1745691615568999>
- Raudenbush, S. W., y Bryk, A. S. (2002). *Hierarchical Linear Models Applications and Data Analysis Methods*. SAGE Publications, Incorporated.
- Reitan, R. M., y Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Cognitive Test Battery: Theory and clinical interpretation* (2ª ed.). Tucson: Neuropsychology Press.
- Repov, G., y Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, *139*(1), 5-21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.12.061>
- Reul, J., y de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, *117*(6), 2505-2511. <https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505>
- Rey, A. (1964). *Auditory-Verbal Learning Test (AVLT)*. Press Universitaire de France.
- Rey, A. (2003). *Test de copia y reproducción de memoria de figuras complejas*. TEA.
- Reynolds, C. R. (2002). Comprehensive trail making test (CTMT). Austin, TX: Pro-Ed, Inc.
- Rhodes, M. G. (2004). Age-related differences in performance on the Wisconsin card sorting test: a

- meta-analytic review. *Psychology and Aging*, 19(3), 482. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.3.482>
- Rico-Urbe, L. A., Caballero, F. F., Martín-María, N., Cabello, M., Ayuso-Mateos, J. L., y Miret, M. (2018). Association of loneliness with all-cause mortality: A meta-analysis. *PLoS One*, 13(1), e0190033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190033>
- Rico-Urbe, L. A., Caballero, F. F., Olaya, B., Tobiasz-Adamczyk, B., Koskinen, S., Leonardi, M., Haro, J. M., Chatterji, S., Ayuso-Mateos, J. L., y Miret, M. (2016). Loneliness, social networks, and health: a cross-sectional study in three countries. *PLoS One*, 11(1), e0145264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145264>
- Robles, T. F., y Kiecolt-Glaser, J. K. (2003). The physiology of marriage: Pathways to health. *Physiology and Behavior*, 79(3), 409-416. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(03\)00160-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(03)00160-4)
- Rodríguez-Aranda, C., y Martinussen, M. (2006). Age-related differences in performance of phonemic verbal fluency measured by Controlled Oral Word Association Task (COWAT): a meta-analytic study. *Developmental Neuropsychology*, 30(2), 697-717. https://doi.org/10.1207/s15326942dn3002_3
- Rogero-García, J. (2009). Distribución en España del cuidado formal e informal a las personas de 65 y más años en situación de dependencia. *Revista Española de Salud Pública*, 83(3), 393-405. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272009000300005&lng=es&tlng=es.
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Backman, L., y Nilsson, L. G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, 20(1), 3-18. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.1.3>
- Roosendaal, B., McEwen, B. S., y Chatterji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 423-433. <https://doi.org/10.1038/nrn2651>

- Roozendaal, B., Okuda, S., Van der Zee, Eddy A, y McGaugh, J. L. (2006). Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(17), 6741-6746. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601874103>
- Routasalo, P. E., Savikko, N., Tilvis, R. S., Strandberg, T. E., y Pitkala, K. H. (2006). Social contacts and their relationship to loneliness among aged people - a population-based study. *Gerontology*, 52(3), 181-187. <https://doi.org/10.1159/000091828>
- Routasalo, P., y Pitkala, K. H. (2003). Loneliness among older people. *Reviews in Clinical Gerontology*, 13(4), 303-311. <https://doi.org/10.1017/S095925980400111X>
- Rozas, A. X., Juncos-Rabadán, O., y González, M. S. (2008). Processing speed, inhibitory control, and working memory: three important factors to account for age-related cognitive decline. *International journal of aging and human development*, 66(2), 115-130. <https://doi.org/10.2190/AG.66.2.b>
- Ruiz Sánchez de León y Pedrero Pérez (2019). Neuropsicología de las conductas adictivas. Editorial Síntesis
- Ruiz-Sánchez de León, J. M., Pedrero-Pérez, E. J., y Lozoya-Delgado, P. (2014). Caracterización neuropsicológica de las quejas de memoria en la población general: relación con la sintomatología prefrontal y el estrés percibido. *Anales de Psicología*, 30(2), 676-683. <https://dx.doi.org/10.6018/analesps.30.2.147381>
- Russell, A. L., Tasker, J. G., Lucion, A. B., Fiedler, J., Munhoz, C. D., Wu, T. J., y Deak, T. (2018). Factors promoting vulnerability to dysregulated stress reactivity and stress-related disease. *Journal of Neuroendocrinology*, 30(10), e12641-n/a. <https://doi.org/10.1111/jne.12641>
- Sack, O. S., y Sutter, C. (2020). Temporal persistence of after-effects in the n-1 replication task. *Attention, Perception and Psychophysics*, 82(7), 3314-3328. <https://doi.org/10.3758/s13414-020-02073-4>

- Salat, D. H., Tuch, D. S., Hevelone, N. D., Fischl, B., Corkin, S., Rosas, H. D., y Dale, A. M. (2005). Age-related changes in prefrontal white matter measured by diffusion tensor imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1064, 37-49. <https://doi.org/10.1196/annals.1340.009>
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403.
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(5), 754-760. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000706>
- Salvador, A. (2005). Coping with competitive situations in humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(1), 195-205. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.07.004>
- Salvador, A., Almela, M., Pulpulos, M. M., y Villada, C. (2014). Estrés y cambios cognitivos asociados al envejecimiento. *Informação Psicológica*, 105, 14-28. <http://dx.medra.org/10.14635/IPSIC.2014.105.1>
- Sánchez Gil, I. Y., y Pérez Martínez, V. T. (2008). El funcionamiento cognitivo en la vejez: atención y percepción en el adulto mayor. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 24(2).
- Sandi, C. (2003). Implicación de los glucocorticoides en la consolidación de la memoria. *Revista de Neurología*, 37(9), 843-848. <https://doi.org/10.33588/rn.3709.2003407>
- Sandi, C., y Pinelo-Nava, M. (2007). Stress and Memory: Behavioral Effects and Neurobiological Mechanisms. *Journal of Neural Transplantation and Plasticity*, 2007, 1-20. <https://doi.org/10.1155/2007/78970>
- Sandi, C., y Rose, S. (1997). Training-dependent biphasic effects of corticosterone in memory formation for a passive avoidance task in chicks. *Psychopharmacology*, 133(2), 152-160. <https://doi.org/10.1007/s002130050385>
- Sandi, C., Venero, C., y Cordero, M. I. (2001). *Estrés, memoria y trastornos asociados: Implicaciones en el daño cerebral y el envejecimiento*. Ariel.

- Sandín, B. (2003). El estrés: un análisis basado en el papel de los factores sociales. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 3(1), 141-157.
<https://www.redalyc.org/pdf/337/33730109.pdf>
- Sapolsky, R. M. (1992). Stress and neuroendocrine changes during aging. *Generations: Journal of the American Society on Aging*, 16(4), 35-38.
- Sapolsky, R. M. (2013). *¿Por qué las cebras no tienen úlcera? La guía del estrés*. Alianza Editorial.
- Sapolsky, R. M. (2015). Stress and the brain: individual variability and the inverted-U. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1344-1346. <https://doi.org/10.1038/nn.4109>
- Sapolsky, R. M. (2018). Doubled-Edged Swords in the Biology of Conflict. *Frontiers in Psychology*, 9, 2625. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02625>
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., y McEwen, B. S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7(3), 284-301.
<https://doi.org/10.1210/edrv-7-3-284>
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., y Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21(1), 55-89. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389>
- Savikko, N., Routasalo, P., Tilvis, R. S., Strandberg, T. E., y Pitkälä, K. H. (2005). Predictors and subjective causes of loneliness in an aged population. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 41(3), 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2005.03.002>
- Schacter, D. L., Wagner, A. D., y Buckner, R. L. (2000). Memory systems of 1999. En E. Tulving y F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory* (p. 627–643). Oxford University Press.
- Schnittger, R. I. B., Wherton, J., Prendergast, D., y Lawlor, B. A. (2012). Risk factors and mediating pathways of loneliness and social support in community-dwelling older adults. *Aging and Mental Health*, 16(3), 335-346. <https://doi.org/10.1080/13607863.2011.629092>

- Schnittker, J. (2007). Look (closely) at all the lonely people: Age and the social psychology of social support. *Journal of Aging and Health, 19*(4), 659-682.
<https://doi.org/10.1177/0898264307301178>
- Schoofs, D., Pabst, S., Brand, M., y Wolf, O. T. (2013). Working memory is differentially affected by stress in men and women. *Behavioural Brain Research, 241*, 144-153. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.12.004>
- Schrijvers, E. M., Direk, N., Koudstaal, P. J., Kirschbaum, C., Hofman, A., Tiemeier, H., y Breteler, M. M. (2011). Associations of serum cortisol with cognitive function and dementia: the Rotterdam Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 25*(4), 671-677. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110224>
- Schutter, N., Holwerda, T. J., Stek, M. L., Dekker, J. J., Rhebergen, D., y Comijs, H. C. (2017). Loneliness in older adults is associated with diminished cortisol output. *Journal of psychosomatic research, 95*, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.02.002>
- Schwabe, L., Joëls, M., Roozendaal, B., Wolf, O. T., y Oitzl, M. S. (2012). Stress effects on memory: an update and integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 36*(7), 1740-1749. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.07.002>
- Scott, S. B., Graham-Engeland, J., Engeland, C. G., Smyth, J. M., Almeida, D. M., Katz, M. J., Lipton, R. B., Mogle, J. A., Munoz, E., Ram, N., y Sliwinski, M. J. (2015). The Effects of Stress on Cognitive Aging, Physiology and Emotion (ESCAPE) Project. *BMC Psychiatry, 15*(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0497-7>
- Segerstrom, S. C., Geiger, P. J., Boggero, I. A., Schmitt, F. A., y Sephton, S. E. (2016). Endogenous Cortisol Exposure and Declarative Verbal Memory: A Longitudinal Study of Healthy Older Adults. *Psychosomatic medicine, 78*(2), 182-191.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000249>
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature, 138*(3479), 32.
<https://doi.org/10.1038/138032a0>

- Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 6(2), 117-230. <https://doi.org/10.1210/jcem-6-2-117>
- Sephton, S. E., Sapolsky, R. M., Kraemer, H. C., Spiegel, D. (2000). Diurnal Cortisol Rhythm as a Predictor of Breast Cancer Survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 92(12), 994-1000, <https://doi.org/10.1093/jnci/92.12.994>
- Shankar, A., Hamer, M., McMunn, A., y Steptoe, A. (2013). Social isolation and loneliness: relationships with cognitive function during 4 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychosomatic Medicine*, 75(2), 161-170. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31827f09cd>
- Shao, Z., Janse, E., Visser, K., y Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in psychology*, 5, 772. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00772>
- Shields, G. S., Sazma, M. A., McCullough, A. M., y Yonelinas, A. P. (2017). The effects of acute stress on episodic memory: a meta-analysis and integrative review. *Psychological Bulletin*, 143(6), 636-675. <https://doi.org/10.1037/bul0000100>
- Sierra, O. (2001). Estandarización de la Prueba de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey (PAAVR). *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 3, 111-136.
- Singer, T., Verhaeghen, P., Ghisletta, P., Lindenberger, U., y Baltes, P. B. (2003). The fate of cognition in very old age: six-year longitudinal findings in the Berlin Aging Study (BASE). *Psychology and Aging*, 18(2), 318-331. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.2.318>
- Sladek, M. R., y Doane, L. D. (2015). Daily diary reports of social connection, objective sleep, and the cortisol awakening response during adolescents' first year of college. *Journal of youth and adolescence*, 44(2), 298-316. <https://doi.org/10.1007/s10964-014-0244-2>
- Smith, L., Bloska, J., Jacob, L., Barnett, Y., Butler, L., Trott, M., Odell-Miller, H., Veronese, N., Kostev, K., Bettac, E. L., Godier-McBard, L., y Koyanagi, A. (2021). Is loneliness associated with mild cognitive impairment in low- and middle-income countries? *International journal of geriatric*

- psychiatry*, 10.1002/gps.5524. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/gps.5524>
- Sohlberg, M. M., y Mateer, C. A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9(2), 117-130. <https://doi.org/10.1080/01688638708405352>
- Sohlberg, M. M., y Mateer, C. A. (2001). *Cognitive rehabilitation: An integrative neuropsychological approach*. Guilford Press.
- Solé-Auró, A., y Crimmins, E. M. (2014). Who cares? A comparison of informal and formal care provision in Spain, England and the USA. *Ageing and Society*, 34(3), 495–517. <https://doi.org/10.1017/S0144686X12001134>
- Sorel, O., y Pennequin, V. (2008). Aging of the planning process: the role of executive functioning. *Brain and cognition*, 66(2), 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.07.006>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack Jr, C. R., Kaye, J., y Montine, T. J. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171-177. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>
- Squire, L. R. (2009). Memory and brain systems: 1969–2009. *Journal of Neuroscience*, 29(41), 12711-12716. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3575-09.2009>
- Squire, L. R., y Dede, A. J. (2015). Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(3), a021667. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021667>
- Squire, L., Berg, D., Bloom, F. E., Du Lac, S., Ghosh, A., y Spitzer, N. C. (2012). *Fundamental neuroscience* (3ª ed.). Academic Press.

- Stalder, T., Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Adam, E. K., Pruessner, J. C., Wüst, S., Dockray, S., Smyth, N., Evans, P., Hellhammer, D. H., Miller, R., Wetherell, M. A., Lupien, S. J., y Clow, A. (2016). Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*, *63*, 414-432. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.010>
- Stawski, R. S., Almeida, D. M., Lachman, M. E., Tun, P. A., Rosnick, C. B., y Seeman, T. (2011). Associations between cognitive function and naturally occurring daily cortisol during middle adulthood: timing is everything. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, *66(1)*, 71-81. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbq094>
- Stawski, R. S., Sliwinski, M. J., y Smyth, J. M. (2009). The effects of an acute psychosocial stressor on episodic memory. *The European Journal of Cognitive Psychology*, *21(6)*, 897-918. <https://doi.org/10.1080/09541440802333042>
- Steinberg, S. I., Negash, S., Sammel, M. D., Bogner, H., Harel, B. T., Livney, M. G., McCoubrey, H., Wolk, D. A., Kling, M. A., y Arnold, S. E. (2013). Subjective memory complaints, cognitive performance, and psychological factors in healthy older adults. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, *28(8)*, 776-783. <https://doi.org/10.1177/1533317513504817>
- Step toe, A., Owen, N., Kunz-Ebrecht, S., y Brydon, L. (2004). Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women. *Psychoneuroendocrinology*, *29(5)*, 593-611. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(03\)00086-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(03)00086-6)
- Step toe, A., Shankar, A., Demakakos, P., y Wardle, J. (2013). Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110(15)*, 5797-5801. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219686110>

- Sterling, P., y Eyer, J. (1988). Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. En S. Fisher and J. Reason (Eds.), *Handbook of Life Stress, Cognition and Health* (pp. 629-646). John Wiley and Sons.
- Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: a catalyst for research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 589-593. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.589.14571>
- Stroud, L. R., Salovey, P., y Epel, E. S. (2002). Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biological Psychiatry*, 52(4), 318-327. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01333-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01333-1)
- Sugaya, N., Izawa, S., Ogawa, N., Shiotsuki, K., y Nomura, S. (2020). Association between hair cortisol and diurnal basal cortisol levels: A 30-day validation study. *Psychoneuroendocrinology*, 116, 104650. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104650>
- Sullivan H.S. (1953). *The interpersonal theory in Psychiatry*. Norton.
- Sussams, R., Schlotz, W., Clough, Z., Amin, J., Simpson, S., Abbott, A., Beardmore, R., Sharples, R., Raybould, R., Brookes, K., Morgan, K., Culliford, D., y Holmes, C. (2020). Psychological stress, cognitive decline and the development of dementia in amnesic mild cognitive impairment. *Scientific reports*, 10(1), 3618. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60607-0>
- Swaab, D. F., Raadsheer, F. C., Endert, E., Hofman, M. A., Kamphorst, W., y Ravid, R. (1994). Increased cortisol levels in aging and Alzheimer's disease in postmortem cerebrospinal fluid. *Journal of Neuroendocrinology*, 6(6), 681-687. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1994.tb00635.x>
- Szatloczki, G., Hoffmann, I., Vincze, V., Kalman, J., y Pakaski, M. (2015). Speaking in Alzheimer's disease, is that an early sign? Importance of changes in language abilities in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 195. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00195>
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., Zamora, D., Goodkind, M., Bell, K., Stern, Y., y Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to

- Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 916-924. doi:10.1001/archpsyc.63.8.916
- Taconnat, L., y Lemaire, P. (2014). Fonctions exécutives, vieillissement cognitif et variations stratégiques. *Psychologie Française*, 59(1), 89-100. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psfr.2013.03.007>
- Tan, J. H., Abdin, E., Shahwan, S., Zhang, Y., Sambasivam, R., Vaingankar, J. A., Mahendran, R., Chua, H. C., Chong, S. A., y Subramaniam, M. (2019). Happiness and cognitive impairment among older adults: investigating the mediational roles of disability, depression, social contact frequency, and loneliness. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(24), 4954. <https://doi.org/10.3390/ijerph16244954>
- Taylor, S. E., Klein, L. C., Lewis, B. P., Gruenewald, T. L., Gurung, R. A., y Updegraff, J. A. (2000). Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight. *Psychological Review*, 107(3), 411-429. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.107.3.411>
- ter Horst, J., Kloet, E., Schächinger, H., y Oitzl, M. (2012). Relevance of Stress and Female Sex Hormones for Emotion and Cognition. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 32(5), 725-735. <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9774-2>
- Theeke, L. A. (2009). Predictors of loneliness in US adults over age sixty-five. *Archives of Psychiatric Nursing*, 23(5), 387-396. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2008.11.002>
- Thomas, N., Hudaib, A. R., Romano-Silva, M., Bozaoglu, K., H X Thomas, E., Rossell, S., Kulkarni, J., y Gurvich, C. (2020). Influence of cortisol awakening response on telomere length: Trends for males and females. *The European Journal of Neuroscience*, <https://doi.org/10.1111/ejn.14996>
- Tilvis, R. S., Kähönen-Väre, M. H., Jolkkonen, J., Valvanne, J., Pitkala, K. H., y Strandberg, T. E. (2004). Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(3), 268-274. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.M268>

- Tirapu Ustárroz, J. y Grandi, F. (2016). Sobre la memoria de trabajo y la memoria declarativa: propuesta de una clarificación conceptual. *Cuadernos de Neuropsicología*, 10(3), 13-31.
- Tirapu-Ustárroz, J. y Muñoz-Céspedes, J. M. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 41(8), 475-484. <https://doi.org/10.33588/rn.4108.2005240>
- Tirapu-Ustárroz, J., Cordero-Andrés, P., Luna-Lario, P., y Hernández-Goñi, P. (2017). Propuesta de un modelo de funciones ejecutivas basado en análisis factoriales. *Revista de Neurología*, 64(2), 75-84. <https://doi.org/10.33588/rn.6402.2016227>
- Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., y Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de neurología*, 34(7), 673-685. <https://doi.org/10.33588/rn.3407.2001311>
- Tollenaar, M. S., Elzinga, B. M., Spinhoven, P., y Everaerd, W. (2009). Immediate and prolonged effects of cortisol, but not propranolol, on memory retrieval in healthy young men. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(1), 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.08.002>
- Tollenaar, M. S., Elzinga, B. M., Spinhoven, P., y Everaerd, W. A. M. (2008). The effects of cortisol increase on long-term memory retrieval during and after acute psychosocial stress. *Acta Psychologica*, 127(3), 542-552. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2007.10.007>
- Tomaka, J., Thompson, S., y Palacios, R. (2006). The relation of social isolation, loneliness, and social support to disease outcomes among the elderly. *Journal of Aging and Health*, 18(3), 359-384. <https://doi.org/10.1177/0898264305280993>
- Torres, J. L., Vaz, C. T., Pinheiro, L. C., Braga, L. S., Moreira, B. S., Oliveira, C., y Lima-Costa, M. F. (2023). The relationship between loneliness and healthy aging indicators in Brazil (ELSI-Brazil) and England (ELSA): sex differences. *Public Health*, 216, 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2023.01.005>
- Tschanz, J. T., Pfister, R., Wanzek, J., Corcoran, C., Smith, K., Tschanz, B. T., Steffens, D. C., Ostbye, T., Welsh-Bohmer, K. A., y Norton, M. C. (2013). Stressful life events and cognitive decline in

- late life: moderation by education and age. The Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(8), 821-830. <https://doi.org/10.1002/gps.3888>
- Tsigos, C., y Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865-871. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00429-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00429-4)
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. En E. Tulving and W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381-403). Academic Press.
- Tulving, E., y Schacter, D. L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247(4940), 301–306. <https://doi.org/10.1126/science.2296719>
- Van Cauter, E., Leproult, R., y Kupfer, D. J. (1996). Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(7), 2468-2473. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.7.8675562>
- Van den Broek, T. (2017). Gender differences in the correlates of loneliness among Japanese persons aged 50-70. *Australasian Journal on Ageing*, 36(3), 234-237. <https://doi.org/10.1111/ajag.12448>
- Venero, C., Díaz-Mardomingo, C., Pereda-Pérez, I., García-Herranz, S., Utrera, L., Valencia, A., y Peraita, H. (2013). Increased morning salivary cortisol levels in older adults with nonamnesic and multidomain mild cognitive impairment. *Psychoneuroendocrinology*, 38(4), 488-498. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.07.007>
- Victor, C. R., Scambler, S. J., Bowling, A., y Bond, J. (2005). The prevalence of, and risk factors for, loneliness in later life: a survey of older people in Great Britain. *Ageing and Society*, 25(6), 357-375. <https://doi.org/10.1017/S0144686X04003332>
- Victor, C., Scambler, S., Bond, J., y Bowling, A. (2000). Being alone in later life: loneliness, social isolation and living alone. *Reviews in Clinical Gerontology*, 10(4), 407-417. <https://doi.org/10.1017/S0959259800104101>

- Victor, C., Scambler, S., Bond, J., y Bowling, A. (2002). Loneliness in later life: preliminary findings from the Growing Older project. *Quality in Ageing and Older Adults*, 3(1), 34-41. <https://doi.org/10.1108/14717794200200006>
- Vivaldi, F., y Barra, E. (2012). Bienestar Psicológico, Apoyo Social Percibido y Percepción de Salud en Adultos Mayores. *Terapia psicológica*, 30(2), 23-29. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48082012000200002>
- Von Dawans, B., Strojny, J., y Domes, G. (2021). The effects of acute stress and stress hormones on social cognition and behavior: current state of research and future directions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 121, 75-88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.026>
- Von Soest, T., Luhmann, M., Hansen, T., y Gerstorf, D. (2020). Development of loneliness in midlife and old age: Its nature and correlates. *Journal of personality and social psychology*, 118(2), 388-406. <https://doi.org/10.1037/pspp0000219>
- VonDras, D. D., Powless, M. R., Olson, A. K., Wheeler, D., y Snudden, A. L. (2005). Differential effects of everyday stress on the episodic memory test performances of young, mid-life, and older adults. *Aging and Mental Health*, 9(1), 60-70. <https://doi.org/10.1080/13607860412331323782>
- Wang, J., Korczykowski, M., Rao, H., Fan, Y., Pluta, J., Gur, R. C., McEwen, B. S., y Detre, J. A. (2007). Gender difference in neural response to psychological stress. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(3), 227-239. <https://doi.org/10.1093/scan/nsm018>
- Wang, X., Heffner, K. L., Anthony, M., y Lin, F. (2019). Stress adaptation in older adults with and without cognitive impairment: an fMRI pattern-based similarity analysis. *Aging*, 11(17), 6792–6804. <https://doi.org/10.18632/aging.102204>
- Ward, E. V., Berry, C. J., y Shanks, D. R. (2013). Age effects on explicit and implicit memory. *Frontiers in Psychology*, 4, 639. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00639>
- Warner, D. F., Adams, S. A., y Anderson, R. K. (2019). The Good, the Bad, and the Indifferent: Physical Disability, Social Role Configurations, and Changes in Loneliness Among Married and

- Unmarried Older Adults. *Journal of aging and health*, 31(8), 1423–1453.
<https://doi.org/10.1177/0898264318781129>
- Wechsler, D. (2008). *Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos – Cuarta Edición: Manual técnico y de interpretación*. Pearson.
- Wei, J., Yuen, E. Y., Liu, W., Li, X., Zhong, P., Karatsoreos, I. N., McEwen, B. S., y Yan, Z. (2014). Estrogen protects against the detrimental effects of repeated stress on glutamatergic transmission and cognition. *Molecular psychiatry*, 19(5), 588-598.
<https://doi.org/10.1038/mp.2013.83>
- Weiss, R. S. (1973). *Loneliness: The experience of emotional and social isolation*. The MIT Press.
- West, R. y Bell, M.A. (1997). Stroop color-word interference and electroencephalogram activation: Evidence for age-related decline of the anterior attention system. *Neuropsychology*, 11, 421-427.
- Whitehead, B. R., y Blaxton, J. M. (2020). Daily associations among aging perceptions, perceived health, and perceived stress in older adults. *Aging and Mental Health*, 1-10. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1855625>
- Wilhelm, I., Born, J., Kudielka, B. M., Schlotz, W., y Wüst, S. (2007). Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology*, 32(4), 358-366. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.01.008>
- Wilson, B., Greenfield, E., Clare, L., Baddeley, A., Cockburn, J., Watson, P., y Crawford, J. (2008). *The Rivermead Behavioural Memory Test-Third edition*. Pearson Assessment
- Wilson, R. S., Bennett, D. A., Mendes de Leon, C., F., Bienias, J. L., Morris, M. C., y Evans, D. A. (2005). Distress proneness and cognitive decline in a population of older persons. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.04.005>

- Wilson, R. S., Krueger, K. R., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Kelly, J. F., Barnes, L. L., Tang, Y., y Bennett, D. A. (2007). Loneliness and risk of Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 64(2), 234-240. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.234>
- Wolf, O. T. (2003). HPA axis and memory. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 17(2), 287-299. [https://doi.org/10.1016/S1521-690X\(02\)00101-X](https://doi.org/10.1016/S1521-690X(02)00101-X)
- Wolf, O. T. (2009). Stress and memory in humans: Twelve years of progress? *Brain Research*, 1293, 142-154. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.04.013>
- Wolf, O. T., Atsak, P., Quervain, D. J., Roozendaal, B., y Wingenfeld, K. (2016). Stress and Memory: A selective review on recent developments in the understanding of stress hormone effects on memory and their clinical relevance. *Journal of Neuroendocrinology*, 28(8), 10.1111/jne.12353. <https://doi.org/10.1111/jne.12353>
- Wolf, O. T., Convit, A., Thorn, E., y de Leon, M. J. (2002). Salivary cortisol day profiles in elderly with mild cognitive impairment. *Psychoneuroendocrinology*, 27(7), 777-789. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00079-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00079-8)
- Wolf, O. T., Dziobek, I., McHugh, P., Sweat, V., de Leon, M. J., Javier, E., y Convit, A. (2005). Subjective memory complaints in aging are associated with elevated cortisol levels. *Neurobiology of Aging*, 26(10), 1357-1363. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.11.003>
- Xu, W., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, M. S., Tan, L., Zhao, Q. F., Li, J. Q., Wang, J., y Yu, J. T. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(12), 1299-1306. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310548>
- Yaffe, K., Fiocco, A. J., Lindquist, K., Vittinghoff, E., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Satterfield, S., Rosano, C., Rubin, S. M., Ayonayon, H. N., Harris, T. B. (2009). Predictors of maintaining cognitive function in older adults: The Health ABC study. *Neurology*, 72(23), 2029-2035. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a92c36>

- Yang, F. (2020). Widowhood and loneliness among Chinese older adults: the role of education and gender. *Aging and mental health*, 1-10. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1732293>
- Yanguas, J., Pinazo-Henandis, S., and Tarazona-Santabalbina, F. J. (2018). The complexity of loneliness. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, 89(2), 302-314. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i2.7404>
- Yárnoz Yaben, S, (2008). Adaptación al castellano de la escala para la evaluación de la soledad social y emocional en adultos SESLA-S. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 8(1),103-116. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=56080109>
- Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose T.L., y Lum, O. (1983). Development and validation of a geriatric depression scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatry Research*, 17(1), 37-49.
- Young, A. H., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., y Cowen, P. J. (1999). The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology*, 145(3), 260-266. <https://doi.org/10.1007/s002130051057>
- Young, E., y Altemus, M. (2004). Puberty, Ovarian Steroids, and Stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021.
- Young, J. E. (1982). Loneliness, depression and cognitive therapy: theory and application. En L. A. Peplau and D. Perlman (Eds.), *Loneliness: A Sourcebook of Current Theory, Research and Therapy* (pp. 379-406). Wiley and Sons.
- Zaheed, A. B., Sharifian, N., Kraal, A. Z., Sol, K., Manly, J. J., Schupf, N., Brickman, A. M., y Zahodne, L. B. (2020). Mediators and Moderators of the Association Between Perceived Stress and Episodic Memory in Diverse Older Adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1-13. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S1355617720001253>
- Zhang, Z., y Hayward, M. D. (2001). Childlessness and the psychological well-being of older persons. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 56(5), 311-320.

- Zilioli, S., y Jiang, Y. (2021). Endocrine and immunomodulatory effects of social isolation and loneliness across adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 128, 105194. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105194>
- Zimmerman, M. E., Ezzati, A., Katz, M. J., Lipton, M. L., Brickman, A. M., Sliwinski, M. J., y Lipton, R. B. (2016). Perceived stress is differentially related to hippocampal subfield volumes among older adults. *PloS One*, 11(5), e0154530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154530>

Anexos

Anexo I

Entrevista semiestructurada

ENTREVISTA SEMIESTRUCTURADA AMPLIA

(En las preguntas con opciones SI/NO ponga un círculo a la que considere que se ajusta a su circunstancia particular)

- **DATOS PERSONALES**

Nombre y apellidos _____ N° de sujeto _____

Domicilio _____ Teléfono _____

Fecha y lugar de la evaluación _____ Evaluador/a _____

Fecha de nacimiento _____ Edad _____

Años de estudios _____ Profesión _____

Estado civil _____ ¿Desde cuándo? _____

¿Tiene hijos? _____

Convivencia y apoyo social (señale lo que proceda):

Vive en casa solo/a. _____ ¿Desde cuándo? _____
Motivo _____

Vive en casa acompañado/a.: SI/NO. En caso afirmativo ¿Con
quién? _____

Vive en una residencia: SI/NO. En caso afirmativo ¿Desde cuándo? _____

¿Se siente solo/a socialmente?: SI/NO

Habla diariamente (o frecuentemente) con su familia: SI/NO

Tiene relaciones sociales con amigos o vecinos: SI/NO

Ocupación actual y aficiones que practica (diga cuáles y el tiempo que les dedica diaria o
semanalmente):

Por ej. Participación en grupos organizados, deporte, etc. _____

¿Tiene mascotas?: _____ En caso afirmativo diga cuáles y de qué forma participa en su
cuidado _____

- **DATOS MÉDICOS**

¿Es alérgico a medicamentos, ha tenido reacciones alérgicas a
alguno? _____

Factores de riesgo cardiovascular:

¿Tiene hipertensión arterial?: SI o NO.

¿Es diabético? SI/NO. En caso afirmativo ¿Desde cuándo? _____

¿Tiene hipercolesterolemia? SI/NO

¿Problemas de tiroides?: Hipotiroidismo o Hipertiroidismo.

-Hábitos Tóxicos:

¿Es fumador activo? SI/ NO. En caso afirmativo, ¿Cuántos cigarrillos fuma al día? _____

¿Fue fumador?: SI/ NO ¿Cuántos cigarrillos fumaba? _____ ¿Cuándo lo ha dejado? _____

¿Bebe alcohol?: SI / NO. En caso afirmativo, ¿Qué cantidad de alcohol ingiere al día? Indicar nº de vasos: _____

Enfermedades cardiológicas:

¿Ha tenido infartos o anginas de pecho? En caso afirmativo ¿Cuándo? _____

¿Le han puesto muelle o le han operado con by-pass? _____

¿Ha tenido o tiene arritmia?: SI/NO

¿Toma o ha tomado Sintrom (anticoagulante)? SI/NO

¿Desde cuándo? _____

Enfermedades respiratorias:

¿Tiene asma o bronquitis? SI/NO

¿Ha utilizado inhaladores? SI/NO

¿Ha tenido neumonías? SI/NO ¿Ha estado ingresado por ello y cuándo? _____

Enfermedades neurológicas:

¿Ha tenido algún infarto cerebral? SI/NO. En caso afirmativo, localización y qué secuelas le ha producido _____

¿Ha tenido algún tumor cerebral? SI/NO

¿Le ha visto el especialista por pérdida de memoria?

¿Ha tenido algún accidente craneoencefálico? SI/NO. En caso afirmativo ¿cuándo? _____

¿Tiene rigidez, temblores, Parkinson, epilepsia o alguna otra enfermedad neurológica? _____

Enfermedades psiquiátricas:

¿Ha tenido depresión? SI/NO ¿cuándo? _____

¿Tomó medicación? _____

¿Ha tenido ansiedad? SI/NO ¿cuándo? _____

¿Tomó medicación? _____

¿Tiene en la actualidad depresión o ansiedad? SI/NO ¿Toma algún medicamento? _____

¿Tiene problemas para dormir, tiene sueños hipervividos? _____

¿Tiene antecedentes familiares de demencia? SI/NO En caso afirmativo ¿Qué relación de parentesco tenía? _____

¿Ha detectado últimamente repentinos cambios de humor? SI/NO

¿Ha tenido algún acontecimiento vital estresante importante? SI/NO, En caso afirmativo: ¿Cuándo y qué sucedió? _____

Enfermedades reumatológicas:

Señalar alguna de las siguientes: artritis reumatoide, vasculitis, gota o ácido úrico, arteritis, polimialgia.

Tratamiento: _____

Ingresos hospitalarios:

Motivos (cirugías, caídas...) y fecha: _____

Problemas sensoriales:

Tiene problemas de audición y visión ¿Usa correctores?)

Tratamiento farmacológico que tome en la actualidad (nombres y finalidad):

¿Tiene problemas con la memoria? SI/NO. En caso afirmativo:

¿De qué tipo? _____

¿Se desenvuelve bien en su vida diaria? _____

Test de screening**ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA –TEST DE YESAVAGE (versión reducida) (Yesavage et al., 1983)**

	SÍ	NO
1. En general ¿Está satisfecho con su vida?	0	1
2. ¿Ha renunciado a muchas actividades?	1	0
3. ¿Siente que su vida está vacía?	1	0
4. ¿Se encuentra a menudo aburrido/a?	1	0
5. ¿Tiene a menudo buen ánimo?	0	1
6. ¿Teme que algo malo le pase?	1	0
7. ¿Se siente feliz muchas veces?	0	1
8. ¿Se siente a menudo abandonado/a?	1	0
9. ¿Prefiere quedarse en casa a salir?	1	0
10. ¿Cree tener más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	1	0
11. ¿Piensa que es maravilloso vivir?	0	1
12. ¿Le cuesta iniciar nuevos proyectos?	1	0
13. ¿Se siente lleno/a de energía?	0	1
14. ¿Siente que su situación es desesperada?	1	0
15. ¿Cree que mucha gente está mejor que usted?	1	0

PUNTUACIÓN TOTAL


.....

Interpretación: 0 a 5 Normal

6 a 9 Depresión leve

=/> 10 Depresión establecida

MINI EXAMEN COGNOSCITIVO*

Paciente		Edad	
Ocupación.....		Examinado por	
Escolaridad.....		Fecha.....	
ORIENTACION		PUNTOS	
"Dígame el día Fecha..... Mes..... Estación..... Año..... "	(5)	
"Dígame el Hospital (o el lugar)..... Planta..... Ciudad..... Prov..... Nación..... "	(5)	
FIJACION			
"Repita estas 3 palabras: Peseta-Caballo-Manzana" (Repetirlas hasta que las aprenda)(3)	
CONCENTRACION Y CALCULO			
"Si tiene 30 ptas. y me va dando de 3 en 3. ¿Cuántas le van quedando"(5)	
"Repita estos números: 5-9-2" (hasta que los aprenda)	(3)	
"Ahora hacia atrás"(3)	
MEMORIA			
"¿Recuerda las 3 palabras que le he dicho antes?"(3)	
LENGUAJE Y CONSTRUCCION			
Mostrar un bolígrafo "¿Qué es esto?" Repetirlo con el reloj.....	(2)	
"Repita esta frase": "En un trigal había cinco perros"(1)	
"Una manzana y una pera son frutas ¿Verdad? ¿Qué son el rojo y el verde"?	(2)	
"¿Qué son un perro y un gato?"(2)	
"Coja este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo encima de la mesa"(3)	
"Lea esto y haga lo que dice", CIERRE LOS OJOS(1)	
"Escriba una frase"(1)	
"Copie este dibujo":			
	(1)	

PUNTUACION TOTAL(35)
 Nivel de conciencia (Marcar):

(* Un punto cada respuesta correcta)

* Lobo y colabs, 1979-85.

Alerta, Obnubilación, Estupor, Coma

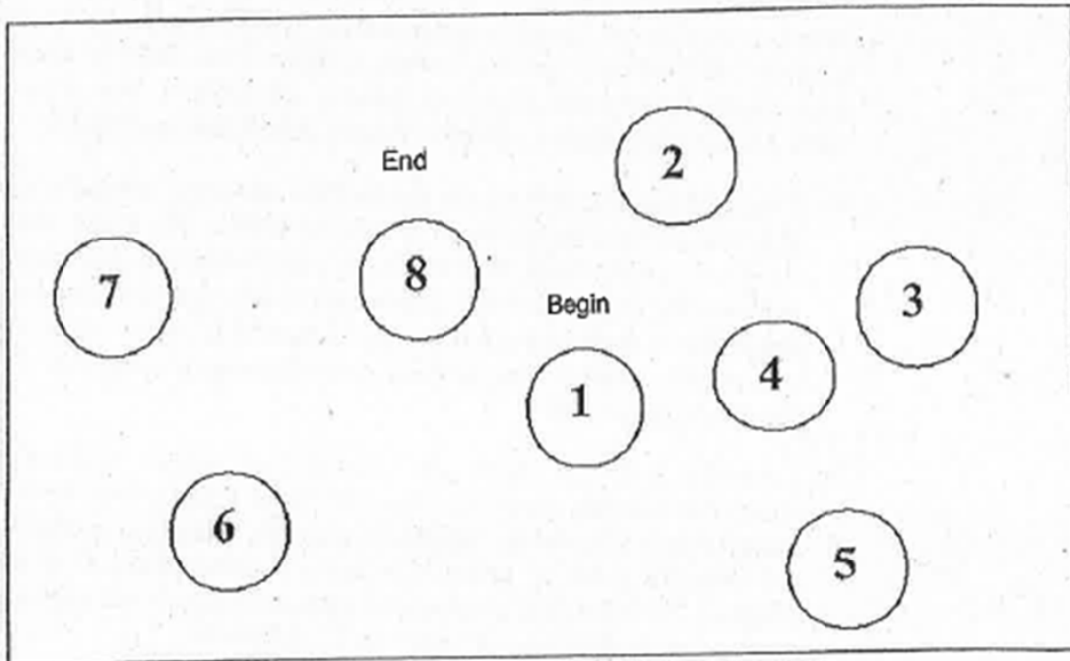
Pruebas para la evaluación cognitiva**Fluidez Semántica. Peraita et al. (2000)**

La tarea consiste en la producción de ejemplares pertenecientes a la misma categoría semántica durante 1 minuto para cada categoría.

La consigna que se facilita es: “Dígame todos los Xs que sepa”, siendo X el nombre de una categoría semántica. Las cuatro categorías semánticas son: *Animales*, *Prendas de vestir*, *Plantas* y *Vehículos*.

Registro de la prueba de Fluidez Semántica**Animales:**

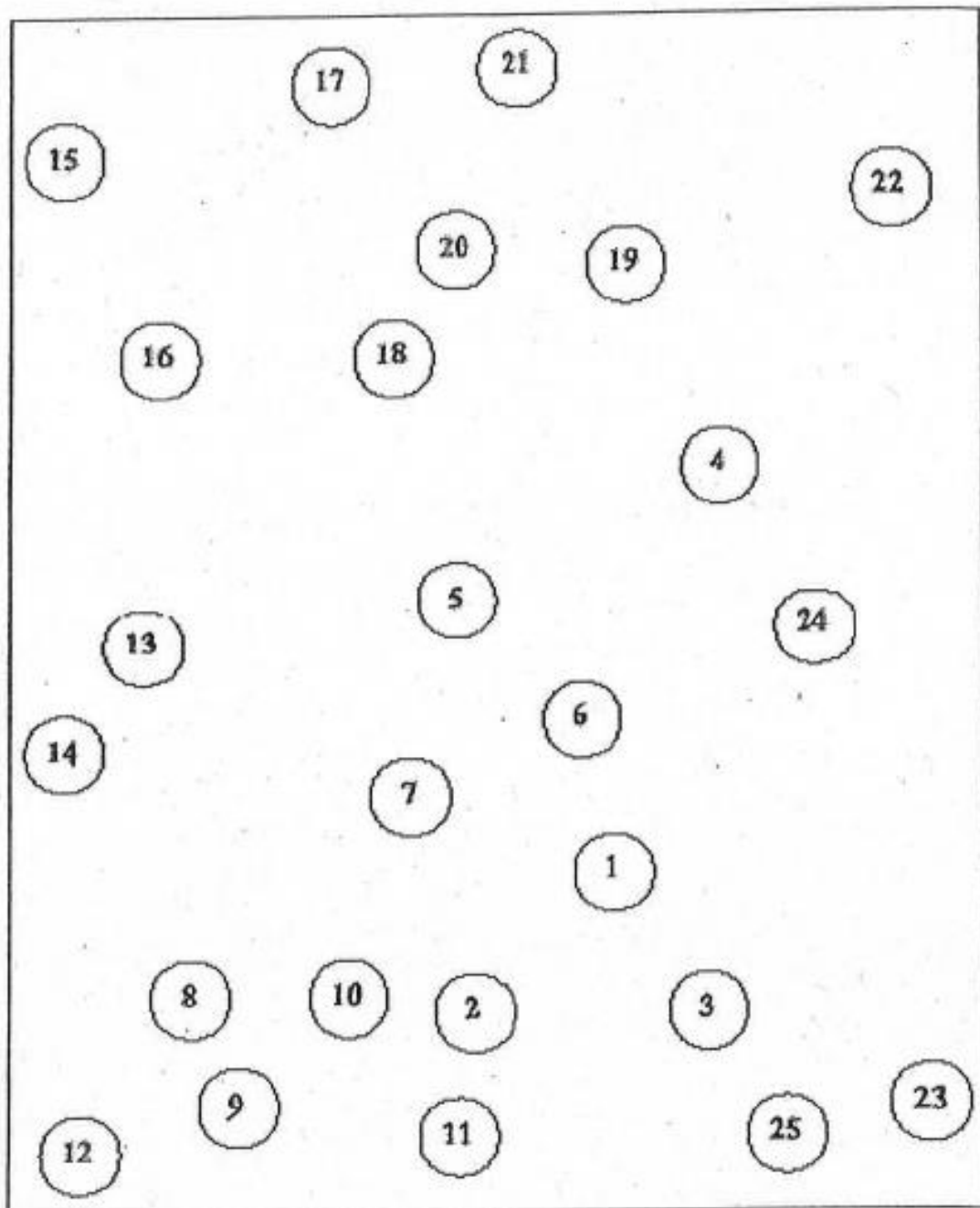
Trail Making (Part A) – SAMPLE



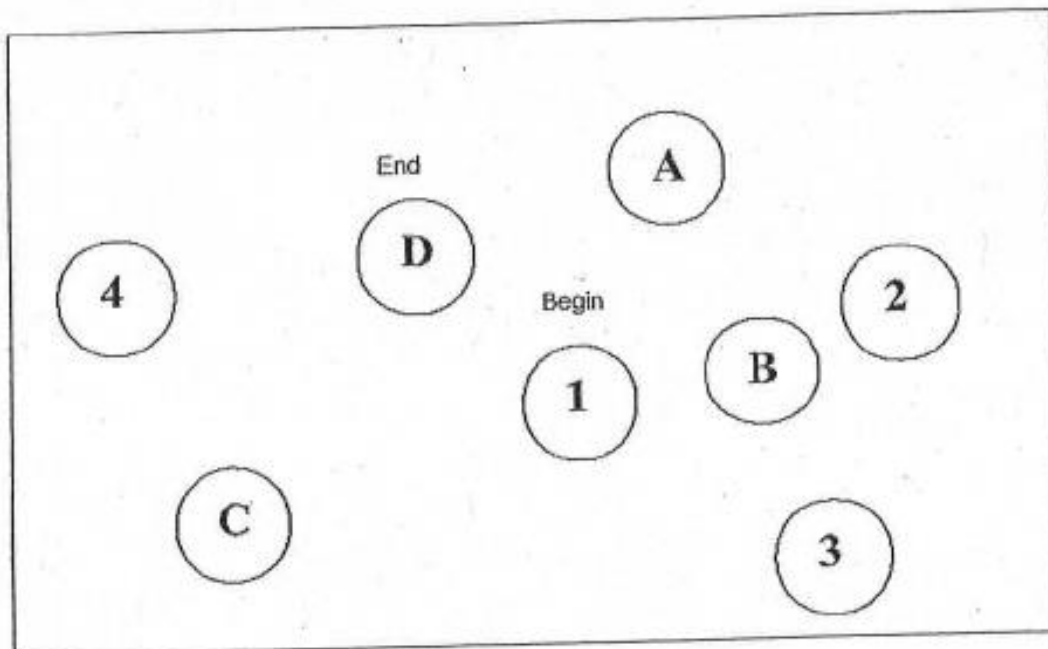
Trail Making (Part A)

Patient's Name: _____

Date: _____



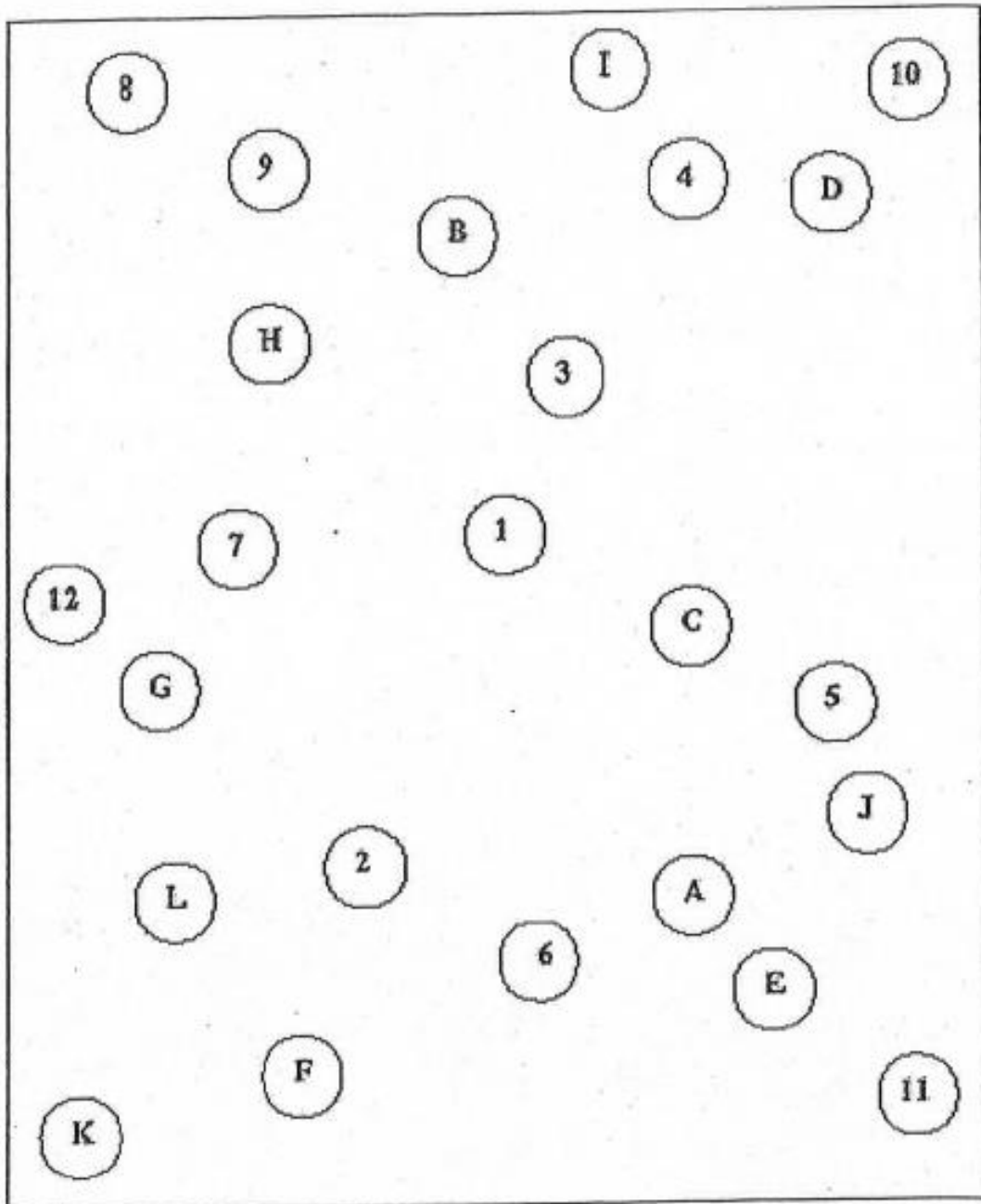
Trail Making (Part B) – SAMPLE



Trail Making (Part B)

Patient's Name: _____

Date: _____



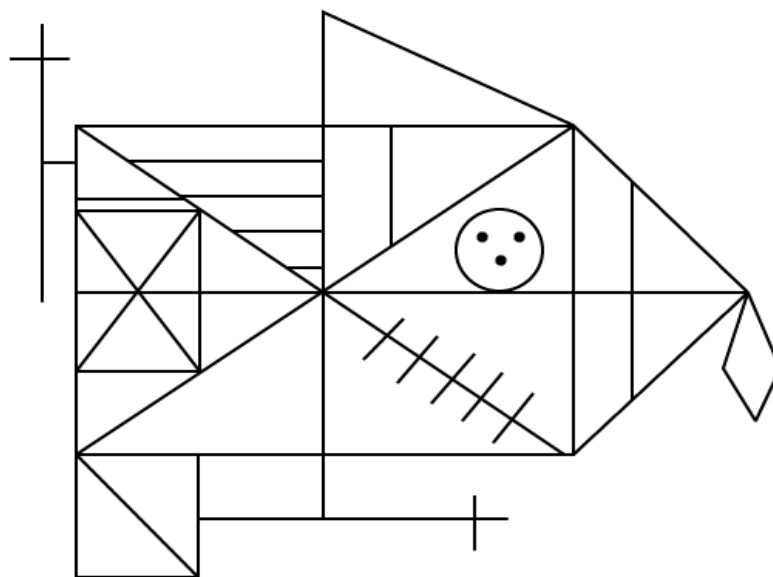
Test de la Copia de la Figura Compleja de Rey: Figura A. Rey (2003)

Normas de administración de la prueba

Como material necesitamos un cronómetro, así como una lámina en la que aparezca el dibujo de la Figura de Rey. Se le da al sujeto un folio en blanco en posición vertical aparte para que pueda realizar la copia.

El modelo a copiar es el que se **presenta horizontalmente**, con el pequeño rombo situado a la derecha del sujeto. No hay límite de tiempo aunque transcurridos 10 minutos se toma ese tiempo como máximo.

La consigna será: **“Aquí tenemos un dibujo y su tarea consiste en copiarlo en la hoja que le he entregado. No es necesario que la copia sea exacta pero, sin embargo, es preciso prestar atención a las proporciones y, sobre todo, no olvidar ningún detalle. No hace falta que se apresure demasiado. Comience con este bolígrafo”**.



(Lista A)

1	Taladradora	5	Uvas	9	Laurel	13	Romero
2	Limones	6	Comino	10	Mandarinas	14	Piña
3	Cazadora	7	Medias	11	Sierra	15	Tornillos
4	Azafrán	8	Pala	12	Zapatos	16	Guantes

C = Correctas **I = Intrusiones** **P = Perseveraciones** **Estrat. = Uso de estrategias** **Sem. = Agrupación semántica** **Seri. = Agrupación serial**

Nº	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3		ENSAYO 4		ENSAYO 5	
	Respuestas	TIPO	Respuestas	TIPO	Respuestas	TIPO	Respuestas	TIPO	Respuestas	TIPO
1		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
2		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
3		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
4		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
5		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
6		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
7		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
8		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
9		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
10		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
11		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
12		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
13		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
14		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
15		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
16		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
17		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
18		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
19		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
20		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri		C I P Sem Seri
	TOTALES		TOTALES		TOTALES		TOTALES		TOTALES	

RECUERDO LIBRE INMEDIATO

(Lista B)

INSTRUCCIONES

Inmediatamente después de concluido el quinto ensayo de aprendizaje de la lista A, diga textualmente:

«Supongamos ahora que va a ir a comprar también el martes. Voy a leerle una nueva lista de cosas que tiene que comprar. Cuando haya terminado de leerla le voy a pedir que me diga todas las cosas que recuerda, en cualquier orden.

¿Preparado/a?»

1 Espumadera	5 Kiwis	9 Pimentón	13 Albaricoques
2 Cerezas	6 Batidora	10 Fresas	14 Trucha
3 Atún	7 Ajo	11 Gallos	15 Orégano
4 Hierbabuena	8 Lenguados	12 Platos	16 Cazuela

Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.	ANOTACIONES
1		C I P	Sem Seri	
2		C I P	Sem Seri	
3		C I P	Sem Seri	
4		C I P	Sem Seri	
5		C I P	Sem Seri	
6		C I P	Sem Seri	
7		C I P	Sem Seri	
8		C I P	Sem Seri	
9		C I P	Sem Seri	
10		C I P	Sem Seri	
11		C I P	Sem Seri	
12		C I P	Sem Seri	
13		C I P	Sem Seri	
14		C I P	Sem Seri	
15		C I P	Sem Seri	
16		C I P	Sem Seri	
17		C I P	Sem Seri	
18		C I P	Sem Seri	
19		C I P	Sem Seri	
20		C I P	Sem Seri	
TOTALES				

C = Correctas	I = Intrusiones	P = Perseveraciones	Estrat. = Uso de estrategias
Sem. = Agrupación semántica		Seri. = Agrupación serial	

6

RECUERDO LIBRE A CORTO PLAZO

(Lista A)

INSTRUCCIONES

Inmediatamente después de concluido el único ensayo de aprendizaje de la lista B, diga textualmente:

«Ahora dígame todas las cosas que recuerde de la lista del lunes, la que le he leído cinco veces.

¿Preparado/a?»

Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.
1		C I P	Sem Seri
2		C I P	Sem Seri
3		C I P	Sem Seri
4		C I P	Sem Seri
5		C I P	Sem Seri
6		C I P	Sem Seri
7		C I P	Sem Seri
8		C I P	Sem Seri
9		C I P	Sem Seri
10		C I P	Sem Seri
11		C I P	Sem Seri
12		C I P	Sem Seri
13		C I P	Sem Seri
14		C I P	Sem Seri
15		C I P	Sem Seri
16		C I P	Sem Seri
17		C I P	Sem Seri
18		C I P	Sem Seri
19		C I P	Sem Seri
20		C I P	Sem Seri

ANOTACIONES

TOTALES

--	--	--	--

C = Correctas	I = Intrusiones	P = Perseveraciones	Estrat. = Uso de estrategias
Sem. = Agrupación semántica		Seri. = Agrupación serial	

RECUERDO LIBRE A LARGO PLAZO

(Lista A)

Hora exacta: ____ : ____

INSTRUCCIONES

Inmediatamente después de transcurridos los 20 minutos, anote de nuevo la hora y diga textualmente:

«Ahora dígame todas las cosas que recuerde de la lista del lunes, la que le he leído cinco veces.

¿Preparado/a?»

Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.
1		C P	Sem Seri
2		C P	Sem Seri
3		C P	Sem Seri
4		C P	Sem Seri
5		C P	Sem Seri
6		C P	Sem Seri
7		C P	Sem Seri
8		C P	Sem Seri
9		C P	Sem Seri
10		C P	Sem Seri
11		C P	Sem Seri
12		C P	Sem Seri
13		C P	Sem Seri
14		C P	Sem Seri
15		C P	Sem Seri
16		C P	Sem Seri
17		C P	Sem Seri
18		C P	Sem Seri
19		C P	Sem Seri
20		C P	Sem Seri

ANOTACIONES

TOTALES

--	--	--	--	--

C = Correctas	I = Intrusiones	P = Perseveraciones	Estrat. = Uso de estrategias
Sem. = Agrupación semántica		Seri. = Agrupación serial	

RECONOCIMIENTO A LARGO PLAZO							
ÍTEM	S/N/?	DESGLOSE					
Zapatos		A					
Orégano			BC				
Lenguados				NC			
Reloj					NR		
Tierra					RF		
Canela				PR			
Medias	A						
Sábanas					NR		
Mecedora					RF		
Pala	A						
Mandarinas	A						
Cazuela		BC					
Fresas			NC				
Bombones					RF		
Comino	A						
Libros					NR		
Taladradora	A						
Vitaminas					NR		
Clavel					RF		
Uvas	A						
Hilo					NR		
Chaqueta				PR			
Limonas	A						
Trucha			NC				
Azafrán	A						
Silbato					RF		
Ajo		BC					
Cazadora	A						
Alfombra					NR		
Romero	A						
Guantes	A						
Manzanas				PR			
Palillos					RF		
Piña	A						
Sierra	A						
Albaricoques		BC					
Aspirinas					RF		
Cartera					NR		
Tornillos	A						
Batidora			NC				
Tenazas				PR			
Laurel	A						
Plumero					RF		
Jabón					NR		
TOTALES		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Omisiones: 16 - A =

Falsos positivos: BC + NC + PR + RF + NR =

A = Lista A
 BC = Lista B compartidas
 NC = Lista B no compartidas
 PR = Prototípicas
 RF = Relación fonética
 NR = No relacionadas

$$\text{Discrim.} = 1 - \frac{\text{Falsos positivos} + \text{Omisiones}}{44} \times 100$$

$$1 - \frac{\quad + \quad}{44} \times 100 = \boxed{\quad}$$

$$\text{Sesgo} = \frac{\text{Falsos positivos} - \text{Omisiones}}{\text{Falsos positivos} + \text{Omisiones}}$$

$$\frac{\quad - \quad}{\quad + \quad} = \boxed{\quad}$$

NOTA. Para el cálculo del sesgo, si Omisiones o Falsos positivos es igual a 0, sustituya el 0 por un 1.

TABLA DE PUNTUACIÓN 1
Estabilidad del aprendizaje y regiones de primacia, media y recencia

LISTA A	RECUERDO INMEDIATO					Corto plazo	Largo plazo
	1	2	3	4	5		
Taladradora							
Limonas							
Cazadora							
Azafrán							
Uvas							
Comino							
Medias							
Pala							
Laurel							
Mandarinas							
Sierra							
Zapatos							
Romero							
Piña							
Tornillos							
Guantes							
TOTALES							
Esem							
ESer							

TABLA DE PUNTUACIÓN 2

Resumen de resultados de Recuerdo libre inmediato (listas A y B)

	1	2	3	4	5	Total	Ensayo B
Correctas							
Intrusiones							
Perseveraciones							
E. semántica							
E. serial							

TABLA DE PUNTUACIÓN 3

Resumen de respuestas correctas y de uso de estrategias semánticas en las pruebas de recuerdo a corto y largo plazo

	RL-CP	RCI-CP	RL-LP	RCI-LP
Correctas				
E. semántica				
E. serial				

TABLA DE PUNTUACIÓN 4

Porcentaje de palabras recordadas en cada región de la lista

	Primacia	Media	Recencia	Total
Correctas				
Fórmula	$\frac{\text{Primacia}}{\text{Total}} \times 100$	$\frac{\text{Media}}{\text{Total}} \times 100$	$\frac{\text{Recencia}}{\text{Total}} \times 100$	
Porcentaje				100%

TABLA DE PUNTUACIÓN 5

Resumen de errores producidos en las pruebas de Recuerdo

TIPO DE ERROR	Lista A Ensayos 1-5	Lista B	Recuerdo a corto plazo		Recuerdo a largo plazo		TOTAL
			Libre	Claves	Libre	Claves	
Intrusiones recuerdo libre							
Intrusiones recuerdo con claves							
Perseveraciones							

TABLA DE PUNTUACIÓN 6

Resultados de la prueba de Reconocimiento

Total aciertos	
Total falsos positivos	
Índice 1: Discriminabilidad	
Índice 2: Sesgo de respuesta	

TABLA DE PUNTUACIÓN 7

Índices comparativos de los resultados obtenidos en diferentes pruebas del TAVEC

Índice 3: RI-B frente a RI-A1	
Índice 4: RL-CP frente a RI-A5	
Índice 5: RCI-CP frente a RCI-LP	
Índice 6: RL-LP frente a RL-CP	
Índice 7: RCI-LP frente a RL-LP	
Índice 8: Recon-Ac frente a RL-LP	
Índice 9: Recon-Ac frente a RCI-LP	

Fórmula para el cálculo de los índices 3 a 9

$$\frac{\text{PD del valor } 2^{\text{o}} - \text{PD del valor } 1^{\text{o}}}{\text{PD del valor } 1^{\text{o}}} \times 100$$

Ejemplo

$$\text{Índice 9} = \frac{(\text{RCI-LP}) - (\text{Recon-AC})}{(\text{Recon-AC})} \times 100$$

TABLA DE PUNTUACIÓN 8

Puntuaciones directas (PD) y puntuaciones típicas (PT) en cada variable del TAVEC

VARIABLES		PD (*)	PT
1	RI-A1		
2	RI-A5		
3	RI-AT		
4	RI-B		
5	Rg-Pr		
6	Rg-Md		
7	Rg-Rc		
8	RL-CP		
9	RCI-CP		
10	RL-LP		
11	RCI-LP		
12	ESem-RI-A		
13	ESem-RI-B		
14	ESem-RL-CP		
15	ESem-RL-LP		
16	ESer-RI-A		
17	ESer-RI-B		
18	ESer-RL-CP		
19	ESer-RL-LP		
20	P		
21	I-RL		
22	I-RCI		
23	Recon-Ac		
24	FP		
25	Discriminabilidad		
26	Sesgo		
27	RI-B frente a RI-A1		
28	RL-CP frente a RI-A5		
29	RCI-CP frente a RCI-LP		
30	RL-LP frente a RL-CP		
31	RCI-LP frente a RL-LP		
32	Recon-AC frente a RL-LP		
33	Recon-AC frente a RCI-LP		

* IMPORTANTE. Las casillas sombreadas se utilizan aquí para completar la columna PD de la tabla 8.

Escala para evaluar los niveles de soledad**Escala para la Evaluación de la Soledad Social y Emocional en adultos SESLA-S**

(Sagrario Yáñez Yaben, 2008)

Responda por favor a las preguntas que le presentamos a continuación, según su grado de acuerdo o desacuerdo con cada una según la siguiente escala:

Totalmente en desacuerdo	Bastante en desacuerdo	Un poco en desacuerdo	Ni desacuerdo ni acuerdo	Un poco de acuerdo	Bastante de acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	2	3	4	5	6	7

1. Me siento sólo cuando estoy con mi familia	1	2	3	4	5	6	7
2. Me siento parte de un grupo de amigos	1	2	3	4	5	6	7
3. Tengo una pareja con quien comparto mis pensamientos y sentimientos más íntimos	1	2	3	4	5	6	7
4. No hay nadie en mi familia con quien pueda contar para que me apoye y estimule, pero me gustaría que lo hubiera	1	2	3	4	5	6	7
5. Mis amigos comprenden mis motivos y mi forma de razonar	1	2	3	4	5	6	7
6. Tengo una pareja que me da todo el apoyo y estímulo que necesito	1	2	3	4	5	6	7
7. No tengo amigos que compartan mis puntos de vista, pero me gustaría tenerlos	1	2	3	4	5	6	7
8. Me siento cercano/a a mi familia	1	2	3	4	5	6	7
9. Puedo contar con mis amigos para que me ayuden	1	2	3	4	5	6	7
10. Desearía tener una relación romántica más satisfactoria	1	2	3	4	5	6	7
11. Me siento parte de mi familia	1	2	3	4	5	6	7
12. Mi familia realmente cuida de mí	1	2	3	4	5	6	7
13. No tengo ningún amigo que me comprenda, pero me gustaría tenerlo	1	2	3	4	5	6	7
14. Tengo una pareja sentimental, y contribuyo a su felicidad	1	2	3	4	5	6	7
15. Tengo una necesidad insatisfecha de una relación romántica íntima	1	2	3	4	5	6	7

Cuestionario para evaluar el estrés percibido

(Fernández-Seara y Mielgo Robles, 2017).

Escala A

INSTRUCCIONES

A continuación va a encontrar una serie de enunciados relacionados con acontecimientos importantes, situaciones de ansiedad, momentos tensos, de nerviosismo, de inquietud, de frustración, etc.

Vd. debe decirnos cuáles han estado o están presentes en su vida. Para ello, marcará con un aspa el SI, siempre que uno de estos acontecimientos se haya producido en su vida; de lo contrario, marcará el NO.

Sólo si ha rodeado el SI, señale en qué medida le ha afectado. Para ello, marcará primero con una X el número que Vd. considere que representa mejor la intensidad con que le ha afectado, sabiendo que 0 significa nada, 1 un poco, 2 mucho y 3 muchísimo.

En segundo lugar, debe indicar además, si todavía le está afectando o si ya le ha dejado de afectar; en el primer caso, marcará la letra A; si le ha dejado de afectar o apenas le afecta marcará la letra P.

Ejemplo: “Castigo inmerecido”	SI	NO	0	1	2	3	A	P
--------------------------------------	----	----	---	---	---	---	---	---

ESPERE, NO DE LA VUELTA A LA HOJA HASTA QUE SE LE INDIQUE

Nº 202

E A E Hoja de respuestas

Apellidos y Nombre _____ Sexo _____ Edad _____

Estudios/Título académico _____

Residencia _____ Profesión _____

MARQUE CON UNA X EL RECUADRO DE LA ESCALA A CONTESTAR:

G A S C

Compruebe que el número de la fila donde anota su respuesta coincide con el del cuadernillo.

Ejemplo: "Castigo inmerecido" SI NO 0 1 2 3 A P

	SI	NO	Intensidad				Tiempo			SI	NO	Intensidad				Tiempo	
1.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	28.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
2.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	29.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
3.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	30.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
4.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	31.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
5.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	32.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
6.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	33.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
7.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	34.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
8.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	35.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
9.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	36.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
10.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	37.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
11.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	38.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
12.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	39.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
13.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	40.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
14.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	41.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
15.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	42.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
16.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	43.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
17.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	44.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
18.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	45.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
19.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	46.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
20.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	47.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
21.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	48.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
22.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	49.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
23.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	50.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
24.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	51.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
25.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	52.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
26.	SI	NO	0	1	2	3	A	P	53.	SI	NO	0	1	2	3	A	P
27.	SI	NO	0	1	2	3	A	P									

<p style="text-align: center;">Número de SI</p> <p>En A = _____</p> <p style="text-align: right;">Total = <input style="width: 50px;" type="text"/></p> <p>En P = _____</p>	<p style="text-align: center;">Puntuaciones en Intensidad</p> <p>A = _____</p> <p style="text-align: right;">Total = <input style="width: 50px;" type="text"/> Centil = <input style="width: 50px;" type="text"/></p> <p>P = _____</p>
--	---

NO ESCRIBA NADA EN ESTE EJEMPLAR
Por favor conteste a todos los enunciados

1. Estar jubilado.
2. Subida constante del coste de la vida.
3. Hacer viajes largos.
4. Tener que ponerse a trabajar por falta de recursos económicos.
5. Las situaciones nuevas.
6. Vivir en la ciudad.
7. Alteraciones del sueño (disminución, aumento, insomnio).
8. Aspecto físico.
9. Su forma de ser, de ver las cosas o de comportarse.
10. El éxito alcanzado en la vida.
11. Fracaso profesional.
12. Vivir solo.
13. Ir a vivir a casa de los hijos u otros familiares.
14. Sentirse engañado por la familia.
15. Escasa atención, mal trato o abandono de la familia hacia Vd.
16. Vivir en una residencia o centro.
17. Falta de libertad en la residencia o centro.
18. Organización y horarios de la institución.
19. Obligatoriedad de participar en actividades socioculturales programadas por la institución.
20. Ser elegido para puestos de responsabilidad.
21. Excesivo tiempo libre y falta de actividad ocupacional.
22. Convivencia con los demás (casa, asilo).
23. Ver que es causa de conflictos familiares.
24. Falta de afecto y cariño.
25. Problemas de pareja.
26. Pérdida de vida sexual.
27. Celebración de fechas señaladas o fiestas sin seres queridos.
28. Muerte del esposo/a, hijos o nietos.
29. Muerte de algún familiar cercano.
30. Muerte de algún/a amigo/a o persona estimada.
31. Cambio o problemas alimenticios.
32. Tener una enfermedad grave.
33. Tener malestar, dolores y achaques frecuentes.
34. Hospitalización prolongada en un centro de salud.
35. Intervención u operación quirúrgica.
36. Someterse a tratamiento, asistencia médica, revisiones periódicas, rehabilitaciones, etc.
37. Falta de información médica a la hora de hacer una exploración y/o emitir los resultados.
38. Pérdida de algún órgano o función física.
39. Excesiva responsabilidad.
40. Pérdida de autoridad.
41. Pérdida de autonomía y libertad en las decisiones.
42. Pérdida de responsabilidades.
43. Pérdida de prestigio.
44. Pérdida de facultades físicas e intelectuales.
45. Imposibilidad o dificultad en llevar a cabo proyectos y metas.
46. Alguna situación económica grave.
47. El futuro de sus hijos, nietos o algún familiar cercano.
48. Saber que un hijo o nieto es drogadicto.
49. Romper o perder objetos con especial valor afectivo.
50. Volverse a enamorar.
51. Cercanía de la muerte.

Anexo II

Tablas Suplementarias: Resultados de las Correlaciones entre Variables

A. Tablas de las correlaciones entre los niveles de soledad y el cortisol salival

Tabla A1

Correlaciones entre la soledad y el cortisol salival para el total de la muestra

Índices de cortisol	Escala de soledad		
	SF	SR	SS
CD	.175*	.030	.102
CN	.105	.085	.065
DCS	-.222*	-.042	-.145
CAR	-.124	-.070	-.054
AUCg	.117	.057	.086

Nota. SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social; LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabla A2*Correlaciones entre la soledad y el cortisol salival en el grupo de mujeres*

Índices de cortisol	Escala de soledad		
	SF	SR	SS
LnCD	.025	-.062	-.101
LnCN	.014	-.123	.012
DCS	-.083	-.032	.036
CAR	-.152	-.149	.045
AUCg	-.073	-.133	-.062

Nota. SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social; LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabla A3*Correlaciones entre la soledad y el cortisol salival en el grupo de hombres*

Índices de cortisol	Escala de soledad		
	SF	SR	SS
LnCD	.383**	.191	.393**
LnCN	.233	.323*	.149
DCS	-.415**	-.136	-.402**
CAR	-.088	.034	-.184
AUCg	.380**	.377**	.303*

Nota. SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social; LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

B. Tablas de las correlaciones entre los niveles de soledad y las puntuaciones en los test cognitivos

Tabla B1

Correlaciones entre los niveles de soledad y las puntuaciones en los test cognitivos para el total de la muestra

Test cognitivos	Escala de soledad		
	SF	SR	SS
FV-a	-.187*	-.038	-.314**
FCR-c	-.167*	-.156	-.222**
FCR-t	.183*	.154	.294**
TMT-A	.052	.085	.220**
TMT-B	.093	-.022	.321**
RCP	-.073	.096	-.154
RCP-CI	-.155	-.007	-.257**
RLP	-.137	-.015	-.267**
RLP-CI	-.085	.012	-.218**

Nota. SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabla B2

Correlaciones entre los niveles de soledad y las puntuaciones en los test cognitivos en el grupo de mujeres

Test cognitivos	Escala de soledad		
	SF	SR	SS
FV-a	-.126	.069	-.255*
FCR-c	-.212	-.129	-.280*
FCR-t	.207	-.056	.277*
TMT-A	.017	-.070	.201
TMT-B	.091	-.106	.261*
RCP	-.120	.105	-.131
RCP-CI	-.164	.018	-.264*
RLP	-.160	-.039	-.264*
RLP-CI	-.048	-.015	-.221

Nota. SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social. FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabla B3

Correlaciones entre los niveles de soledad y las puntuaciones en los test cognitivos en el grupo de hombres

Test cognitivos	Escala de soledad		
	SF	SR	SS
FV-a	-.285*	-.207	-.426**
FCR-c	-.066	-.134	-.075
FCR-t	.129	.298*	.320*
TMT-A	.107	.249*	.262*
TMT-B	.078	-.001	.455**
RCP	-.053	-.066	-.242
RCP-CI	-.179	-.172	-.297*
RLP	-.146	-.145	-.332**
RLP-CI	-.170	-.114	-.274*

Nota. SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social; FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

C. Tablas de las correlaciones entre los niveles de soledad y el estrés percibido

Tabla C1

Correlaciones entre los niveles de soledad y las puntuaciones en estrés percibido para el total de la muestra

Estrés percibido	Escala de soledad		
	SF	SR	SS
EP-a	.204	.291**	.135
EP-p	-.026	.142	.118
EP-t	.094	.268**	.163

Nota. SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social; EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabla C2

Correlaciones entre los niveles de soledad y las puntuaciones en estrés percibido en el grupo de mujeres

Estrés percibido	Escala de soledad		
	SF	SR	SS
EP-a	.163	.184	.123
EP-p	-.046	.068	.154
EP-t	.068	.160	.183

Nota. SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social. EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabla C3

Correlaciones entre los niveles de soledad y las puntuaciones en estrés percibido en el grupo de hombres

Estrés percibido	Escala de soledad		
	SF	SR	SS
EP-a	.180	.376**	.050
EP-p	-.034	.198	.040
EP-t	.049	.330*	.056

Nota. SF = soledad familiar; SR = soledad romántica; SS = soledad social.
 EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

*D. Tablas de las correlaciones entre el cortisol salival y las puntuaciones en los test cognitivos***Tabla D1**

Correlaciones entre los índices de cortisol salival y las puntuaciones en los test cognitivos para el total de la muestra

Test cognitivos	Índices de cortisol salival				
	LnCD	LnCN	DCS	CAR	AUCg
FV-a	-.019	-.026	-.012	-.072	-.135
FCR-c	-.076	-.127	-.088	.038	.089
FCR-t	.099	.157	-.040	-.110	-.016
TMT-A	.005	.122	.040	-.108	-.051
TMT-B	-.007	.055	.039	-.108	-.114
RCP	-.032	.055	.052	.015	.004
RCP-CI	-.027	.024	.038	-.006	-.063
RLP	.015	.067	.017	-.004	.018
RLP-CI	-.003	.046	.024	-.021	-.051

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día; FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabla D2

Correlaciones entre los índices de cortisol salival y las puntuaciones en los test cognitivos en el grupo de mujeres

Test cognitivos	Índices de cortisol salival				
	LnCD	LnCN	DCS	CAR	AUCg
FV-a	.099	-.143	-.173	-.143	-.098
FCR-c	-.008	-.164	.003	.114	.075
FCR-t	.056	.282**	.043	-.027	.048
TMT-A	.009	.171	.048	-.064	.031
TMT-B	-.070	.117	.104	-.065	-.097
RCP	.032	.023	-.042	-.185	-.063
RCP-CI	.031	.026	-.049	-.209	-.131
RLP	.149	.033	-.131	-.221*	-.022
RLP-CI	.069	-.026	-.071	-.244*	-.157

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día; FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabla D3

Correlaciones entre los índices de cortisol salival y las puntuaciones en los test cognitivos en el grupo de hombres

Test cognitivos	Índices de cortisol salival				
	LnCD	LnCN	DCS	CAR	AUCg
FV-a	-.154	.158	.167	.043	-.139
FCR-c	.196	-.069	-.209	-.115	.062
FCR-t	.197	-.022	-.206	-.178	.031
TMT-A	.033	.042	-.024	-.160	-.088
TMT-B	.113	-.058	-.102	-.154	-.056
RCP	-.067	.108	.103	.287*	.185
RCP-CI	-.063	.030	.092	.278*	.098
RLP	-.097	.124	.129	.294*	.161
RLP-CI	-.049	.150	.077	.278*	.153

Nota. LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día; FV-a = Fluidez verbal-animales; FCR-c = calidad de ejecución de la figura de Rey; FCR-t = tiempo de ejecución de la figura de Rey; TMT-A = Trail Making Test A; TMT-B = Trail Making Test B; RCP = recuerdo a corto plazo; RCP-CI = recuerdo a corto plazo con claves semánticas; RLP = recuerdo a largo plazo; RLP-CI = recuerdo a largo plazo con claves semánticas. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

E. Tablas de las correlaciones entre el estrés percibido y el cortisol salival

Tabla E1*Correlaciones entre el estrés percibido y el cortisol salival para el total de la muestra*

Índices de cortisol	Estrés percibido		
	EP-a	EP-p	EP-t
LnCD	.082	.026	.063
LnCN	.108	.142	.163
DCS	-.094	-.031	-.074
CAR	-.155	-.046	-.117
AUCg	.015	.075	.064

Nota. EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total; LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabla E2*Correlaciones entre el estrés percibido y el cortisol salival en el grupo de mujeres*

Índices de cortisol	Estrés percibido		
	EP-a	EP-p	EP-t
LnCD	.114	-.018	.055
LnCN	.016	.054	.047
DCS	-.144	.035	-.061
CAR	-.260	.065	-.108
AUCg	-.109	.169	.051

Nota. EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total; LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabla E3*Correlaciones entre el estrés percibido y el cortisol salival en el grupo de hombres*

Índices de cortisol	Estrés percibido		
	EP-a	EP-p	EP-t
LnCD	.049	.057	.067
LnCN	.270	.221	.300*
DCS	-.067	-.081	-.096
CAR	.024	-.134	-.101
AUCg	.320*	.019	.155

Nota. EP-a = estrés percibido actual; EP-p = estrés percibido del pasado; EP-t = estrés percibido total; LnCD = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol al despertar; LnCN = logaritmo neperiano de los niveles de cortisol en la noche; DCS = pendiente diurna de cortisol; CAR = respuesta del cortisol al despertar; AUCg = cortisol total liberado a lo largo del día. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$