

# **Estrés y cambios cognitivos asociados al envejecimiento. PROYECTO MNEME**

Hidalgo, V., Villada, C., Pulopulos, M. M., Almela, M. y Salvador, A.

Laboratorio de Neurociencia Social Cognitiva.  
 Universitat de València, 46010, Valencia, España

## **resumen/abstract:**

El acelerado proceso de envejecimiento de la población en numerosos países tiene importantes consecuencias tanto a nivel personal y familiar como social y económico. Por ello, es necesario profundizar en el estudio de esta última etapa del ciclo vital. La investigación ha demostrado que hay diferentes formas de envejecer, y muchos son los factores (genéticos, biológicos, sociales y relacionados con el estilo de vida) que principalmente promueven un envejecimiento saludable o, por otro lado, patológico. El objetivo principal del Proyecto Mneme es estudiar el estrés como factor determinante en las diferencias individuales asociadas al envejecimiento. Para ello, en los últimos años hemos investigado los efectos que tiene la respuesta de estrés a nivel psicológico, conductual y fisiológico sobre la memoria de las personas mayores. Los resultados obtenidos hasta la fecha confirman que el sexo y otras características de la persona, el tipo y la fase de memoria evaluada y el biomarcador de estrés empleado son factores críticos para poder comprender la relación entre el estrés y los cambios cognitivos asociados al envejecimiento.

*Many countries all around the world are experiencing an accelerated aging of their population. This has important personal, social and economical implications that make it necessary to investigate the aging process in order to improve the quality of life of the elderly. There is evidence of the existence of different types of aging, that are associated with genetic and biological factors, but also with factors related to social environment and lifestyle that together can promote the development of a healthy or, conversely, pathological aging. The Mneme PROJECT has the main aim of studying stress as a major determinant of individual differences associated with aging. In the last years, we have studied the effects of stress, at a psychological, behavioural and physiological level, on cognitive function of elderly people. We have found that sex and other personal features are critical to understand the relationship between stress and cognitive changes across time. Additionally, the impact of stress on memory processes depends on the type of memory assessed and the phase of the memory process that is being tested (acquisition, consolidation or retrieval).*

## **palabras clave/keywords:**

Estrés psicosocial, memoria, envejecimiento patológico, envejecimiento saludable.

*Psychosocial stress, memory, pathological aging, healthy aging.*

### *Agradecimientos*

Además de los autores de esta revisión, otros investigadores y colaboradores han participado en las distintas fases experimentales, sin cuya ayuda difícilmente hubieran podido ser realizadas: Leander van der Meij, Ferran Suay, María Salvador, Sara Puig y Marta García. El proyecto Mneme ha sido financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia (SEJ2004-07191/PSIC, SEJ2007-62019, PSI2010-21343, FPI/BES-2008-004224, AP2009-4713 y AP2010-1830) y la Generalitat Valenciana (ACOMP/2011/166, ACOMP/2012/240, PROMETEO2011-048).

## Introducción

Uno de los cambios demográficos más importantes que se ha producido en los países desarrollados, sin precedentes en la historia de la humanidad, es el llamado “envejecimiento poblacional”. Este concepto supone un cambio importante en la estructura demográfica de los países, que conlleva un incremento del número de personas de mayor edad y un mantenimiento o disminución de la población infantil. Una de las causas principales de este cambio poblacional es el aumento de la esperanza de vida, asociada sobre todo a la mejora en los servicios sanitarios, higiene y alimentación. Particularmente en España, este cambio demográfico ha sido muy pronunciado, y las perspectivas de futuro parecen indicar que seguirá por el mismo camino. Así, según los datos del EUROSTAT, la población mayor de 65 años en España pasará de cerca del 17% en la actualidad, al 35% aproximadamente en 2050 (European Commission, 2011).

Ahora bien, un aspecto interesante a tener en cuenta es que el hecho de que se vivan más años, no significa que todos esos años se vivan en buenas condiciones de salud y con calidad de vida. Así, un concepto importante es el de “Esperanza de vida Saludable”, definido como el número de años que una persona puede vivir sin discapacidad. Este concepto está cobrando una especial relevancia en la actualidad, debido, sobre todo, a los importantes costes sociales y económicos que suponen las enfermedades en la población de mayor edad (Robine, Saito y Jagger, 2009). Es importante tener en cuenta que, aunque la esperanza de vida en España es de 82 años, la esperanza de vida saludable a partir de los 65 años es de 8,6 para hombres y 7,2 años para las

mujeres (Instituto Nacional de Estadística, 2012).

En este contexto, cabe destacar que las enfermedades asociadas al envejecimiento están recibiendo una importante atención especialmente, las enfermedades neurodegenerativas.

Existen diferentes tipos de enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento (Enfermedad de Alzheimer, Demencia Frontotemporal, Demencia por cuerpos de Lewy, etc.), que mantienen ciertas características clínicas en común. Una de estas es un deterioro cognitivo progresivo y, asociado a este deterioro, la pérdida de independencia y capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (Alberca y López, 2006). Esta pérdida de independencia supone un gran cambio en el estilo de vida tanto de la persona enferma como de sus familiares.

Los estudios de prevalencia indican que el porcentaje de personas diagnosticadas de algún tipo de demencia es del 4,3% a nivel mundial. En el caso de España, se trataría de un 5,2% para mayores de 65 años, y al hablar de población mayor de 85 años, el porcentaje alcanzaría el 22% en hombres y el 30% en mujeres (Antón-Jiménez, 2010). Además, las previsiones de futuro no son muy alentadoras e indican que se producirá un incremento importante del número de personas con demencias en todo el mundo. El hecho de que aproximadamente un tercio de la población española tendrá más de 65 años en 2050, hace prever que cerca de un millón de personas podrían ser diagnosticadas de algún tipo de demencia (Ferri, Prince, Brayne, Brodaty, Fratiglioni, Ganguli et al., 2005).

Sin embargo, no todo lo que rodea el proceso de envejecimiento es negativo, y gran parte de la población consigue llegar a edades avanzadas sin problemas importantes de salud, lo que se ha denominado “Envejecimiento Saludable”. Es importante tener en cuenta que, el proceso de envejecimiento en sí implica ciertos cambios neurobiológicos importantes, que suponen una disminución del número de neuronas y de conexiones sinápticas en ciertas estructuras cerebrales (Duque-Parra, 2003). Sin embargo, estos cambios neurológicos no siempre presentan una relación directa con los cambios psicológicos o cognitivos. En este sentido, se ha observado que, en situaciones de envejecimiento saludable, se produce una leve disminución en el rendimiento de tareas de memoria episódica y función ejecutiva (Buckner, 2004; Nyberg, Löydén, Riklund, Linderberger y Bäckman, 2012), pero también un aumento en la regulación emocional (Scheibe y Carstensen, 2010). Por lo tanto, los cambios que se producen con el envejecimiento no suponen siempre pérdida de capacidades y cuando se producen cambios negativos, pueden mantenerse estables en el tiempo y no afectar al desarrollo de actividades de la vida diaria.

Diferentes factores parecen intervenir como protectores y facilitadores en el desarrollo de un envejecimiento saludable. Entre los más estudiados se encuentran: (i) el nivel educativo, asociado a un incremento en la capacidad de neurogénesis y mejora en la eficiencia y flexibilidad de las redes neuronales (Bendlin, Carlsson, Gleason, Johnson, Sodhi, Gallagher et al., 2010), (ii) el mantenimiento de una estimulación cognitiva continua, considerada como promotora de neuroplasticidad (Gates y Valenzuela, 2010), (iii) el desarrollo de actividad

física moderada y mantenida en el tiempo, asociada a una reducción de la inflamación y de la pérdida de tejido cerebral (Jedrzejewski, Lee y Trojanowski, 2007), (iv) el mantenimiento de buenas redes sociales y una alta estimulación social, que se ha visto asociada a un aumento de las conexiones sinápticas y de las espinas dendríticas (Fratiglioni, Paillard-Borg y Winblad, 2004), y, por último, (v) el mantenimiento de una buena alimentación, que reduciría las posibilidades de desarrollar problemas asociados a los altos niveles de colesterol, triglicéridos, glucosa y obesidad abdominal, y además, un alto contenido de antioxidantes en la dieta funcionaría como protector ante los efectos del estrés oxidativo (Fratiglioni, Mangialasche y Qiu, 2010).

La influencia de estos factores estaría relacionada con la variabilidad que se observa en el desarrollo de un envejecimiento satisfactorio. Así, mientras unas personas presentan patrones de prolongada estabilidad y muestran un escaso declive, existen otras que experimentan un pronunciado deterioro de algunas de sus capacidades (sin llegar a considerarse patológico). Estas diferencias son consecuencia de la inevitable interacción entre los diferentes factores biológicos, psicológicos y sociales (Fernández-Ballesteros, Caprara, Iñiguez y García, 2005; Fernández-Ballesteros, 2011).

La existencia de diferentes patrones de envejecimiento remarca la importancia de las investigaciones centradas en los factores que pueden estar interviniendo en el desarrollo de un envejecimiento saludable o patológico. Así, en los últimos 20 años se ha producido un incremento importante en el número de estudios centrados en los factores protectores o, por otro lado, propicia-

dores del deterioro cognitivo en personas mayores. En la actualidad, uno de los que está recibiendo una especial atención es el estrés. Uno de los aspectos más importantes del estrés es que por sí solo produce daño neurobiológico, habiéndose propuesto como una de las causas del deterioro cognitivo observado en el envejecimiento (McEwen, 2008).

Diferentes estudios transversales y longitudinales han destacado el importante papel que juega el estrés en el desarrollo de un envejecimiento patológico y, sobre todo, su asociación con el deterioro cognitivo (Lupien, McEwen, Gunnar y Heim, 2009). Sin embargo, son muchas las cuestiones que quedan por resolver y la necesidad de nuevas investigaciones se hace cada vez más patente. En este sentido, el objetivo de este trabajo es presentar un breve análisis de la relación entre el estrés y la memoria de las personas mayores, con la exposición de algunos importantes hallazgos logrados en la investigación a nivel mundial, y con la descripción de algunos aspectos metodológicos y resultados obtenidos en el Proyecto Mneme, que estamos desarrollando en nuestro grupo de investigación.

## 2. El concepto psicobiológico del estrés

Todas las personas estamos sometidas a diferentes situaciones de estrés a lo largo de nuestra vida. Ante cualquier situación que suponga una amenaza a nuestro equilibrio u *homeostasis*, se activan toda una serie de mecanismos cuyo objetivo es recuperar dicho equilibrio. Dado que el ambiente y sus demandas son cambiantes, se dice que estamos sometidos a un proceso de *alostasis* (Serrano, Moya-Albiol y Salvador, 2008), entendiendo por tal, la capacidad del orga-

nismo por mantener la homeostasis a través de los cambios (McEwen y Wingfield, 2003; 2010). Sin embargo, este esfuerzo por mantener el equilibrio tiene un coste, que se ha denominado *carga alostática*. Nuestro cerebro, que es el principal responsable a la hora de activar y coordinar los mecanismos de defensa ante el estrés, es también uno de los principales afectados por el coste acumulado provocado por las situaciones estresantes a las que enfrentamos a lo largo de nuestro ciclo vital.

El concepto de estrés fue acuñado con un significado fundamentalmente negativo. Hans Selye es el fisiólogo canadiense que introdujo este término para referirse a “la respuesta corporal no específica ante cualquier demanda que se le haga al organismo (estresores), cuando la demanda externa excede los recursos disponibles”, enlazándolo directamente con el “Síndrome General de Adaptación”, que había definido años antes (Selye, 1936). Desde entonces, el concepto de estrés ha ido “degenerando” hacia una concepción cada vez más relacionada con patologías y/o enfermedades. Sin embargo, el estrés como respuesta es un proceso natural y necesario para la supervivencia, y se da cuando nuestro organismo se ve sometido a demandas (físicas y/o psicológicas) que amenazan nuestro equilibrio. En este sentido, no sólo permite sobrevivir, sino también promueve la mejor adaptación a las necesidades establecidas por el ambiente (Salvador, 2005). Por otro lado, es muy importante tener presente que, en las sociedades desarrolladas en las que se produce un importante cambio poblacional, las principales fuentes de estrés son de naturaleza social (Salvador, 2012).

Un aspecto básico para entender y explicar la respuesta de estrés, es la existencia de

amplias diferencias individuales. La investigación, y también la experiencia cotidiana, muestran que diferentes personas ante una misma situación de estrés la perciben y la afrontan de muy distinta manera. Estas diferencias individuales a la hora de afrontar un estresor dependen de numerosos factores, que pueden estar asociados a la persona (p.e. edad, sexo, experiencia previa, etc.), al estresor (p.e. naturaleza o tipo), al entorno (p.e. físico, social) y a su interacción (Salvador, 2005). Por ejemplo, la percepción que uno mismo tenga de sus capacidades y su confianza en resolver una situación, serán determinantes en las estrategias de afrontamiento adoptadas y, por tanto, en la respuesta final, tanto a nivel psicológico como fisiológico (Eriksen, Murison, Pensgaard y Ursin, 2005). Esto es principalmente relevante ante estresores de tipo psicosocial (Salvador y Costa, 2009). Podemos destacar cuatro áreas distintas donde los efectos del estrés se manifiestan: (i) la comportamental (p.e. estrategias de afrontamiento, conductas de lucha o huida), (ii) la experiencia subjetiva (p.e. aumento de la ansiedad y de estados de ánimo negativos), (iii) la función cognitiva (p.e. efectos sobre la memoria, la atención y la percepción de la situación) y (iv) la fisiológica (respuesta fisiológica de estrés) (Levine y Ursin, 1991; Serrano et al., 2008; Steptoe y Diez Roux, 2008). Es importante atender a todas ellas para obtener una comprensión de global de la respuesta de estrés.

A nivel fisiológico, el primer sistema en activarse ante la detección de una amenaza es el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Esta activación conduce a un predominio del Sistema Nervioso Simpático (SNS) sobre el parasimpático, tras la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenali-

na). Posteriormente, se produce la activación del eje Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal (HHA), que conduce a la liberación de glucocorticoides (en humanos, fundamentalmente el cortisol) desde la corteza adrenal. Es la combinación entre la liberación de cortisol al torrente sanguíneo y la activación del SNS lo que permite disponer de los recursos energéticos necesarios para hacer frente a la situación. La disponibilidad de energía es favorecida por el aumento de glucosa en sangre (a través del metabolismo de hidratos de carbono y grasas) y su distribución mediante el sistema circulatorio (frecuencia cardíaca y presión arterial), en detrimento de otros procesos que no son necesarios en el momento, como son la digestión, la actividad del sistema inmune o la actividad sexual. Una vez que la amenaza ha cesado, es necesario que toda esta activación sea controlada y nuestro organismo recupere la actividad que tenía antes de enfrentarse a la situación estresante. Para ello, cuenta con un sistema de feedback negativo, que hace que los niveles de catecolaminas y de cortisol vuelvan a niveles basales (o anteriores a la situación estresante). Entre las estructuras cerebrales que más intervienen en el control de la respuesta fisiológica de estrés, destacan el núcleo paraventricular del hipotálamo, el hipocampo, el córtex prefrontal y la amígdala

### 3. Efectos del estrés sobre diferentes aspectos cognitivos

Como hemos visto, el hipocampo y la corteza prefrontal tienen un papel fundamental en la activación y el control de la respuesta de estrés y, por lo tanto, no es de extrañar que la mayor densidad de receptores de cortisol se encuentra en estas estructuras cerebrales (Patel, Lopez, Lyons, Burke,

Wallace y Schatzberg, 2000; Herman, Ostrander, Mueller y Figueiredo, 2005). Por otro lado, estas estructuras son fundamentales para el aprendizaje y la memoria, tanto la memoria declarativa como la memoria de trabajo (Scoville y Millner, 1957; Galloway, Woo y Lu, 2008). A partir de aquí, surge la cuestión de qué efectos tiene el estrés y, con ello, altos niveles de cortisol, sobre estas estructuras y sobre su función (i.e. memoria y aprendizaje).

El estrés se ha relacionado con el proceso de envejecimiento y, sobre todo, con los cambios cognitivos que se producen en esta última etapa del ciclo vital. Así, por ejemplo, la “Hipótesis de la Cascada de Glucocorticoides” (Sapolsky, Krey y McEwen, 1986), redefinida más tarde como “Hipótesis de la Neurotoxicidad” (Gilbertson Shenton, Ciszewski, Kasai, Lasko, Orr et al., 2002), explica el deterioro cognitivo asociado a la edad, por una regulación a la baja de los receptores de cortisol provocada por el exceso en la secreción de cortisol a lo largo de la vida. Esta regulación a la baja provocaría un desajuste en la actividad del eje HHA, que conduciría finalmente a una hipersecreción de cortisol. Ésta provocaría toxicidad neuronal sobre todo a nivel del hipocampo (y con ello, el deterioro de la memoria). Del mismo modo, la “Hipótesis de la Carga Alostática” propone que la superación de situaciones estresantes a lo largo de la vida tiene un coste, y la recuperación nunca es a niveles similares a antes de la situación estresante, sino que pagamos un precio, que a lo largo del tiempo conduciría también a la hipersecreción de cortisol y, a los efectos tóxicos que niveles elevados de cortisol provocan sobre las estructuras cerebrales (McEwen, 2002). Por lo tanto, según ambas teorías, habría una relación directa entre la exposición a situa-

ciones estresantes a lo largo de la vida y el deterioro cognitivo en el envejecimiento.

De hecho, la investigación en humanos ha mostrado que, con el envejecimiento, se producen cambios en la actividad del eje HHA, que se han relacionado con problemas de memoria. De nuevo aquí nos encontramos con una amplia diversidad individual, ya que se ha observado que algunas personas presentan incrementos en sus niveles de cortisol basal a través de los años, mientras otras muestran reducciones, y esto tiene unos efectos muy interesantes sobre su función cognitiva (Lupien, Lecours, Schwartz y Sharma, 1996). Así, en una serie de estudios de Lupien et al. (1994; 1996; 1998), las personas que mostraron aumento de los niveles de cortisol basal en el tiempo, junto con altos niveles de cortisol al final del estudio, también tuvieron un peor rendimiento de memoria y un 14% menos de volumen del hipocampo (Lupien et al, 1994; 1998). Además, estudios transversales han mostrado un peor rendimiento en memoria en personas mayores con mayores niveles de cortisol basal (MacLulich, Deary, Starr, Ferguson, Wardlaw y Seckl, 2005; Comijs, Gerritsen, Penninx, Bremmer, Deeg y Geerlings, 2010).

Además de estos hallazgos, se ha propuesto que las hormonas sexuales pueden moderar los efectos del cortisol sobre la memoria (McEwen, 2002; Andreano, Arjomandi y Cahill, 2008). Hemos de tener en cuenta que, en las mujeres, el incremento de edad viene asociado con importantes cambios en sus hormonas sexuales. Así, después de la menopausia, se produce un descenso dramático en la secreción de estrógenos, a los que se les atribuye un papel neuroprotector. Aunque los estudios al respecto son insuficientes, hay datos que sugieren que los

efectos del estrés sobre la memoria, son más evidentes en mujeres postmenopáusicas en comparación a hombres de edad similar (Seeman, McEwen, Singer, Albert y Rowe 1997; Wolf, Dziobek, McHugh, Sweat, de Leon, Javier et al., 2005). Además, se ha encontrado que las mujeres postmenopáusicas que habían estado tomando estrógenos presentaban menores reducciones de volumen del hipocampo que las que no los habían tomado, así como una mayor activación de la corteza prefrontal (Erickson, Colcombe, Raz, Korol, Scalf, Webb et al., 2005). Sin embargo, pese a la evidencia relativamente clara de un vínculo entre estrógenos y función cognitiva, en los ensayos clínicos no se ha demostrado de forma consistente este efecto protector (para una revisión ver Sherwin y Henry, 2008).

A modo de resumen, podemos considerar el estrés como uno de los factores a tener en cuenta para explicar las diferencias entre un envejecimiento normal o saludable y el patológico. Por tanto, con el objetivo de estudiar la relación entre la respuesta de estrés y los cambios cognitivos asociados al envejecimiento, en el laboratorio de Neurociencia Social Cognitiva hemos planteado un proyecto, que se inició en el año 2004, centrado, hasta ahora, en personas con envejecimiento normal o saludable. Sus resultados contribuirán a explicar por qué existen grandes diferencias individuales en el deterioro cognitivo durante el envejecimiento. El proyecto incluye, hasta la fecha, cuatro fases experimentales que describimos a continuación.

#### 4. Proyecto MNEME

En este apartado explicaremos brevemente los objetivos, aspectos metodológicos y

principales resultados obtenidos a lo largo de las distintas fases del proyecto.

##### 4.1 Primer estudio

En este estudio nos propusimos: (i) estudiar la respuesta ante una situación de estrés a distintos niveles (psicológico y fisiológico), para, después, (ii) investigar si esta respuesta tenía efectos sobre el rendimiento cognitivo, operativizado éste, como memoria declarativa y no declarativa. Además, estudiamos la existencia de diferencias debidas a la edad y al sexo en relación a ambos objetivos. Para ello, a partir de una muestra de 272 personas que se presentaron voluntarias para participar en el estudio, procedentes del contexto de la Universitat de València, tras aplicar una serie de criterios de exclusión muy restrictivos se llegó a una muestra final de 84 participantes. Treinta y dos personas eran adultos mayores de entre 54 y 72 años (16 hombres y 16 mujeres) y cincuenta y dos eran adultos jóvenes entre 18 y 35 años (18 hombres y 34 mujeres). Dada la importancia de las hormonas sexuales, las mujeres mayores eran todas postmenopáusicas y sin terapia hormonal sustitutiva y en el caso de las mujeres jóvenes, 17 participaron durante la fase folicular temprana de su ciclo menstrual y 17 mujeres tomaban anticonceptivos orales. Cada persona participó en dos sesiones, experimental y control, siendo asignados a cada una de forma aleatoria y contrabalanceada. La sesión experimental consistió en una situación estresante de tipo psicosocial (TSST: Trier Social Stress Test; Kirschbaum, Pirke y Hellhammer, 1993) consistente en una tarea de hablar en público y una prueba aritmética. Estas tareas, solas o combinadas, son ampliamente utilizadas como estresores estandarizados de laboratorio (Moya-Albiol y Salvador,

2001). La sesión control fue similar a la experimental, salvo que las tareas fueron sustituidas por otras de lectura y contar, eliminando así las principales características que hacen del TSST una situación estresante, la evaluación social y la incontrolabilidad (Dickerson y Kemeny, 2004).

El rendimiento cognitivo se evaluó en ambas sesiones tras la realización de las tareas, mediante una prueba de memoria no declarativa (*priming* o “facilitación”) y otra de memoria declarativa (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT). Además, a lo largo de cada sesión, se midieron indicadores fisiológicos de la respuesta de estrés (cortisol: indicador de actividad del eje HHA y alfa-amilasa: indicador de la actividad del SNS) así como psicológicos (ansiedad, estado de ánimo positivo y negativo, autoeficacia percibida, atribución de resultados y estrategias de afrontamiento, entre otros).

En cuanto al primer objetivo, se encontró una respuesta significativa de estrés, tanto en personas mayores como en los jóvenes, en los indicadores fisiológicos (aumento de cortisol y alfa-amilasa) y psicológicos (mayor ansiedad y peor estado de ánimo) (Almela, Hidalgo, Villada, van der Meij, Espín, Gómez-Amor et al., 2011b). Además, se confirmó el papel modulador del sexo/género en la respuesta endocrina al estresor, ya que los hombres respondieron con mayor secreción de cortisol al estresor que las mujeres, en ambos grupos de edad (Almela et al., 2011b). Los intentos por explicar estas diferencias han centrado su atención en el dimorfismo sexual existente tanto en estructuras cerebrales como en su funcionamiento. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en la respuesta de alfa-amilasa en función del sexo/género.

En cuanto al papel de la edad en la respuesta de estrés, encontramos que los mayores presentaron una respuesta de cortisol similar a los jóvenes, aunque tardaron más tiempo en recuperar los niveles basales. Estos resultados son consistentes con una pérdida de sensibilidad del feedback negativo del eje HHA asociado al envejecimiento, que provocaría una respuesta de cortisol más prolongada ante situaciones estresantes en personas mayores (Seeman y Robbins, 1994). En la respuesta de alfa-amilasa, si bien es cierto que ambos grupos de edad aumentaron de forma similar sus niveles en respuesta del estresor, los mayores tenían mayores niveles basales de esta enzima. Estos resultados están en línea con la hipótesis de que la edad incrementa la actividad simpato neuronal basal, mientras que disminuye o no se producen cambios en la actividad simpatoadrenomedular (Seals y Dineno, 2004).

Respecto al segundo objetivo, el efecto de la respuesta de estrés sobre el rendimiento en memoria encontramos que, sólo en las mujeres mayores, una mayor secreción de cortisol en respuesta al estresor estuvo relacionada con una mayor interferencia retroactiva, es decir, aquellas mujeres en las que el cortisol aumentó más, presentaron más problemas a la hora de discriminar entre la información relevante y la información irrelevante en la prueba de memoria. Este efecto no se encontró en los jóvenes. Previamente se había descrito en relación a la memoria de trabajo que la interferencia retroactiva aumenta con el envejecimiento (Hedden y Park, 2001). Por lo tanto, según los resultados de nuestro estudio, este efecto se vería agudizado en situaciones de estrés, especialmente en las mujeres (Almela, Hidalgo, Villada, Espín, Gómez-Amor y Salvador, 2011a).

Por otro lado, sólo en los jóvenes, encontramos que a mayor respuesta de alfa-amilasa mejor rendimiento en memoria no declarativa de tipo priming (Hidalgo, Villada, Almela, Espín, Gómez-Amor y Salvador, 2012). Este efecto, que supone una facilitación de la actividad simpática sobre una prueba cognitiva de tipo priming, apoyaría la hipótesis de que el estrés agudo induce un cambio entre los sistemas de memoria. De esta manera, aquellas estrategias de aprendizaje que requieren de menos nivel de consciencia en el procesamiento y, por tanto, son menos exigentes y más rápidas, se ven favorecidas por el estrés agudo sobre aquellas estrategias de aprendizaje que requieren de un nivel mayor de consciencia y procesos más complejos (Schwabe, Oitzl, Philippson, Richter, Bohringer, Wippich et al., 2007).

Por tanto, los resultados obtenidos apuntan hacia efectos claramente diferenciados del estrés sobre la memoria dependiendo de la edad y el sexo. Además, sugieren que el tipo de memoria podría ser un factor fundamental a considerar, ya que el estrés podría tener un efecto facilitador para algunos, pero perjudicial para otros. Estos efectos diferenciados estarían relacionados con el impacto que la activación del SNS y del eje HHA tendría sobre el procesamiento cerebral.

#### 4.2 Segundo estudio

A partir de los resultados previos, nos propusimos profundizar en los efectos del estrés sobre la memoria utilizando un abanico más amplio de pruebas de memoria en la población mayor. Además, quisimos también ampliar el estudio de la actividad del eje HHA, y para ello, junto con la respuesta de estrés de tipo agudo, empleamos un in-

dicador de la actividad basal de dicho eje, como es el incremento de cortisol que se produce nada más despertar despertar (i.e. respuesta matutina de cortisol, más información en Clow, Hucklebridge, Stalder, Evans y Thorn, 2010). Por lo tanto, los objetivos planteados fueron: (i) estudiar, atendiendo al sexo/género, cómo afectaba la respuesta de estrés a otro tipo de tareas más específicas de la memoria de trabajo y de la memoria declarativa y (ii) estudiar la relación entre los niveles de cortisol y el rendimiento cognitivo pero, considerando también los niveles basales de cortisol medidos como la respuesta matutina de cortisol (Cortisol Awakening Response, CAR).

Para abordar estos objetivos, el estudio se realizó sólo en personas mayores, y la muestra fue de 90 participantes, 45 hombres y 45 mujeres postmenopáusicas, con características similares al grupo de mayores del primer estudio. En esta ocasión, los participantes también asistieron dos veces al laboratorio, una primera vez (sesión 1) por la mañana donde realizamos una evaluación neuropsicológica y una segunda vez (sesión 2) por la tarde, donde realizaron la misma tarea estresante propuesta en el primer estudio, el TSST. Para la obtención de los niveles basales de cortisol, se les pidió que durante dos días consecutivos completaran cuatro muestras de saliva inmediatamente al despertar, y 30, 45 y 60 minutos tras despertar, con el fin de obtener la respuesta de cortisol matutina.

Los principales resultados de este segundo estudio mostraron que, la magnitud de la respuesta de cortisol al estrés está relacionada con el rendimiento en los distintos tipos de memoria cuando éstos son evaluados en situaciones no estresantes, confirmando un hallazgo del estudio anterior en

que también había aparecido una relación entre la respuesta de cortisol y el rendimiento en la tarea control. Los resultados indican que dicha relación es en forma de U invertida, de manera que, una respuesta de cortisol moderada al estrés estaría relacionada con un rendimiento bajo tanto de la memoria de trabajo como de la declarativa, mientras que una respuesta muy baja, o muy alta, está relacionada con un mejor rendimiento. En este caso, el sexo/género no parece tener un efecto modulador de tal relación (Almela, Hidalgo, van der Meij, Villada y Salvador, *En Revisión*). Por otro lado, también encontramos que la respuesta matutina de cortisol estaba relacionada con el rendimiento de la memoria. Así, una mayor CAR correlacionó significativamente con un peor rendimiento de la memoria declarativa en hombres y mujeres, y con un mejor rendimiento de la memoria de trabajo pero sólo en hombres (Almela, van der Meij, Hidalgo, Villada y Salvador, 2012).

Estos resultados apoyan de nuevo la existencia de diferencias de sexo en la relación entre la actividad del eje HHA y la memoria. Por otro lado, sugieren que esta relación es bastante compleja, ya que la actividad del eje HHA parece estar relacionada con un mejor o peor rendimiento de la memoria dependiendo del tipo de tarea evaluada y, por lo tanto, de la estructura cerebral implicada, en este caso, memoria declarativa (dependiente fundamentalmente de hipocampo) y memoria de trabajo (dependiente fundamentalmente de corteza prefrontal).

#### 4.3 Tercer estudio

En base a las relaciones encontradas entre el CAR y el rendimiento en memoria y teniendo en cuenta la importancia y, la escasez de estudios longitudinales sobre la

temática planteada, nuestro siguiente objetivo fue hacer un seguimiento del rendimiento cognitivo de los participantes que habían pasado ya por nuestro laboratorio en los estudios anteriores y, profundizar más en la relación entre el cortisol basal y el rendimiento cognitivo.

Para ello, no nos limitamos sólo a medir el CAR, sino que además de la secreción matutina de cortisol, se recogieron varias muestras a intervalos de 3 horas para conseguir información acerca de la secreción de cortisol durante todo el día. En esta fase del proyecto, participaron un total de 68 personas (35 hombres y 33 mujeres postmenopáusicas) de las cuáles 17 habían participado también en el estudio 1 y 51 en el estudio 2. Actualmente nos encontramos en fase de análisis de los datos obtenidos.

#### 4.4 Cuarto estudio

En los estudios hasta aquí mencionados, se ha analizado la relación del estrés con el rendimiento en memoria, atendiendo a la influencia de la respuesta del cortisol a estresores sociales agudos sobre la memoria. De hecho, el estresor siempre ha sido aplicado previamente a la valoración del rendimiento en los tests. Sin embargo, no habíamos contemplado la valencia emocional (agradable, desagradable y neutro) y el arousal o nivel de activación que provoca el material a recordar (activante o no activante). Por ello y para ampliar el contenido de la relación estrés-memoria, en este estudio, abordamos el análisis de los efectos del cortisol sobre la memoria emocional, atendiendo concretamente a las fases de recuerdo y reconocimiento (fases de la memoria hasta ahora no estudiadas).

Para alcanzar tales objetivos, 128 participantes mayores (59 hombres y 69 mujeres

postmenopáusicas) con características similares a los sujetos de estudios anteriores, participaron en dos sesiones experimentales similares a las del estudio 2. La sesión 1 consistió en una evaluación neuropsicológica, que incluía el rendimiento en distintos tipos de memoria, atención y funciones ejecutivas. En esta sesión, se les hizo aprender de manera implícita un material de tipo emocional (imágenes). La sesión 2 tuvo lugar al día siguiente, y consistió en la realización de una tarea estresante o una tarea control. Tras la tarea se procedió a evaluar el rendimiento en recuerdo y reconocimiento de las tareas de memoria declarativa y emocional del material aprendido en la primera sesión. Como en los estudios anteriores, se incluyeron indicadores fisiológicos y psicológicos de la respuesta de estrés (cortisol, alfa-amilasa, FC, presión arterial, glucosa y CAR).

Cuando analizamos la relación de la respuesta de estrés y el rendimiento en memoria emocional se observa que, al contrario de lo que ocurre en jóvenes, el estrés perjudicó el recuerdo a largo plazo en personas mayores. Además, los efectos del estrés no estuvieron modulados por la valencia emocional del material a recordar (Pulopulos, Almela, Hidalgo, Villada, Puig-Perez y Salvador, *En prensa.*). Esta menor sensibilidad a los efectos del estrés agudo en el recuerdo a largo plazo en personas mayores podría deberse a cambios estructurales y funcionales asociados al envejecimiento. Entre ellos, una disminución del número de receptores tipo II en hipocampo y corteza prefrontal (Mizoguchi, Ikeda, Shoji, Tanaka, Maruyama y Tabira, 2009; Heffelfinger y Newcomer, 2001; Nichols, Zieba, y Bye, 2001) y a una reducción en la interconectividad entre hipocampo y amígdala

(Murty, Sambataro, Das, Tan, Callicott, Golberg et al., 2010; St Jacques, Dolcos, y Cabeza, 2009; Mather, 2006).

Además, cabe señalar que estamos analizando el papel modulador de diferentes dimensiones de personalidad como estilos de afrontamiento, ansiedad y optimismo/pesimismo en las relaciones del estrés y la memoria, estando pendiente su estudio completo.

#### 4.5 Resumen

La investigación desarrollada a través de los estudios descritos ha tenido como objetivo fundamental abordar el papel del estrés y sus indicadores en la relación entre edad y función cognitiva, particularmente en la memoria (Mneme, musa de la mitología griega). En todos estos estudios se ha atendido de forma principal y, consideramos que esencial y así debe ser, al sexo/género, quedando pendiente la consideración de otras dimensiones fundamentales cómo son las dimensiones de personalidad y estilos de afrontamiento. A partir de los resultados más destacables del proyecto Mneme podemos decir que la situación utilizada como tarea estresante es adecuada ya que consigue provocar estrés de forma aguda en el laboratorio a distintos niveles (psicológico y fisiológico), en ambos sexos (hombres y mujeres) así como en ambos grupos de edad (mayores y jóvenes), pero que esa respuesta y los niveles de partida son diferentes precisamente atendiendo a las variables básicas consideradas, edad y sexo. Por otro lado, hemos hallado que tanto la respuesta al estresor como el CAR tienen relaciones significativas con el rendimiento en memoria, aunque la dirección de los mismos depende de diversos factores que están actuando como importantes mo-

duladores, destacando principalmente, además de la edad y el sexo: el estado psicológico, el biomarcador del estrés concreto, el parámetro fisiológico, el tipo de memoria y la fase evaluada del proceso cognitivo. Es esencial atender a las diferentes variables, así como a las características de la persona, para poder llegar a comprender las complejas relaciones entre el estrés y la función cognitiva.

## 5. Discusión y conclusiones

El importante coste personal, social y económico que suponen las enfermedades asociadas al envejecimiento hace necesario el estudio de los factores de vulnerabilidad que influyen en el desarrollo de un envejecimiento patológico o saludable. Sólo si conocemos los factores de vulnerabilidad, podremos focalizar nuestro esfuerzo en intentar mejorar la calidad de vida y, por tanto, la esperanza de vida saludable de nuestros mayores. Desarrollar un tipo de envejecimiento patológico o saludable se debe, no sólo a factores genéticos y biológicos sino muy especialmente a distintos factores externos asociados a los estilos de vida. En un intento por abordar dicha problemática, a nivel mundial, se están llevando a cabo diversos estudios tanto transversales como longitudinales. En nuestro país, también existe esta necesidad, y por ello, desde nuestro laboratorio estamos llevando a cabo un proyecto en el que, fundamentalmente, estudiamos el estrés como factor importante en las diferencias individuales asociadas a la forma de envejecer. De esta manera, nuestro objetivo principal hasta ahora, ha sido estudiar los efectos que tiene el estrés sobre la función cognitiva en un sentido amplio, empleando estresores estandarizados y principalmente sobre la memoria (uno de los procesos más afecta-

dos al envejecer). Los resultados obtenidos muestran la insuficiencia de considerar la memoria como un proceso único, sin atender a los distintos tipos (emocional, declarativa, de trabajo...) y también a la necesidad de considerar diferentes tiempos en relación a la exposición al estrés. Hemos podido constatar la clara, pero compleja relación entre indicadores fisiológicos de la respuesta de estrés y el rendimiento cognitivo. Además, el papel de las hormonas sexuales ha destacado tanto en población joven como en población adulta, cobrando mayor importancia en este último grupo debido a la pérdida de estrógenos en mujeres a partir de la menopausia.

Un paso adelante en esta investigación obliga a profundizar más sobre cuáles son los factores que intervienen en la relación entre estrés y memoria, sobre todo aquéllos que favorecen un envejecimiento saludable. Indirectamente, los estudios que hemos realizado hasta ahora han incluido factores tan importantes como el nivel educativo y la estimulación cognitiva. Las personas que hemos evaluado, son personas que una vez han entrado en periodo de jubilación han continuado con formación universitaria y diversas actividades (aprender idiomas, ejercicio físico moderado, entre otras) que en conjunto favorece su salud tanto a nivel cognitivo como físico, tal y como hemos señalado anteriormente.

Otros factores que se están estudiando actualmente son los relacionados con el síndrome metabólico (índice de masa corporal, glucosa, presión arterial, etc.), estrechamente relacionado tanto con el nivel de actividad anteriormente mencionado, como con el tipo de alimentación. Algunos aspectos asociados a los estilos de vida de las personas, funcionan como factores

protectores ante los daños que puedan producir, entre otros, el estrés, y favorecen el desarrollo de un envejecimiento saludable. Por lo tanto, podrían convertirse en dianas de intervención, que mejorasen la relación entre el binomio estrés/memoria, y favoreciesen el envejecimiento saludable. Pensamos que futuras investigaciones deberían ir acompañadas de datos que comparen poblaciones con otro tipo de características a las estudiadas hasta ahora en este proyecto, claro reflejo de lo que hay que hacer para favorecer un envejecimiento óptimo.

En definitiva, la importancia de desarrollar y promover investigaciones centradas en estudiar tanto los factores propiciadores (como el estrés) y los factores de protección, es con todo esto, cada vez más clara. Sobre todo, creemos que pueden aportar datos relevantes a futuras propuestas de intervención, ya que sabiendo el papel que juegan en el proceso de envejecimiento, podremos atender a cada uno de ellos de forma más eficiente.

## Referencias

- Alberca, R., y López S. (2006). La enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Madrid: Médica Panamericana.
- Almela, M., Hidalgo, V., van der Meij, L., Villada, C., y Salvador, A. Is cortisol reactivity to acute stress related to memory performance in non-stressful conditions in older people?. En revisión.
- Almela, M., Hidalgo, V., Villada, C., Espín, L., Gómez-Amor, J., y Salvador, A. (2011a). The impact of cortisol reactivity on memory: Sex differences in middle-aged persons. *Stress*, 14: 117-127.
- Almela, M., Hidalgo, V., Villada, C., van der Meij, L., Espín, L., Gómez-Amor, J., y Salvador, A. (2011b). Salivary alpha-amylase response to acute psychosocial stress: The impact of age. *Biological Psychology*, 87: 421-429.
- 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: 1929-1940.
- Andreano, J. M., Arjomandi, H., y Cahill, L. (2008). Menstrual cycle modulation of the relationship between cortisol and long-term memory. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6): 874-882.
- Antón-Jiménez, M. (2010). Situación de la asistencia a pacientes con enfermedad de Alzheimer grave. En: Goñi, M. & Martínez-Lage, P. (Eds). *Alzheimer 2010: Evolución humana y Evolución del Alzheimer*. (pp. 83-87) Madrid: Editorial Aula Médica.
- Bendlin, B. B., Carlsson, C. M., Gleason, C. E., Johnson, S. C., Sodhi, A., Gallagher, C. L., Pugliese, L., Engelman, C. D., Ries, M. L., Xu, G., Wharton, W., y Asthana, S. (2010). Midlife predictors of Alzheimer's disease. *Maturitas*, 65: 131-137.
- Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, 44: 195-208.
- Clow, A., Hucklebridge, F., Stalder, T., Evans, P., y Thorn, L. (2010). The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1): 97-103.
- Comijs, H. C., Gerritsen, L., Penninx, B. W., Bremmer, M. A., Deeg, D. J., y Geerlings, M. I. (2010) The association between serum cortisol and cognitive decline in older persons. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(1): 42-50.
- Dickerson, S. S., y Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130: 355-391.
- Duque-Parra, J. E. (2003). Relaciones neurobiológicas y el envejecimiento. *Revista de Neurología*, 36(6): 549-554.
- Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Raz, N., Korol, D. L., Scalf, P., Webb, A., Cohen, N. J., McAuley, E., y Kramer, A. F. (2005). Selective sparing of brain tissue in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Neurobiology of Aging*, 26: 1205-1213.
- Eriksen, H. R., Murison, R., Pensgaard, A. M., y Ursin, H. (2005). Cognitive activation theory of stress (CATS): from fish brains to the Olympics. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10): 933-8.
- European Commission (2011). *Demography report 2010: Older, more numerous and diverse Europeans*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Fernández-Ballesteros, R., (2011) Posibilidades y limitaciones de la edad. En IMSERSO. *Libro Blanco del envejecimiento activo*. Madrid: IMSERSO.
- Fernández-Ballesteros, R., Caprara, M. G., Iñiguez, J. U., y García, L. F. (2005). Promoción del envejecimiento activo: Efectos del programa "Vivir con vitalidad". *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 40(2): 92-102.

- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Meneces, P. R., Rimmer, E., y Sczufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503): 2112-2117.
- Fratiglioni, L., Mangialasche, F., y Qiu, C. (2010). Brain aging: lessons from community studies. *Nutrition Reviews*, 68(2): 119-127.
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., y Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet Neurology*, 3: 343-353.
- Galloway, E. M., Woo, N. H., y Lu, B. (2008). Persistent neural activity in the prefrontal cortex: A mechanism by which BDNF regulates working memory? *Progress in Brain Research*, 169: 251-266.
- Gates, N., y Valenzuela, M. (2010). Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. *Current Psychiatry Reports*, 12: 20-27.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S., y Pitman S. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neurosciences*, 5(11): 1242-1247.
- Hedden T., y Park D. (2001) Aging and interference in verbal working memory. *Psychology and Aging*, 16: 666-681.
- Heffelfinger, A. K., y Newcomer, J. W. (2001) Glucocorticoid effects on memory function over the human life span. *Development and Psychopathology*, 13: 491-513.
- Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., y Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8): 1201-1213.
- Hidalgo, V., Villada, C., Almela, M., Espín, L., Gómez-Amor, J., y Salvador, A. (2012). Enhancing effects of acute psychosocial stress on priming of non-declarative memory in healthy young adults. *Stress*, 15(3): 329-338.
- INE (2012), Mujeres y Hombres en España, Instituto Nacional de Estadística. Disponible en <http://www.ine.es/> [Consultado 06 de Febrero de 2013]
- Jedrzejewski, M. K., Lee, V. M., y Trojanowski, J. Q. (2007). Physical activity and cognitive health. *Alzheimers Dementia*, 3: 98-108.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., y Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test' - a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28: 76-81.
- Levine, S., y Ursin, H. (1991). What is stress? Brown, M.R., Rivier, C., Koob, G. (Eds.), *Stress. Neurobiology and Neuroendocrinology*. Marcel Decker, New York, 3-21.
- Lupien, S., Lecours, A. R., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N. P. V., y Meaney, M. J. (1994). Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *Journal of Neurosciences*, 14 (5): 2893-2903.
- Lupien, S., Lecours, A. R., Schwartz, G., y Sharma, S. (1996). Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: Evidence for subgroups. *Neurobiology of Aging*, 17(1): 95-105.
- Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P. V., 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 Neurosciences*, 1(1): 69-73.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M., y Heim, C. (2009) Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews*, 10: 434-445
- MacLulich, A. M., 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.
- Mather, M. (2006). Why memories may become more positive as people age. In B. Uttl & A.L. Ohta (Eds.), *Memory and emotion: Interdisciplinary perspectives* (pp. 135-157). Malden, MA: Blackwell.
- McEwen, B. S. (2002). Sex, stress and the hippocampus: Allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiology of Aging*, 23(5): 921-939.
- McEwen, B. S. (2008). Central effects of stress hormones in health and disease: Under-standing the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3): 174-185.
- McEwen, B.S., y Wingfield, J.C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*, 43(1): 2-15.
- McEwen, B.S. y Wingfield, J.C. (2010). What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Hormones and Behavior*, 57(2): 105-11.
- Mizoguchi, K., Ikeda, R., Shoji, H., Tanaka, Y., Maruyama, W., y Tabira, T. (2009). Aging attenuates glucocorticoid negative feedback in rat brain. *Neuroscience*, 159: 259-270.
- Moya-Albiol, L., y Salvador, A. (2001). Empleo de estresores de laboratorio en el estudio de la respuesta psicofisiológica al estrés. *Anales de Psicología*, 17(1): 68-81.
- Murty, V. P., Sambataro, F., Das, S., Tan, H., Callicott, J. H., Golberg, T. E., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., y Mattay, V. S. (2010) Age-related alterations in simple declarative memory and the effect of negative stimulus valence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(10): 1920-1933.

- Nichols, N. R., Zieba, M., y Bye, N. (2001) Do glucocorticoids contribute to brain aging? *Brain Research Review*, 37: 273–286.
- Nyberg, L., Löydén, M., Riklund, K., Linderberger U., y Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Science*, 16(5): 292-305.
- Patel, P. D., Lopez, J. F., Lyons, D. M., Burke, S., Wallace, M., y Schatzberg, A. F. (2000). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *Journal of Psychiatry Research*, 34(6): 383-392.
- Pulopulos, M. M., Almela, M., Hidalgo, V., Villada, C., Puig-Perez, S., y Salvador, A. Acute stress does not impair long-term memory retrieval in older people. En prensa.
- Robine, J. M., Saito, Y., y Jagger, C. (2009). The relationship between longevity and healthy life expectancy. *Quality in Ageing*, 10: 5-14.
- Salvador, A. (2005). Coping with competitive situations in humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(1): 195-205.
- Salvador, A. (2012). Steroid hormones and some evolutionary-relevant social interactions. *Motivation and Emotion*, 36(1): 74-83
- Salvador, A., y Costa, R. (2009). Coping with competition: Neuroendocrine responses and cognitive variables. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(2): 160-170.
- 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.
- Scheibe, S., y Carstensen, L. L. (2010). Emotional aging: Recent findings and future trends. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 65: 135-144.
- Schwabe, L., Oitzl, M. S., Philippson, C., Richter, S., Bohringer, A., Wippich, W., y Schächinger, H. (2007). Stress modulates the use of spatial versus stimulus-response *Learning&Memory*, 14(1): 109-116 .
- Scoville, W. B., y Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20: 11-21.
- Seals, D.R., Dinunno, F.A. (2004). Collateral damage: cardiovascular consequences of chronic sympathetic activation with human aging. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* 287, H1895–H1905.
- Seeman, T. E., McEwen, B. S., Singer, B. H., Albert, M. S., y Rowe, J. W. (1997). Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(8): 2458-2465.
- Seeman, T.E., y Robbins, R.J. (1994). Aging and hypothalamic-pituitary-adrenal response to challenge in humans. *Endocrine Reviews*, 15: 233–260.
- Selye, H. (1936). Syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 138: 32.
- Serrano, M. A., Moya-Albiol, L., y Salvador, A. (2008). Una perspectiva psicobiológica en el estudio del estrés. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 61(4): 405-424.
- Sherwin, B.B., y Henry, J.F. (2008). Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29(1): 88-113.
- St Jacques, P. L., Dolcos, F., y Cabeza, R. (2009). Effects of aging on functional connectivity of the amygdala for subsequent memory of negative pictures: a network analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Psychological Science*, 20: 74–84.
- Steptoe, A., y Diez Roux, A. V. (2008). Happiness, social networks, and health. *BMJ*. Dec (4): 337-2781.
- 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.

Fecha de recepción: 26/06/2012

Fecha de aceptación: 18/02/2013