

**Rol moderador de la Reserva Cognitiva en el
afrentamiento del estrés.**

**Moderating role of cognitive reserve in
coping with stressful situations.**



Doctorado en Ciencias Médicas

Universidad de Almería

Febrero 2022

Doctorando: Jose Antonio García Moreno

Directora: M.ª Dolores Roldán Tapia

Codirector: Juan García-García

INDICE DE CONTENIDOS

A. Resumen	4
B. Abstract	5
C. Marco Teórico y Empírico	
1. Concepto de Reserva Cognitiva. Definición operacional y relacional.....	7
2. Alternativas para su medición: evolución de la definición operativa.....	18
3. ¿Qué afecta a la reserva?: aproximación transversal al concepto de reserva.....	25
4. ¿A qué afecta la reserva?: Más allá del envejecimiento y la demencia.....	39
5. El estrés, su afrontamiento y la carga alostática.....	46
6. La carga alostática, el envejecimiento y otras patologías.....	51
7. La reserva cognitiva y el afrontamiento al estrés: siguientes pasos.....	64

D. Estudios de investigación

Estudio 1: La interacción entre la reserva cognitiva y la ansiedad-estado juegan un rol fundamental en las respuestas de estrés.

1. Resumen.....	68
2. Introducción.....	69
3. Materiales y Método.....	73
3.1. Participantes.....	73
3.2. Instrumentos.....	74
a. Inventario Ansiedad Estado-Rasgo.....	74
b. Escala de Reserva Cognitiva.....	75
c. Paradigma de Inducción de estrés.....	75
d. Actividad Electrodermal.....	76
e. Análisis de Cortisol.....	77
3.3. Procedimiento.....	77
3.4. Análisis de Datos.....	79
4. Resultados.....	82
a. ¿Afecta la ansiedad-estado al aprendizaje vicario?.....	82
b. ¿Hay transferencia del aprendizaje vicario a la experiencia directa?.....	83
c. ¿Afectan la ansiedad-estado y/o la reserva cognitiva a la respuesta de estrés?.....	88
5. Discusión.....	90

Estudio 2: La Reserva Cognitiva como variable de protección frente al estrés psicológico en individuos con alta ansiedad

1. Resumen.....	95
2. Introducción.....	96
3. Materiales y Método.....	99
3.1. Participantes.....	99
3.2. Procedimiento.....	99
3.3. Instrumentos.....	101
a. Inventario Ansiedad Estado-Rasgo.....	101
b. Escala de Reserva Cognitiva.....	102
3.4. Paradigma de Estrés.....	102
3.5. Aparatos y Medidas de Estrés.....	103
a. Análisis de Cortisol.....	103
b. Actividad Electrodermal.....	104
3.6. Análisis de Datos.....	107
4. Resultados.....	113
4.1. Análisis Preliminar: matriz de correlaciones.....	108
4.2. ¿Afectan la ansiedad-estado y/o la reserva cognitiva a la respuesta de estrés?.....	110
4.3. Análisis Exploratorio de la señal Electrodermal.....	111
5. Discusión.....	113

E. Discusión: ¿Ahora qué?

1. Reflexión inicial.....	118
2. Resumen integrador de los resultados obtenidos en los dos estudios realizados.....	125
3. Estado de la cuestión sobre la Reserva Cognitiva y el Estrés: niveles de estudio posibles sobre el afrontamiento al estrés y la carga alostática.....	135
4. La reserva como factor de resiliencia: Repercusión y relevancia clínica de los resultados de los estudios que conforman esta tesis.....	139
5. Síntesis de Limitaciones de los estudios realizados y siguientes pasos.....	145

F. Conclusiones.....153

G. Referencias Bibliográficas.....154

A. Resumen:

La presente tesis persigue ampliar o, mejor dicho, profundizar en la comprensión de la reserva cognitiva y del *porqué* de sus efectos protectores frente al daño cerebral. Para ello, se formuló una hipótesis de trabajo original sobre la reserva cognitiva entendida como una variable de resiliencia en contextos desafiantes o de afrontamiento de estrés.

Con el objetivo de comprobar si la reserva cognitiva tiene un efecto sobre las respuestas de estrés, ante eventos estresantes de carácter psicológico se realizaron las siguientes acciones: en primer lugar, se seleccionaron dos paradigmas inductores de dicho tipo de estrés (el protocolo de condicionamiento observacional del miedo y una tarea ad hoc de altas demandas cognitivas y sociales); En segundo lugar, se registró la actividad electrodermal de los participantes durante la ejecución de los paradigmas y se obtuvieron muestras de saliva en momentos específicos de los protocolos para estudiar los niveles de cortisol; En tercer lugar, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión de la muestra y se procedió a su captación. Ésta está compuesta por hombres sanos, de mediana edad, sin patologías que afecten a sus respuestas de estrés; En cuarto lugar, previamente a la aplicación de los paradigmas inductores de estrés, se les facilitaron a los participantes los siguientes instrumentos psicométricos: por un lado, la Escala de Reserva Cognitiva y, por otro, el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo. Así, se obtuvieron las puntuaciones de las variables factor, como son la reserva cognitiva y la ansiedad-estado. La ansiedad-estado se incluyó debido a su posible influencia en los niveles de estrés ante la realización de los paradigmas y su posible afectación al rendimiento o la ejecución de estos; Finalmente, se trataron los datos obtenidos y se analizaron los modelos planteados para refutar la hipótesis nula.

Los resultados indican un efecto protector de la reserva cognitiva frente a las respuestas fásicas de cortisol tras el afrontamiento de un evento estresante de carácter psicológico. Dicho efecto es especialmente significativo en individuos con alta ansiedad. Junto a esta menor reactividad endocrina se observa que la reserva cognitiva se relaciona con una capacidad más eficiente de regulación simpática. Esta se caracteriza por finalizar los paradigmas de estrés en valores de actividad electrodermal iguales o menores a los

niveles basales. Además, se observa un efecto indirecto de la reserva cognitiva con la capacidad de aprendizaje emocional a través de los niveles de ansiedad. Así, la reserva cognitiva permite el aprendizaje de contingencias a los individuos con alta ansiedad, la cual impide dicho aprendizaje.

Por tanto, pese a las limitaciones en la capacidad de generalización que tienen los resultados obtenidos en los estudios que componen esta tesis, se propone un mecanismo explicativo a nivel endocrino y simpático que postularía a la reserva cognitiva como un factor de resiliencia frente al estrés, que posibilitaría una mayor capacidad plástica y de adaptación neuronal ante lesiones cerebrales de diverso tipo.

B. Abstract:

The current thesis aims to deepen the understanding of cognitive reserve basis and the mechanisms of his protective effect against brain damage. For this purpose, an original hypothesis was formulated on cognitive reserve understood as a variable of resilience in challenging contexts or stress coping.

To test whether cognitive reserve has an effect on stress responses in dealing with psychologically stressful events, the following actions were carried out: Firstly, two such stress-inducing paradigms were selected (the observational fear conditioning protocol and an ad hoc task of high cognitive and social demands); Secondly, the participants' electrodermal activity was recorded during paradigms execution and salivary samples were obtained at specific moments of the protocols to study cortisol levels; Thirdly, the inclusion and exclusion criteria were established and the sample was recruited. The sample was composed of healthy, middle-aged men, without pathologies that affect their stress responses; Fourthly, previously to the application of the stress-inducing paradigms, the participants were provided with the following psychometric instruments: firstly, the Cognitive Reserve Scale and, secondly, the State-Trait Anxiety Inventory. Therefore, scores were determined for the factor variables, such as cognitive reserve and state-

anxiety. State-anxiety was included because of its potential influence on the stress levels when performing the paradigms and its possible effect on the paradigm performance; Finally, the data obtained were processed and the models used were analysed to refute the null hypothesis.

The results indicate a protective effect of cognitive reserve against phasic cortisol responses after a stressful psychological event. This effect is especially significant in individuals with high anxiety. In conjunction with this reduced endocrine reactivity, it is observed that cognitive reserve is associated with a more efficient capacity for sympathetic regulation. It is characterized by ending stress paradigms at electrodermal activity values equal to or lower than basal levels. In addition, an indirect relationship between cognitive reserve and emotional learning capacity is observed through anxiety levels. In this way, cognitive reserve facilitates contingency learning in individuals with high anxiety, which hinders such learning.

Despite the limitations in the generalizability of the results obtained in the studies included in the current thesis, we propose an explanatory mechanism for cognitive reserve at the endocrine and sympathetic level. This postulates the cognitive reserve as a factor of resilience in the face of stress, which would allow a greater plastic capacity and neuronal adaptation to brain damage.

C. Marco Teórico y Empírico:

1. Concepto de Reserva Cognitiva. Definición operacional y relacional.

El concepto de Reserva Cognitiva (RC) surgió como un constructo teórico para hacer referencia a la discrepancia entre el nivel de daño cerebral observado y el grado de los déficits clínicos manifestados (Stern, 2002). Dicha discrepancia era observada típicamente en algunos pacientes diagnosticados de la enfermedad de Alzheimer (AD). Entre un 10-40% de éstos, pese a presentar anomalías cerebrales *post mortem* que excedían el criterio diagnóstico, no mostraban un funcionamiento deficitario en pruebas neuropsicológicas y/o en sus actividades cotidianas (Mortimer, 1997; 2003). Esto motivó a los investigadores a plantearse la cuestión: *¿Cuál o cuáles son las causas de que en algunos pacientes se observe dicha discrepancia?* Para dar una respuesta a esta cuestión, Stern y sus colaboradores propusieron el constructo de reserva cognitiva. Así, con el concepto más general de “reserva” se hacía referencia a una propiedad y/o recurso cerebral que no se necesita para su uso inmediato, pero que está disponible en caso de necesidad.

Antes de Stern y colaboradores, estudios pioneros como los de Baltes & Kindermann (1985); Baltes & Kuhl (1992); Kliegl & Baltes (1987) empleaban el concepto de “capacidad de reserva cognitiva” como sinónimo de potencial de aprendizaje o de plasticidad cerebral, para hacer referencia a la capacidad diferencial de algunos ancianos sanos frente a otros con riesgo de demencia en muestras no clínicas (premorbídas). Estas propuestas iniciales de reserva cognitiva, previas a la definición formal, empleaban índices sustitutivos, indirectos, socio-conductuales (también conocidos como *proxies*). Entre estos destacan los años de educación y/o los logros profesionales para estimar puntuaciones indirectas de reserva cognitiva. El propio Stern Y. empleaba estos índices en sus estudios de 1992 y 1994 (*ver la revisión de Harrison et al., 2015*).

En 2009, Stern y su equipo dieron un paso más en la definición del constructo al referirse a la reserva cognitiva como aquellas diferencias en los procesos cognitivos, en función de las actividades intelectuales realizadas a lo largo de la vida o de otros factores ambientales, que explican la susceptibilidad diferencial al deterioro funcional en

presencia de una patología u otro daño neurológico. Así, establecieron una definición que introducía información relativa a las actividades promotoras del desarrollo de la reserva cognitiva, complementando la propuesta inicial que se limitaba a equiparar la reserva cognitiva con la discrepancia síntoma-daño cerebral observada.

Esta definición plantea tres componentes a estudiar para entender la reserva cognitiva: 1) el estatus cognitivo de la persona, 2) la patología cerebral, y 3) el desarrollo de la reserva cognitiva en función de las actividades intelectuales y de los factores ambientales. Su limitación parece ser clara: *¿podemos equiparar la reserva cognitiva con determinados procesos cognitivos demandados por las actividades estimulantes realizadas?* Esto es, si un grupo de jóvenes se entrenan en ajedrez ¿diríamos que su reserva cognitiva es equiparable a sus habilidades matemáticas o de resolución de problemas?: Probablemente no. Además, esta definición nos plantea la cuestión: *¿Cómo pueden las personas modificar su riesgo de padecer un deterioro cognitivo mediante la realización de actividades mental y físicamente estimulantes?* Antes de poder dar respuesta, debemos reflexionar sobre cómo son percibidas, procesadas y/o experimentadas dichas actividades mental y físicamente estimulantes por el organismo. La clave sería realizar esta reflexión en términos de contextos o experiencias en las que se desafían los recursos del sistema para hacer frente a un desafío cognitivo, social y/o físico.

Es importante destacar desde un inicio que la reserva cognitiva no hace referencia a un mecanismo compensatorio aplicable solamente al envejecimiento y a los déficits asociados. Esto es, al declive cognitivo normal y la demencia asociada a la edad (Stern & Barulli, 2019). El constructo “reserva cognitiva” propone que las relaciones entre numerosos factores, a los que nos vemos expuestos durante nuestro ciclo vital, pueden llevar al cerebro a ser más resiliente ante la presencia de daños o patologías (Stern, 2002). Esta es una definición finalista, pero hace énfasis en el concepto de resiliencia para definir a la reserva cognitiva. Esta cuestión parece haber pasado desapercibida entre los principales teóricos e investigadores de la reserva cognitiva. Ya en 2002 Stern hizo referencia a esta idea de resiliencia ante el daño neurológico, promovida por la exposición a números factores ante los que nos vemos expuestos durante nuestro ciclo vital. En esta variación inicial de la definición de reserva, Stern se expresaba en términos de contextos de afrontamiento de eventos estresantes.

Por tanto, la idea de reserva cognitiva como un cerebro resiliente no es nueva, pero ... *¿a qué?* o *¿cómo?*: la respuesta parece ser clara, resiliente al estrés y mediante el sistema de respuestas de estrés, gobernado por el cerebro. A esta idea volveremos más tarde, con la propuesta de un modelo teórico que podría ayudar al análisis conceptual operativo de la reserva cognitiva.

Mientras, para poder avanzar en la comprensión de *¿qué se entiende por reserva cognitiva?* Debemos conocer la definición operativa de la misma y, para ello, no hay estrategia más eficaz que analizar los instrumentos de medida, tales como escalas y cuestionarios, desarrollados por los investigadores para su cuantificación y estudio. Para este objetivo, nos es de utilidad la revisión sistemática realizada por Kartschmit, Mikolajczyk, Schubert & Lacruz (2019) en la que analizan las propiedades psicométricas de los seis principales cuestionarios de reserva cognitiva. Entre los cuales destacan a la Escala de Reserva Cognitiva (León, García & Roldan-Tapia, 2011) y al Cuestionario de Reserva Cognitiva (Rami et al., 2011), como aquellos con las mejores propiedades psicométricas.

En este contexto, emplearemos la Escala de Reserva Cognitiva (León, García & Roldan-Tapia, 2011) como modelo para conocer cómo han operativizado los investigadores este constructo. Esta escala se fundamenta en un modelo teórico que divide el constructo reserva cognitiva en cuatro áreas, que se componen de categorías y de subcategorías, las cuales se enumeran a continuación:

1) las *actividades de la vida diaria* se entienden como una categoría de autonomía personal que engloba ámbitos de actividad como los asuntos personales y económicos, las tareas domésticas y el uso básico de las nuevas tecnologías;

2) *formación-información* se entiende como una categoría de actitud activa de ampliación de conocimientos que engloba actividades como la realización de cursos y/o talleres, el aprendizaje de nuevos idiomas, informarse activamente sobre sucesos de actualidad y el uso avanzado de las nuevas tecnologías;

3) *hobbies-aficiones* compuesta por actividades de ocio tales como la lectura, la escritura, la realización de pasatiempos, el aprendizaje procedimental y cognitivo de

tocar un instrumento musical, la asistencia a eventos culturales, la pintura y la fotografía, ...y una infinidad de actividades estimulantes a nivel cognitivo y social. Sin olvidarnos de la actividad física, ya sea individual o en equipo.

4) la *vida social* como aquella categoría de contacto social caracterizada por actividades que implican la interacción social como relaciones personales, religiosas, de convivencia, etc.

Lo destacable es que en las seis escalas de reserva cognitiva analizadas en el metaanálisis de Kartschmit et al., (2019) se evalúan áreas similares. Éstas tratan de reflejar actividades estimulantes a nivel cognitivo, social y físico. Estas actividades son clasificadas en términos de ámbitos de “actividad humana organizada” alrededor de instituciones como la educación formal e informal, el mundo laboral profesional, el ocio y las relaciones sociales.

Así, las escalas y cuestionarios establecen áreas que pueden concretarse en: 1) Educación-Formación, 2) Profesión-Ocupación, y 3) Actividades de Ocio-físicas. Sin embargo, algunas escalas incluyen otras áreas de relevancia. Por ejemplo, la Escala de Reserva Cognitiva incluye dos áreas adicionales: por un lado, la evaluación de actividades de la vida cotidiana que reflejan el grado de autonomía personal del individuo y, por otro, la evaluación de las relaciones de tipo social. Otra excepción se corresponde con el Cuestionario de Reserva Cognitiva (Rami et al., 2011), el cual incluye la evaluación de la educación parental.

Dicho esto, parece haberse establecido una definición operativa útil de la reserva cognitiva a través de dichos instrumentos. Nada más lejos de la realidad.

Los grupos que han desarrollado las escalas citadas están en constante revisión de éstas, analizando nuevas áreas y/o ítems que puedan aumentar la validez de constructo y de contenido, con el objetivo de medir lo que realmente se desea medir. En este sentido, Kartschmit et al (2019) concluyen que son necesarios estudios metodológicos de alta calidad que evalúen las propiedades de medición de los cuestionarios de reserva cognitiva, especialmente en lo que respecta a la validez del contenido, la validez estructural y la capacidad de respuesta. Pero ¿y si tratamos de buscar el denominador

común de todas estas actividades? Probablemente sea más eficaz buscar qué tienen en común estas actividades estimulantes cognitiva, física y socialmente; en lugar de continuar expandiendo y clusterizando una ristra infinita de posibles actividades estimulantes a los tres niveles citados. Esta corriente imperante actual tiene como destino inevitable el establecer un constructo de reserva cognitiva similar al de inteligencias múltiples. Con una puntuación total y varias otras por áreas. Esto sería el final del concepto de reserva cognitiva y de su potencial aplicable a la mejora de la calidad de vida.

A continuación, y para finalizar este primer apartado, vamos a tratar de situar a la reserva cognitiva en su marco teórico relacional. Esto es, conocer su lugar respecto a constructos afines. Entre ellos debemos destacar, por sus posibles implicaciones en la perspectiva de estudio y caracterización de la reserva cognitiva, a los constructos de enriquecimiento ambiental y de resiliencia psicológica.

El primer constructo que debemos diferenciar a nivel teórico de la reserva cognitiva es el de Reserva Cerebral (Schofield, 1999). La reserva cerebral propone que los individuos quienes durante la vejez muestran un rendimiento óptimo de la memoria han debido alcanzar altos niveles de rendimiento de la misma, antes del inicio del declive cognitivo. Siendo esta “reserva” la que permite demorar el posible diagnóstico de una patología latente, debido a la no manifestación de déficits durante las actividades cotidianas (Katzman et al., 1988).

Una propuesta habitual es entender la reserva cerebral como un nivel neurológico, estructural y pasivo, cuya hipótesis de investigación principal sostiene que el volumen cerebral máximo y otras variables estructurales, como el número de neuronas o las densidades sinápticas, determinan la respuesta del individuo ante lesiones cerebrales. Estos estudios registraban el volumen intracraneal y la circunferencia de la cabeza para estimar el volumen cerebral máximo (Schofield, 1999). Por contra, la reserva cognitiva se presenta como un nivel conductual, funcional y activo cuya hipótesis de investigación sostiene que la actividad mental compleja a lo largo de la vida permite desplegar repertorios cognitivos flexibles frente a la disfunción neuronal subyacente. Esto es, algunos individuos afrontarán mejor patologías asociadas a la edad porque reaccionan y compensan sus cambios cerebrales en evolución (Stern, 2002).

Así, para la reserva cerebral las diferencias individuales que determinan el éxito del afrontamiento de una patología cerebral se localizarían en el propio cerebro, mientras que para la reserva cognitiva dichas diferencias individuales se localizarían en la forma o eficiencia en que los individuos procesan y responden ante las tareas.

Esta distinción entre el nivel estructural *versus* conductual comenzó a superarse cuando los teóricos e investigadores comenzaron a mirar el nivel fisiológico. A medida que el desarrollo tecnológico les proporcionó herramientas avanzadas, como la MRI-basada en Imágenes con Tensor de Difusión (DTI)¹, fueron comprendiendo los fundamentos microestructurales y de las redes funcionales del cerebro. Esto les llevó a afirmar que la reserva cerebral y la reserva cognitiva estaban íntimamente interrelacionadas, al observarse un correlato neurofisiológico de las exposiciones ambientales que experimenta un individuo (Barulli & Stern, 2013). Por tanto, esta distinción teórica no es útil en la práctica.

Un segundo concepto más reciente a diferenciar es el de mantenimiento cerebral (Nyber et al., 2012). Es un concepto complementario que viene a establecer una distinción entre aquellas propiedades y/o recursos cerebrales que permiten preservar o demorar la integridad neuroquímica estructural y funcional del sistema, de aquellos que permiten al sistema afrontar la presencia de un daño cerebral mostrando un funcionamiento intacto. Por tanto, para el mantenimiento cerebral las diferencias individuales se localizan en la conservación neuroquímica del cerebro para evitar o demorar la manifestación de los déficits asociados a la edad. Así, el mantenimiento cerebral y reserva cognitiva serían dos constructos complementarios. Uno actuaría para evitar el daño cerebral y el otro para evitar la manifestación de los déficits cognitivos asociados al mismo. Sin embargo, la utilidad de dicha distinción no parece significativa debido a que ambas asumen que actividades similares, como la educación y las actividades mentalmente complejas o de alta demanda, son las responsables del desarrollo de dicha protección.

¹ Imágenes con Tensor de Difusión (DTI): es una técnica de MRI para medir el movimiento aleatorio de las moléculas, llamado movimiento Brownian. Se mide el movimiento del agua intra y extracelular en varias dimensiones (3D). La anisotropía puede ser el resultado de una disposición física del tejido o ser el resultado de movimientos moleculares alterados en, por ejemplo, la isquemia cerebral.

Aunque pueda parecer poco práctico diferenciar ambos constructos, aplicándose diferencialmente en función del nivel de deterioro o daño cerebral observado, Habeck et al., (2016) realizaron un estudio en el que observaron que ambas variables tenían una alta y similar relación con otras medidas como el nivel de educación y/o el cociente intelectual verbal. Sin embargo, no mostraban una relación entre ellas².

En los próximos años deberán llevarse a cabo estudios *in vivo*, que evalúen el rendimiento neuropsicológico y el estado de la estructura cerebral, destinados a responder a la cuestión: *¿Son distintos los mecanismos que previenen o demoran la aparición del daño neurológico de aquellos que previene o demoran la manifestación de los déficits cognitivos asociados al daño neurológico?* Desde una perspectiva pragmática y filogenética, no tiene mucho sentido que ambos procesos protectores sean cualitativamente diferentes a nivel funcional y estén supeditados a substratos neurológicos distintos.

Tras revisar los dos constructos más cercanos al de reserva cognitiva debemos dar un salto al estudio básico con modelos animales que se desarrolla desde la psicobiología. En esta disciplina de estudio se emplea el concepto de enriquecimiento ambiental para hacer referencia a un entorno que facilita una mayor estimulación cognitiva, motora y sensorial. Éstos proveen la oportunidad de interactuar con juguetes, plataformas y túneles que se van modificando cada cierto tiempo, con el objetivo de proveer experiencias que desafíen el aprendizaje motor y cognitivo. Es el compromiso activo y lúdico con dichas actividades lo que promueve su realización sostenida en el tiempo, al ser de carácter voluntario (Nithianantharajah & Hannan, 2006; Sale, Berardi & Maffei, 2009). Otros estudios, de carácter aplicado, han definido dicho concepto como un factor que previene o demora la aparición y/o la progresión de la enfermedad de Alzheimer (Lazarov et al., 2005; Nithianantharajah & Hannan, 2009).

En modelos animales, el equipo de Deng et al., (2010) expusieron a ratones a la realización de actividades estimulantes en ambientes enriquecidos, lo cual tuvo efectos de neurogénesis en áreas del hipocampo como el giro dentado. En estudios con humanos,

² La ausencia de relación estadística entre los índices de mantenimiento cerebral y de reserva cognitiva obtenidos por Habeck et al., (2016) no son de extrañar. Es uno de los hándicaps asociados al uso de escalas y/o cuestionarios.

Paillard et al., (2009, 2015) observaron que la realización de ejercicio aeróbico redujo los síntomas de depresión que manifestaban pacientes diagnosticados de demencia. Además, se redujeron los síntomas psiquiátricos en poblaciones diagnosticados de Alzheimer y Parkinson.

El enriquecimiento ambiental como modelo animal de reserva cognitiva es una perspectiva de enorme utilidad. La posibilidad de llevar a cabo estudios animales, los cuales permiten un mayor grado de invasión en las manipulaciones experimentales tales como realizar intervenciones en determinados momentos del desarrollo y/o el realizar modificaciones en las actividades que se realizan, nos ayuda a poder comprender los mecanismos de desarrollo de la reserva cognitiva a lo largo del ciclo vital. En esta línea, Nithianantharajah & Hannan (2009) afirman que existe una fuerte correlación entre la reserva cognitiva y el enriquecimiento ambiental, siendo la actividad física y mental moderadoras de la patología cerebral.

Un ejemplo de la potencial utilidad de la investigación sobre los efectos del enriquecimiento ambiental son los resultados del estudio de Arai et al., (2009), quienes observaron como el enriquecimiento ambiental juvenil revertió una alteración genética transgeneracional que conllevaba un defecto en el proceso de potenciación a largo plazo, impidiendo la formación de la memoria. Estos resultados marcan la dirección de los esfuerzos que deberán realizar los investigadores de la reserva cognitiva, con el objetivo último de plasmar su conocimiento en programas de intervención que permitan mejorar la calidad de vida de las personas, y de las ulteriores generaciones. Ello será gracias a los efectos epigenéticos de estos programas para la potenciación de la reserva cognitiva.

Antes de finalizar con el enriquecimiento ambiental debemos hacer referencia a su relación con el estrés. Son numerosos los estudios en modelos animales (Bahi & Dreyer; 2020; Dandi, Kalamari, Touloumi, Lagoudaki, Nousiopoulou, Simeonidou, Spandou & Tata, 2018; González-Pardo, Arias, Vallejo & Conejo, 2019; Scarola, Perdomo, Granger, Gerecke & Bardi, 2019; Normann, McNeal, Dagner, Ihm, Woodbury & Grippo, 2018), y otros pocos en humanos (Morgan et al., 2016; Morgan, Novak & Badawi, 2013; Novak et al., 2020; Weitlauf, Sathe, McPheeters & Warren, 2017; Zeinomar et al., 2020), los cuales señalan que el enriquecimiento ambiental tiene efectos protectores, profundos y duraderos frente a las respuestas de estrés y los efectos derivados de la carga alostática.

Un ejemplo de estos resultados son el estudio de Costa et al. (2021), quienes emplean un protocolo de enriquecimiento ambiental en ratas sometidas a estrés crónico impredecible. Sus resultados indican que el grupo sometido a enriquecimiento ambiental mostró una menor secreción de hormonas de estrés y de noradrenalina, menores déficits de memoria y una reducción en la expresión de síntomas depresivos y de ansiedad.

Finalmente, el constructo más relevante a estudiar con relación a la reserva cognitiva es el de resiliencia o resiliencia psicológica³. El término se introdujo por primera vez en Psicología y en Psiquiatría, gracias a la influencia de las ciencias técnicas, tras lo cual se comenzó a aplicar en el contexto de la Medicina y de la Sanidad.

La resiliencia, en su concepto más amplio, hace referencia a la capacidad de un sistema dinámico para resistir o recuperarse de retos y/o de desafíos importantes que amenazan su estabilidad, viabilidad o desarrollo (Sapientza & Masten, 2011). En psicología se emplea para hacer referencia a un factor de protección que caracteriza a individuos más resistente a los acontecimientos adversos. Estos muestran una capacidad de adaptación positiva tras la ocurrencia de situaciones estresantes. Así, se entiende como un mecanismo de afrontamiento y de superación de experiencias difíciles, esto es, la capacidad de una persona para adaptarse con éxito al cambio, para resistir el impacto negativo de los eventos estresantes y para evitar la aparición de disfunciones significativas (Babic et al., 2020). Por tanto, resiliencia sería sinónimo de la capacidad de mantener y/o de volver a la condición o estado anterior, denominado como “normativo”, tras un suceso estresante y/o traumático. Siendo clave la no aparición de disfunciones relevantes. Por último, hay que destacar que la mayor parte de las definiciones de resiliencia incluyen el afrontamiento exitoso de eventos estresantes o adversos (Bowes & Jaffee, 2013).

³ Ver Stern, Arenaza-Urquijo, et al. (2018) y Arenaza-Urquijo & Vemuri P. (2018). En estos trabajos se hace referencia un marco teórico sobre la enfermedad de Alzheimer preclínico. En ellos presentan los conceptos de resistencia y resiliencia. El primero hace referencia a los procesos cerebrales que subyacen la capacidad de resistir la patología y se mide por la ausencia de la misma o niveles inferiores a lo normativamente esperado. El segundo hace referencia a la capacidad de afrontar la patología y se mide por un rendimiento cognitivo, una estructura-función cerebral mejor de lo esperado para un cierto nivel diagnosticado de patología. Así, se observa la similitud entre estos dos conceptos: resistencia y resiliencia, con los conceptos de mantenimiento cerebral y reserva cognitiva.

Una vez definido el concepto de resiliencia, debemos reflexionar sobre su relación con la reserva cognitiva y términos asociados. Ambos constructos han sido definidos como factores de protección frente a eventos que desafíen la homeostasis sistémica (alostasis), ya sea evitando las secuelas a nivel neurológico (reserva cerebral y/o mantenimiento cerebral) y/o comportamental (reserva cognitiva) asociadas a estos desequilibrios fisiológicos y hormonales del sistema. Por tanto, la diferencia teórica fundamental entre ambos conceptos proviene de sus contextos prácticos de aplicación iniciales. La reserva cognitiva surgió, desde la investigación del declive cognitivo normal y de la demencia asociada a la edad, para hacer referencia a individuos que mantenían un funcionamiento efectivo pese a la presencia de daño neurológico (Stern & Barulli, 2019). Mientras que el concepto de resiliencia, originario de las ciencias técnicas como la física, se comenzó a aplicar por los psicólogos del estrés para hacer referencia a individuos que mantenían un funcionamiento efectivo frente a las adversidades del entorno (Becoña, 2006).

En este sentido, la investigación teórica y empírica sobre resiliencia psicológica es clave para poder vislumbrar el potencial aplicado de la reserva cognitiva. Además, provee de perspectiva a los investigadores básicos que se dedican a su estudio y su caracterización. Y *¿esto a qué es debido?* En primer lugar, a diferencia de la reserva cognitiva, la resiliencia ha sido extensamente relacionada con el estrés y con su afrontamiento exitoso. En segundo lugar, esto es clave para la evolución de las definiciones del constructo “reserva cognitiva” y para la comprensión de sus mecanismos fisiológicos, hormonales y neuroquímicos, los cuales posibilitan su desarrollo y su función protectora. En tercer lugar, el enfoque de reserva cognitiva como un cerebro resiliente al estrés nos permite iniciar una línea de estudio que analice el denominador común de las actividades estimulantes a nivel cognitivo, social y físico.

Así, se podrán elaborar escalas con mejores propiedades psicométricas y, no menos importante, se podrá encontrar el mecanismo fisiológico y/o hormonal que permite evitar y/o demorar la manifestación de síntomas clínicos ante signos de patología cerebral. A este objetivo, también será clave la aportación de los estudios básicos con modelos ambientales de enriquecimiento ambiental.

En el área de investigación de la resiliencia se entiende que el cerebro es el órgano clave en la adaptación a experiencias, incluidos los eventos estresantes. Éstos son capaces de cambiar la arquitectura y la función sistémica del cerebro. Esto se da a través de su interacción con los sistemas endocrino, autónomo, inmunitario y metabólico (McEwen, 2016). Así, tanto las alteraciones estructurales como de la función cerebral, asociadas a la exposición a estrés crónico y a su afrontamiento no exitoso, conllevan efectos de salud negativos o costes de adaptación conocidos como carga alostática. Esta carga se refleja en la alteración del funcionamiento de los sistemas fisiológico y hormonal, lo cual conlleva el desarrollo de patrones de comportamiento reactivos (McEwen, 2006).

La clave está en entender que es el cerebro el órgano encargado de decidir qué experiencias son estresantes, determinando los patrones de respuestas fisiológicas, hormonales y conductuales. Y, a su vez, son éstos los que determinan si las consecuencias de estas experiencias son positivas o negativas para la salud. Pero... *¿cómo determina el cerebro si una experiencia o evento es o no estresante?* La respuesta viene dada por la propia definición de estrés. Éste se entiende como experiencias que causan sentimientos de ansiedad y de frustración, debido a que sus demandas son mayores que los recursos y/o la capacidad del sistema para hacerles frente con éxito (Kudielka, Hellhammer & Wüst, 2009). Por tanto, es el balance entre los recursos disponibles del sistema y las demandas del evento estresante lo que determina la percepción de un evento como estresante o no, y sus potenciales efectos positivos, en forma de resiliencia del sistema, o negativos, en términos de costes de adaptación o de carga alostática.

Esto plantea la cuestión: *¿Puedo aumentar o mejorar los recursos disponibles del sistema?* El objetivo es claro: si dispongo de los suficientes recursos para afrontar las demandas del evento estresante, este será percibido como un evento estimulante que potenciará la resiliencia del sistema y se evitara los costes de adaptación o de carga alostática. Y en caso afirmativo, *¿de qué forma podría mejorar o aumentar dichos recursos?* Esta cuestión es clave para entender cómo los constructos de reserva cognitiva y de resiliencia psicológica pueden enriquecerse mutuamente.

Para establecer un plan de acción, en forma de programa de intervención que permita potenciar los recursos del sistema para afrontar las demandas de los eventos estresantes, es vital conocer cómo los investigadores han operativizado la resiliencia

psicológica en conductas medibles y replicables. La Escala de Resiliencia de Connor-Davidson (Connor & Davidson, 2003) es la más extendida para cuantificar el nivel de resiliencia psicológica de un individuo. En la escala de resiliencia psicológica se introducen ítems cuyas respuestas reflejan juicios de valor y de opinión de los propios individuos sobre su forma de afrontar determinados eventos y/o sobre cuestiones asociadas a su autoconcepto y autoeficacia. Esta perspectiva operativa sitúa a las puntuaciones de resiliencia obtenidas como un índice arbitrario, puramente subjetivo y auto-percibido. Por contra, en la operativización del constructo de reserva cognitiva se indican actividades discretas y medibles que permiten obtener puntuaciones objetivas y cuantificables. Este es un ejemplo claro de cómo la medición de la resiliencia psicológica puede beneficiarse de los desarrollos psicométricos de la reserva cognitiva.

Finalmente, para dar cierre a este apartado, me gustaría concluir con la enumeración de varias ideas a modo de resumen: En primer lugar, entender la reserva cognitiva como una variable de resiliencia, en términos de la capacidad y/o de los recursos del sistema para afrontar con éxito las demandas de los eventos estresantes y para conservar el estado normativo fisiológico y endocrino del sistema. En segundo lugar, ambos constructos se desarrollan o conforman gracias a la experiencia y al afrontamiento de diversos sucesos vitales a lo largo del ciclo vital, solo que han surgido en contextos aplicados diversos: el envejecimiento *versus* el afrontamiento de estrés. En tercer lugar, la definición operativa de la reserva cognitiva puede ser más útil que las definiciones operativas de resiliencia. Esto se debe a que disponen de un conjunto de actividades discretas y medibles que conforman el propio proceso de desarrollo y potenciación de dicha reserva. Así, mientras que la reserva cognitiva evalúa si prácticas, y en qué grado, actividades como la lectura, el ajedrez o actividades sociales de tipo convivencia. La resiliencia psicológica evalúa si te consideras capaz de adaptarte al cambio, si mantienes el control de tu vida y/o si te gustan los desafíos.

2. Alternativas para su medición: evolución de la definición operativa.

La medición (o cuantificación) de la reserva cognitiva es un área de gran interés y de necesaria reflexión crítica. Hasta hoy, no existe una medida estructural ni funcional del cerebro que permita captar la propiedad o el recurso denominado como reserva

cognitiva (Stern et al., 2014). Por tanto, asumida esta limitación, el problema inicial parte de la falta de concreción y de consenso en la propia definición general del constructo, lo cual afecta inevitablemente a la definición operativa del mismo. Una de las claves es el vasto espectro de factores de protección asociados a los hábitos y a los estilos de vida, lo cual convierte este objetivo de representación del constructo (validez de constructo), y la perspectiva de investigación que lo sustenta, en un negocio inabarcable. Esta perspectiva se caracteriza por aspirar a aplicar métodos de modelado de ecuaciones estructurales (SEM). A esta cuestión volveremos en el siguiente apartado, titulado: *¿Qué afecta a la reserva?: aproximación transversal al concepto de reserva.*

Antes de comenzar debemos aclarar que, años antes de la definición formal por parte de Stern y colaboradores en 2002, ya se venían empleando índices sustitutivos de la reserva cognitiva. Así, un ejemplo de ello es que, ya en 1996 se realizó un estudio para evaluar el efecto de la reserva cognitiva en el rendimiento en pruebas neuropsicológicas. Este estudio fue realizado en un grupo de individuos con infección por el virus de la inmunodeficiencia (VIH-1). Para obtener una estimación indirecta de la reserva cognitiva, los autores emplearon una combinación de factores que incluían: 1) los años de educación, 2) los logros y/o categoría profesional y 3) una estimación de la inteligencia premórbida (Stern, Silva, Chaisson & Evans, 1996).

Estos índices sustitutivos (o *proxis*) han sido empleados, de forma individual y/o en combinación, para obtener puntuaciones estimadas de reserva cognitiva. Así, son distintos los estudios, principalmente en el área de las enfermedades neurodegenerativas, que han empleado como índices sustitutos de reserva a variables como los años de educación (Stern et al., 1999; Garibotto et al., 2008), la participación en actividades físicas y de ocio (Akbaraly et al., 2009; Colcombe, 2014; Scarmeas et al., 2001) y/o los logros profesionales (Adam, Bonsang, Grotz & Perelman, 2013; Stern et al., 1995; Garibotto et al., 2008). Por ejemplo, Brayne et al. (2010) observaron que los años de educación no prevenían directamente la aparición de patologías, sino que tenían un efecto indirecto⁴ sobre los déficits cognitivos derivados de patologías neurodegenerativas y vasculares.

⁴ Valenzuela et al. (2008) realizaron un estudio de tres años de duración en que observaron una menor atrofia en el hipocampo de individuos que realizaban actividades mentales complejas. Este resultado

Los *proxis* han mostrado efectos protectores sobre el funcionamiento cognitivo de individuos diagnosticados de patología cerebral. Al igual que las puntuaciones obtenidas a través de escalas de reserva cognitiva, los *proxis* han mostrado estar asociados a la ralentización de los cambios cerebrales asociados a la edad. Eso es debido a que, al igual que la reserva cognitiva, se relacionan con los estilos de vida, el afrontamiento exitoso de eventos estresantes y, posiblemente, con la epigenética.

La primera definición formal de “Reserva Cognitiva” fue por parte de Stern (2002) para hacer referencia a la discrepancia daño-síntoma. A nivel teórico, esta propuesta de medición era concreta y estandarizada. Se aplicaban escalas de diagnóstico de la patología pertinente (habitualmente demencias) y se realizaban pruebas neuropsicológicas, junto a la obtención de datos sobre la autonomía personal y la funcionalidad en las actividades cotidianas. Es más, justo así es cómo se habían percatado de esta inconsistencia entre el funcionamiento cognitivo normal mostrado por los pacientes antes de su fallecimiento y las secuelas neurológicas observadas *post mortem*. Sin embargo, esta presentaba un claro e insalvable problema: las escalas de diagnóstico de patologías cerebrales son de aplicación *post mortem*. Por tanto, esta definición impedía la obtención de un índice de reserva cognitiva que permitiese estudiar su aplicabilidad de forma prospectiva.

Tuvieron que pasar siete años para observar una evolución en la definición del constructo. En la segunda definición, Stern et al. (2009) define a la reserva, ya no como la discrepancia daño-síntoma si no, como las diferencias en los procesos cognitivos. Siendo estas diferencias las que explican la susceptibilidad diferencial al deterioro funcional en presencia de una patología. Así, por primera vez se hacía referencia formalmente a qué, dónde y cómo debían de medir los investigadores para obtener una puntuación de reserva cognitiva con la que poder investigar prospectivamente.

Por otro lado, cabría esperar que el índice cuantitativo de reserva cognitiva sería una especie de promedio ponderado (en base a un modelo teórico) entre las puntuaciones de los individuos a distintos cuestionarios, test y escalas neuropsicológicas para la evaluación de distintos procesos cognitivos. Algunos de estos serían de carácter ejecutivo,

apoya la hipótesis del mantenimiento cerebral. Sin embargo, la mayor parte de investigaciones han reportado resultados que apoyan el enfoque de la compensación neural (Steffener et al., 2014).

memorístico, otros perceptivos y atencionales, etc. Sin embargo, Stern et al. (2009), en su definición, añaden que estas diferencias en los procesos cognitivos se deben a las distintas experiencias estimulantes y/o actividades intelectuales realizadas a lo largo de la vida. Y será ahí, en esas actividades estimulantes a nivel cognitivo, social y físico en las cuales se centrarán las propuestas de definición operativa y, por tanto, los intentos o estimaciones cuantitativas de reserva cognitiva.

Así, como derivada de este proceso de evolución en la definición de la reserva cognitiva, en los años posteriores al 2009 surgieron las primeras escalas y cuestionarios para la evaluación formal de la reserva cognitiva. Esto es, para la obtención de un índice numérico que permitiese las comparaciones interindividuales e intergrupales. Como ya indicamos previamente, en la revisión sistemática realizada por Kartschmit, Mikolajczyk, Schubert & Lacruz (2019) se evalúan las propiedades psicométricas de los seis principales cuestionarios de reserva cognitiva. Entre ellos, los autores destacan a la Escala de Reserva Cognitiva (León, García & Roldan-Tapia, 2011) y al Cuestionario de Reserva Cognitiva (Rami et al., 2011), como aquellos con las mejores propiedades psicométricas. Ambos estudios fueron publicados en 2011. Tal y como se reflejó en el análisis operativo de la reserva cognitiva del primer apartado, estas herramientas de medida reflejan en su concepción y en su estructura la influencia de esa definición propuesta por Stern et al. (2009), al reflejar como reserva cognitiva las actividades estimulantes a nivel cognitivo, social y físico, y no las diferencias en los procesos cognitivos en sí mismas.

Este paso fue clave. La consecución de cuestionarios y escalas estandarizados, en los cuales se incluían los principales indicadores sustitutivos indirectos o *proxis*, tuvo distintas ventajas para el estudio de la reserva cognitiva y de sus efectos aplicados. Algunas de las principales ventajas fueron: la facilidad de distribución, de administración y de cumplimentación en grandes estudios epidemiológicos; la posibilidad de incluir múltiples componentes de áreas de actividad estimulantes y/o de indicadores proxis; la obtención de una puntuación única ponderada y de distintas puntuaciones por áreas de actividad relevantes; y, por último, la posibilidad de realizar comparaciones inter-sujetos, inter-grupos e, incluso, inter-estudios (Nucci, Mapelli & Mondini, 2012).

Una vez comentada la evolución de la definición formal del constructo, debemos mencionar ciertos intentos por obtener estimaciones de la puntuación de reserva cognitiva

a partir de las diferencias en los procesos cognitivos, tal y como proponía “aparentemente” Stern et al. (2009) en su propuesta de definición. Así, algunos estudios trataron de obtener un índice cuantitativo de reserva cognitiva, a partir de un enfoque conocido como *residual*. Esto es, los autores aplicaban baterías de pruebas neuropsicológicas para evaluar el rendimiento (o el estado) de los procesos cognitivos de los individuos. Su propuesta consistía en entender a la reserva cognitiva como aquella varianza residual del rendimiento cognitivo que no era explicado por variables demográficas y/o por medidas cerebrales estructurales, como el volumen de material gris. Así, esta varianza residual del rendimiento cognitivo, no explicada por otras variables, sería el indicador o la estimación numérica de reserva cognitiva. La clave de este enfoque reside en la siguiente reflexión: la reserva cognitiva no puede ser “capturada” mediante medidas de la estructura del cerebro, pero podría manifestarse como un residuo o un moderador de la relación entre la estructura y la función cerebral (Stern 2002, 2009; Jones et al. 2011).

Dentro esta corriente de estudio, sobre la reserva cognitiva entendida como las diferencias en los procesos cognitivos, se desarrollaron *enfoques alternativos al residual*. Ejemplos de ello son estudios que proponían que la reserva cognitiva podría estar asociada con la capacidad de los individuos para idear y emplear estrategias cognitivas alternativas (Barulli y Stern, 2013; Barulli et al., 2013). Así, los principales procesos cognitivos asociados a la reserva cognitiva han sido las funciones ejecutivas de control cognitivo (Siedlecki et al., 2009), los procesos de potenciación a largo plazo y la capacidad de memoria operativa (Sandry & Sumowski, 2014), las funciones atencionales dependientes del sistema noradrenérgico (Robertson, 2013) y distintos subprocesos de la toma de decisiones (Boyle et al., 2013).

Para finalizar debo hacer una mención a la *teoría noradrenérgica de la reserva cognitiva* (Robertson, 2013). Esta teoría ha sido reforzada empíricamente gracias al estudio de Clewett et al. (2015), quienes observaron que la densidad neuronal del *locus coeruleus* estaba inversamente asociada con el riesgo de demencia. Además, informan que la intensidad de la actividad de dicha región se asoció positivamente con *proxis* como la educación y la inteligencia verbal. Estos resultados llevaron a los autores a proponer la densidad/actividad neural del *locus coeruleus* como el primer biomarcador de reserva cognitiva.

Más recientemente, surgió un enfoque que, en cierta medida, podemos entender como reaccionario al anterior. Esto se debe a que éste si concibe que la reserva cognitiva pueda ser medida a partir del estudio por imágenes funcionales de las redes cerebrales que la subyacen (Stern et al., 2018a; 2018b; Van Loenhoud et al., 2017). Así, desde esta propuesta de estudio se ha llevado a cabo una amplia investigación y caracterización de la reserva cognitiva mediante técnicas de neuroimagen. Esta propuesta se caracteriza por combinar técnicas de imagen estructurales y funcionales junto a una extensa variedad de pruebas neuropsicológicas, de medidas pasivas de estructura cerebral, de variables demográficas, de resultados de rendimiento educacional, recreativo y ocupacional, de índices indirectos o *proxis*, etc. (Stern et al., 2014).

Como resultado, de esta corriente de estudio de la reserva cognitiva a través de técnicas de neuroimagen, surgió una propuesta de comprensión y cuantificación de la reserva cognitiva entendida como un *mecanismo de compensación neural* (Stern, 2009)⁵. Esta propuesta de explicación postula que los individuos afectados por una patología cerebral emplean otra red neural cognitiva para compensar la ausencia o el déficit de funcionamiento de la red original, la cual subyace a los procesos cognitivos demandados por la tarea objetivo. Sin embargo, este enfoque mediante neuroimagen y la idea de la compensación por parte de otras redes cerebrales, presenta el hándicap de la difícil interpretación que suponen las imágenes de resonancia magnética funcional. La actividad adicional o diferencial de distintas redes cerebrales podrían estar reflejando una condición asociada a un mejor funcionamiento cerebral, así como una reducción de la eficiencia o del rendimiento cognitivo (Boyle et al., 2008; Steffener & Stern, 2012).

⁵ **Stern (2009)** postuló que las diferencias en la capacidad, la eficiencia y la flexibilidad de las redes neuronales cognitivas son dependientes del proceso de aprendizaje experiencial que realizamos a lo largo de la vida. Así, se podrían explicar las diferencias observadas entre individuos con puntuaciones bajas versus altas de reserva cognitiva. En primer lugar, en lo referente a la capacidad se ha observado que los individuos con alta reserva cognitiva muestran un mayor rango de activación ante un reto o desafío neural, como puede ser la realización de una tarea compleja o de alta demandas. En segundo lugar, los individuos con alta reserva muestran una mayor eficiencia al tener niveles de activación o consumo metabólico similares a los individuos de baja reserva pese al mayor rango de activación observado. Los niveles de consumo metabólico o activación fueron evaluados mediante los niveles de oxígeno en sangre (*Blood Oxygen Level Dependent, BOLD*). En tercer, y último lugar, una mayor flexibilidad en el rendimiento de las redes neuronales cognitivas. Esto es debido, probablemente, a una conexión sináptica más directa y menos redundante. Esto se traduce en menores niveles de activación cerebral junto a un rendimiento normativo en una tarea cognitiva objetivo.

Ejemplos de estos estudios “tentadores”⁶ podemos encontrarlos en la revisión de Morcom & Johnson (2015). En estos, los autores afirman que en los adultos mayores se observan áreas de activación cerebral adicionales, las cuales no se encuentran activas en adultos jóvenes durante la ejecución de las pruebas neuropsicológicas. Así, en línea con el enfoque de compensación neural, postularon que tales áreas de activación adicionales reflejan actividad neuronal compensatoria. Por tanto, en teoría, sin la activación de dichas redes secundarias o compensatorias, los adultos mayores no serían capaces de mostrar un rendimiento normal, equiparable al de adultos jóvenes y sanos, en las tareas dependientes de dichas redes neuronales. Sin embargo, no hay estudios que confirmen que la activación de dichas redes “compensatorias o secundarias” se asocien a un peor rendimiento neuropsicológico (Craik, 2006). Otro estudio curioso es el realizado por Stern et al. (2008) con adultos jóvenes, en el que identificaron una red neuronal que se activaba durante una prueba de emparejamiento demorado de estímulos visuales y verbales. La activación de esta red neuronal era diferencial en función del grupo de reserva cognitiva (baja o alta) al que perteneciesen los individuos. La clave es que la activación de dicha red neuronal era independiente del rendimiento mostrado.

Una mención breve aparte merece aquellos estudios que han tratado de proponer medidas estructurales cerebrales más específicas. A la ya mencionada circunferencia de la cabeza como estimación de reserva cognitiva (Mortimer et al., 2013), podemos añadir como complementaria la propuesta de identificar a la reserva cognitiva como el número de neuronas piramidales (Sachdev & Valenzuela, 2009). Ambas han mostrado relación con el riesgo de demencia y con la predicción de la tasa de deterioro cognitivo en respuesta a ciertas patologías. Por último, hay que destacar el estudio de Whalley et al. (2016) sobre la estructura fractal⁷ de la superficie cortical como una estrategia para cuantificar la reserva cognitiva o una variable análoga a la misma. Lo más destacable de este intento es que introduce un nuevo nivel de análisis de la reserva cognitiva: el electrofisiológico.

⁶ Para ampliar conocimientos sobre esta corriente se remite al lector a dos trabajos de metaanálisis donde se sugiere un papel relevante del córtex cingulado anterior en individuos con alta reserva cognitiva, tanto sin y con patología neurodegenerativa: **De Godoy et al. (2021)** y **Colangeli et al. (2016)**.

⁷ La estructura del fractal es una copia de sí misma a lo largo de cualquier escala. En este caso, mediante técnicas de electroencefalograma (EEG), hace referencia a un método de investigación no lineal para el estudio de la relación entre el patrón electrofisiológico del EEG (las características de la curva) y los estados mentales (la relación mente-cerebro o mejor denominada como función-estructura). Este método se emplea debido a la naturaleza no lineal del cerebro en funcionamiento. Esto es, no existe una relación evidente entre las causas y las consecuencias de un estado determinado.

Sin embargo, hasta ahora, esta corriente de investigación no ha logrado una medida estructural ni funcional del cerebro que permita captar la propiedad o el recurso denominado como reserva cognitiva (Stern et al., 2014). Una de las principales razones es que las redes neuronales, o más bien los datos que nos proveen las técnicas de imagen funcional, se activan de forma específica en función del contexto, de sus estímulos y sus demandas. Por tanto, difícilmente vamos a poder identificar una red neuronal común o compartida en todos estos contextos. La principal limitación es la capacidad de poder identificar todos y cada uno de ellos, para posteriormente poder realizar un estudio de neuroimagen que permita caracterizar la red neuronal de activación común. Solo si se lograra identificar todos y cada uno de los contextos posibles, podríamos extraer cual es la red neuronal mínima común. Pero..., más allá de las limitaciones de logística y ejecución, *¿podemos considerar como “acertado” este enfoque de estudio y caracterización de la reserva cognitiva?* Cuando hablé de “acertado” en Ciencia, hago referencia a si sigue el Canon de Morgan, también conocida como Ley de la Parsimonia.

Para finalizar este apartado me gustaría presentar la segunda parte de la idea vertebral de esta tesis: la primera parte era la reserva cognitiva como un cerebro resiliente ante los eventos estresantes, mientras que la segunda parte hace referencia al nivel de análisis en el cual debemos o podemos tratar de alcanzar esa caracterización operativa de la reserva cognitiva. Así, partiendo de la larga tradición del estudio fisiológico y neuroendocrino de las respuestas de estrés y del rol de la resiliencia psicológica como principal variable de protección frente al estrés y la carga alostática, en la ideación de esta tesis se planteó la caracterización de la reserva cognitiva a través del estudio de los sistemas de respuesta de respuesta al estrés (fisiológico y neuroendocrino).

3. ¿Qué afecta a la reserva?: aproximación transversal al concepto de reserva.

Como hemos mencionado en el primer apartado, los principales investigadores sobre la reserva cognitiva han materializado las definiciones del constructo en instrumentos de medida, haciendo énfasis en cómo, o mejor dicho a través de qué, se desarrolla la misma. Esto es, a través de la realización de actividades estimulantes, tanto a nivel cognitivo, físico como social. En estos instrumentos se incluyen ámbitos de

actividad humana formales, como la educación o el mundo laboral, e informales, como las actividades de ocio o recreacionales (Cheng, S. T., 2016; Jefferon et al., 2011).

Este enfoque, basado en actividades estimulantes, ha sido respaldado por estudios sobre sus efectos protectores en distintos tipos de patología cerebral. Las principales variables con evidencia empírica son: la ocupación laboral (Garibotto et al., 2008), la alimentación (Feart et al., 2009), las actividades de ocio (Helzner et al., 2007), el ejercicio físico (Scarmeas et al., 2009; Whalley et al., 2004), y la educación, la cual ha mostrado efectos protectores profundos a largo plazo sobre la cognición (Qui et al., 2001; Meng & D`Arcy, 2012; Zahodne et al., 2014).

A este respecto, sobre qué promueve el desarrollo de la reserva cognitiva, el propio Stern Y. hizo referencia con las siguientes palabras:

“El desarrollo teórico de la reserva cognitiva depende de la capacidad de comprender las complejas interacciones entre los factores de riesgo y de protección asociados al estilo de vida. La reserva propone que ciertos factores ambientales pueden explicar y predecir por qué algunos individuos parecen responder más favorablemente en presencia de la patología que otros...” (Stern y Barulli, 2019).

Así, el investigador más influyente en el ámbito de la reserva cognitiva ya hacía referencia a una aproximación transversal a la reserva cognitiva, de forma sutil y velada, como una capacidad del sistema para afrontar⁸ eventos estresantes (en este caso, una patología a nivel cerebral) de forma exitosa, y ello ha sido posible gracias a un proceso de aprendizaje y de experiencia con eventos demandantes y desafiantes que el sistema ha podido superar. Lo cual provee a dicho sistema de la experiencia, la capacidad y la eficiencia de respuesta ante estímulos y/o eventos adversos ulteriores.

⁸ **Afrontamiento de eventos estresantes:** cuando en este texto se hace referencia a “afrontar eventos estresantes” se está haciendo referencia a la capacidad del sistema fisiológico y hormonal para responder en su justa medida, en términos de reactividad, niveles totales, tiempos y niveles de recuperación (basales). Estos aspectos de las respuestas de estrés hacen referencia a las señales tónicas y fásicas, según el caso. Ejemplos de ello son los niveles tónicos de cortisol y su variación rítmica; las actividades simpáticas y parasimpáticas, estudiadas a través de la actividad electro-dermal (en el primer caso) y la tasa cardíaca, temperatura, etc. (en ambos casos).

Pero... ¿Qué supone para el organismo una actividad como el ejercicio físico y/o la educación?⁹ Esto es, cómo son percibidas y procesadas por el sistema estas actividades, denominadas como estimulantes. ¿Tienen algo en común? ¿Explican el mismo porcentaje de varianza en la reserva cognitiva?

La educación, como ámbito formal de actividad humana, no es sino un contexto que demanda un proceso continuo de afrontamiento activo de eventos estresantes a nivel psicológico, cognitivo, social y físico. El ejercicio físico es una actividad que, si es correctamente dosificada, ejecutada de forma progresiva y adaptada a las capacidades biomecánicas del organismo, supone un contexto de estrés físico y psicológico controlado que permite aumentar la capacidad y los recursos del sistema para afrontar ulteriores desafíos de esta u otra naturaleza. Pero... ¿Podemos aplicar este razonamiento a las actividades estimulantes (mental y socialmente complejas) que se desarrollan en los contextos escolares? Esto solo es posible si se hace una asunción inicial...y esta es: Si, tienen algo en común: son contextos de afrontamiento de estrés, normalmente controlado y superable.

Llegados a este punto, me gustaria citar un breve parrafo del trabajo de Pettigrew & Soldan (2019), titulado “*Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging*”:

“The protective effects of CR may provide an important mechanism for preserving cognitive function and cognitive well-being with age, in part because it can be enhanced throughout the lifespan. However, more research on the mechanisms by which CR is protective is needed.”

No puedo estar más de acuerdo con estas afirmaciones, especialmente con la segunda. Efectivamente, son necesarias más investigaciones sobre los mecanismos que hacen a la reserva cognitiva como una variable con un rol protector, habiendose construido un área de estudio sobre sus efectos moderadores en el declive cognitivo, el daño adquirido y otras patologías neurodegenerativas y conductuales (Adam, Bonsang, Grotz & Perelman, 2013; Akbaraly et al., 2009; Stern 2002, 2009). Sin embargo, previamente, es aún más relevante el tratar de realizar un trabajo de reflexión crítica sobre

⁹ Para saber más ver: Cheng, S.T. (2016). Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Current Psychiatry Reports*. 18:9. doi:10.1007/s11920-016-0721-2

los resultados de los estudios principales sobre reserva cognitiva. Y en qué dirección nos orientan estos resultados en las ulteriores investigaciones. En este sentido, dicho proceso podría resultar en un cambio de enfoque (de más a menos, a la raíz, justamente opuesto a la corriente imperante actual) que aspire al desarrollo de una aproximación transversal para el estudio de la reserva cognitiva. Y esta, a su vez, se traduce en otras hipótesis de trabajo a testar, en orden de continuar avanzando en la comprensión de los mecanismos de la reserva cognitiva como variable protectora.

Con este objetivo, vamos a realizar una revisión sobre cómo y qué han definido por reserva cognitiva los principales cuestionarios y escalas para su medida. Esto es vital por varias razones: A) es necesaria una revisión crítica de los instrumentos psicométricos de medida de la reserva cognitiva, con el objetivo de alcanzar mayor validez de constructo y de contenido. Así mismo, una vez mejorados dichos tipos de validez, B) es necesario comenzar a trabajar dichos instrumentos de medida con coeficientes de validez de criterio o de pronóstico. Por otro lado, C) nos será útil dicha revisión de los instrumentos de medida para tomar conciencia de que la solución no se limita a elaborar “*la mejor*” escala o cuestionario. Basada en el modelo teórico que incluya todas las áreas relevantes y los ítems más eficientes. Por contra, D) es necesario identificar un marcador biológico objetivo, que no necesite de un acuerdo teórico o de un juicio de expertos, que permita superar los handicaps de las puntuaciones de los instrumentos de medida.

Y en línea con este último apartado D va la propuesta del presente trabajo: la caracterización de las respuestas de estrés en individuos con “*alta versus baja reserva cognitiva*”.¹⁰ Estas respuestas, bioquímicas y electrofisiológicas, son evaluadas en contextos que incluyen estímulos y/o actividades que desafían los recursos del sistema, siendo importante emplear contextos experimentales con una alta validez ecológica.

En las siguientes líneas vamos a hacer alusión a los trabajos de Harrison et al., 2015; Kartschmit, Mikolajczyk, Schubert & Lacruz (2019), así como a los trabajos originales de las principales escalas y cuestionarios de reserva cognitiva: el Cuestionario del Índice de Reserva Cognitiva (CRIq) (Nucci, Mapelli & Mondini, 2012); el

¹⁰ **Alta y baja reserva cognitiva** se presentan entre entrecomillado (“.”) para indicar que cualquier instrumento de medida psicométrico que empleemos no va a lograr obtener un índice de reserva cognitiva, si no un índice de cuánto de activa ha sido tu vida.

Cuestionario de Reserva Cognitiva (CRQ) (Rami et al., 2011); la Escala de Reserva Cognitiva (CRS) (León, García & Roldan-Tapia, 2011); y el Cuestionario de Experiencias del Ciclo Vital (LEQ) (Valenzuela & Sachdev, 2007).

El primer instrumento para analizar es el Cuestionario del Índice de Reserva Cognitiva (CRIq) desarrollado por Nucci, Mapelli & Mondini (2012). En él, los autores definen a la reserva cognitiva como *“la capacidad de optimizar y de maximizar el rendimiento a través de dos mecanismos: el reclutamiento de redes y/o la compensación mediante estrategias cognitivas alternativas”*. Éste fue desarrollado en una muestra de 588 individuos sanos, con edades comprendidas entre los 18 y los 102 años. Presenta una estructura estratificada por sexo y edad (jóvenes, adultos y ancianos). Para nuestro objetivo actual, debemos destacar que los autores hacen una propuesta de agrupación de los ítems en tres ámbitos relevantes: la educación, la actividad laboral y las actividades de ocio. Así, el instrumento provee de una puntuación total, junto a tres sub-puntuaciones.

Como recordaremos, ya se indicaba que estas tres eran las principales áreas o secciones de interés, en las cuales habían alcanzado consenso la gran parte de investigadores. Por tanto, para tratar de alcanzar una visión más operativa debemos analizar los ítems que forman parte de esa puntuación (o índice) de reserva cognitiva. Así, el CRIq establece tres ámbitos relevantes: la educación, la actividad laboral y las actividades de ocio. La educación es operativizada como los años de formación educativa formal, junto al tiempo empleado en cursos de formación (con duración mayor a seis meses). Así, sumando el valor de ambas puntuaciones obtendremos la puntuación bruta del área educación.

La actividad laboral, o profesiones desarrolladas durante la edad adulta, es dividida en cinco niveles en función del grado de requerimiento intelectual y de responsabilidad personal. Antes de mencionar los cinco niveles, es vital que destaquemos que cuando hablamos de “requerimiento intelectual y de responsabilidad personal” estamos haciendo referencia a situaciones en las que las demandas de la tarea ponen al límite a los recursos del sistema para hacerle frente. Y estas situaciones son entendidas como contextos de afrontamiento de estrés. En este sentido, se considera a esta sección como un ámbito de actividad que refleja claramente la combinación de demandas de

carácter psicológico, cognitivo y social, como contextos de afrontamiento y de regulación de la respuesta de estrés.

Retomando con los cinco niveles de demanda, éstos son: 1) *Trabajos Manuales Poco Cualificados* para hacer referencia a empleos como agricultores, camareros, conductores, fontaneros, mecánicos,...; 2) *Trabajos Manuales cualificados* para englobar actividades como artesano, sastre, cocinero, enfermero, barbero,...; 3) *Trabajos Cualificados No Manuales* incluyen profesiones dispares como comerciante, sacerdote, agente inmobiliario, músico,...; 4) *Ocupaciones Profesionales* es un nivel que hace referencia a individuos con un alto grado de requerimiento intelectual y, especialmente, de responsabilidad personal ya que incluye a directores de una pequeña empresa, abogados, médicos, psicólogos, ingenieros, profesores,... Todas estas, en menor o mayor medida, son actividades con un componente marcado de incertidumbre, de eventos que demandan gran capacidad de habilidades sociales, de desafíos intelectuales constantes con constantes planteamiento y testeo de hipótesis, etc. Y, finalmente, 5) *El nivel con ocupaciones de mayor responsabilidad y demanda intelectual* como directores generales de una gran empresa, políticos, profesores universitarios, jueces, cirujanos, ...

Más allá de que estemos de acuerdo con las asignaciones de algunas profesiones y ocupaciones al nivel correspondiente de demanda intelectual y responsabilidad, sí que se considera útil esta propuesta de categorización de las profesiones. Así, dichas demandas hacen ver que la clave de estas actividades laborales, en su aportación a la reserva cognitiva, es en relación con el número y la intensidad de los desafíos de carácter cognitivo, social y/o físico a los que se ve expuesto el sistema de respuestas de estrés, dominado por el sistema nervioso, a lo largo del ciclo vital. Y, lo más importante, al éxito y/o fracaso que ha tenido dicho sistema para superar los desafíos. De este proceso de aprendizaje, se derivan los parámetros que determinan la capacidad, la eficiencia y la plasticidad del sistema para elaborar y/o seleccionar alternativas de respuesta adaptativas¹¹ (Barulli & Stern, 2013).

¹¹ Con respuestas adaptativas hacemos referencia a aquellas conductas cuyo desempeño o rendimiento esté en consonancia o sea superior al normativo, las cuales le permitan la autonomía funcional, emocional y económica. Esto, normalmente, es evaluado mediante una entrevista sobre autonomía en la toma de decisiones y en las actividades de la vida cotidiana, junto a una batería de test neuropsicológicos.

Por último, la multitud de posibles actividades estimulantes realizadas durante el tiempo libre la convierte en el área que mayor heterogeneidad puede generar entre los distintos cuestionarios y escalas de reserva cognitiva. Desde el CRIq, sus autores seleccionan 16 ítems que cuestionan la frecuencia de participación en las siguientes actividades: 1) *la lectura de periódicos o revistas*; 2) *la realización de las tareas del hogar (cocinar, limpieza,...)*; 3) *la conducción de un vehículo a motor*; 4) *hobbies y aficiones como los deportes, la caza, el baile, las cartas,...*; 5) *el uso de nuevas tecnologías como cámaras digitales, ordenadores,...*; 6) *actividades sociales como salir con los amigos, asistir a eventos grupales y comunitarios*; 7) *asistir al cine, al teatro*; 8) *exhibiciones, conciertos*; 9) *trabajos manuales como la jardinería, la artesanía o la costura*; 10) *el cuidado de niños y/o ancianos*; 11) *acciones de voluntariados*; 12) *actividades artísticas como la pintura, la escritura, la música*; 13) *ir de vacaciones (?)*; 14) *la lectura*; 15) *el cuidado de una mascota*; 16) *el controlar una cuenta bancaria persona*.

Como podemos observar, la lista propuesta en el CRIq es tremendamente exhaustiva. Aunque estemos pensando en otras actividades que podrían ser incluidas, debemos ser conscientes de que dicho objetivo es interminable. Además, no todas las actividades propuestas por dichos autores obtendrían un amplio consenso para considerarse actividades con igual potencial neuroplástico, el cual es el mecanismo o propiedad principal que subyace al efecto de variables protectoras o de resiliencia.

Para finalizar este primer instrumento propuesto por Nucci, Mapelli & Mondini (2012), debemos hacer énfasis en que los problemas que plantea la inclusión de más o menos actividades estimulantes, la asignación de determinadas profesiones a niveles mayores o menores de demandas, ... nos deben llevar a tomar consciencia de que dichas actividades, y todo lo que conllevan, van a ser operativizadas y codificadas numéricamente para determinar su aportación al índice de reserva cognitiva. Así, en el caso del CRIq, por un lado, se cuantificó la actividad laboral como el número de años ejerciendo su/s profesión/es. Y dicha puntuación era multiplicada por el nivel de demandas asignado/s a dicha/s actividad/es. Por otro, las actividades de ocio se respondían en dos niveles: la frecuencia (nunca/raro versus a menudo/siempre) y los años de práctica. La puntuación es obtenida de la suma de años de actividades cuya frecuencia

de practica sea a menudo/siempre. Así, de la suma de estas tres puntuaciones (educación, profesión y actividades de ocio) se obtiene la puntuación total de reserva cognitiva.

El segundo instrumento es el Cuestionario de Reserva Cognitiva (CRQ) desarrollado por Rami et al., (2011). Estos autores vuelven a la perspectiva original al definir la reserva cognitiva como *aquella capacidad del cerebro adulto de minimizar la manifestación clínica de un proceso neurodegenerativo*. Esto es, se emplea este concepto para explicar la falta de correspondencia (o discrepancia) signos-síntomas. El instrumento fue desarrollado en una muestra de 55 individuos sanos y 53 pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer.

Debemos destacar que es un cuestionario de aplicación breve al constar de ocho ítems, que recogen las principales áreas relevantes para la reserva cognitiva. Éstas son: 1) *Escolaridad* (0, sin estudios; 1, lecto-escritura; 2, básica; 3, primaria; 4, secundaria; 5, universitario); 2) *Escolaridad de los Padres*¹² (0, no escolarizados; 1, básica o primaria; 2, secundaria o superior); 3) *Cursos de Formación* (0, ninguno; 1, uno o dos; 2, entre dos y cinco; 3, más de cinco); 4) *Ocupación Laboral* (0, No cualificado; 1, cualificado manual; 2, cualificado no manual; 3, profesional; 4, directivo); 5) *Formación Musical* (0, ni toca instrumento ni escucha música frecuentemente; 1, toca poco o escucha música frecuentemente; 3, formación musical reglada); 6) *Idiomas para conversar* (0, materno; 1, idioma materno más dialecto; 2, dos idiomas; 3, más de dos idiomas); 7) *Actividad lectora* (0, nunca; 1, ocasionalmente; 2, entre dos-cinco libros al año; 3, de cinco a diez libros al año; 4, más de diez); 8) *Juegos intelectuales* como ajedrez, puzzles, crucigrama, ... (0, nunca; 1, ocasionalmente; 2, frecuentemente).

En este caso, el CRQ recoge el área de Educación propuesto por el CRIq a través de los ítems 1 y 3. También hace referencia a las profesiones u ocupaciones laborales con el ítem 4. Sin embargo, la sección de actividades de ocio durante el tiempo libre es organizada diferencialmente. El CRQ determina como necesarios los ítems correspondientes a la formación musical, el manejo de idiomas que permita mantener una conversación, la actividad lectora y los juegos intelectuales (ajedrez, crucigramas, ...).

¹² La escolaridad de los padres es una variable que se tiene en cuenta debido a su relación con otras variables con efecto directo como son el estatus socioeconómico, el acceso a una alimentación saludable, a la educación, a los cursos de formación extracurriculares, etc.

Probablemente sean cuatro ámbitos de actividad humana capitales para la formación de la reserva cognitiva. Sin embargo, no podemos obviar que la propuesta de Nucci, Mapelli & Mondini (2012) con el CRIq es bastante más exhaustiva a este respecto. Pero... *¿Supone alguna mejora el incluir dichas actividades extra como el uso de nuevas tecnologías, la realización de actividades plásticas como la pintura y/o el cuidado de una mascota?* Probablemente, no.

La clave aquí es tomar consciencia de que, independientemente de la propuesta a analizar, todas ellas van a redundar en las tres secciones generales: la educación, la ocupación laboral y las actividades de ocio, en las cuales debemos incluir la actividad física regular (Scarmeas et al., 2009), los hobbies y aficiones (Helzner et al., 2007), la alimentación (Feart et al., 2009), el ciclo sueño-vigilia, y otras variables que influyen en la neuro-plasticidad y, en definitiva, en la salud y la calidad de vida de las personas (Hughes & Ganguli, 2010).

En tercer lugar, vamos a revisar la Escala de Reserva Cognitiva (CRS) desarrollada por León, García y Roldan-Tapia (2011). Estos autores entienden por reserva cognitiva *al constructo que pretende explicar la falta de correspondencia observada entre la cantidad de daño o de patología cerebral y sus manifestaciones clínicas*. Lo conciben como un concepto que refleja la variabilidad individual a nivel cerebral ante la ejecución de tareas y lo consideran aplicable tanto a personas sanas como a aquellas con daño cerebral. Estas dos cuestiones son importantes, ya que: por un lado, indican que los autores siguen una aproximación operativa al constructo RC bajo la perspectiva de *cómo de activa es la vida de un individuo*, pero hacen referencia a él como un concepto que *refleja la variabilidad individual a nivel cerebral ante la ejecución de tareas*. Esto ya indicamos que fue una contradicción teórica que marcó la mayor parte de instrumentos de medida propuestos a partir de la segunda definición formal de Stern y su equipo en 2009. Y, muchos de ellos, complementan el índice de reserva cognitiva (obtenido mediante una escala y/o cuestionario) con la aplicación de una batería neuropsicológica (la cual suele incluir la sub-escala de vocabulario del WAIS o el NART - *National Adult Reading Test* -, entre otras para evaluar las funciones ejecutivas, atencionales, etc.) para obtener información sobre el desempeño individual a nivel cerebral ante estas tareas, y explorar su relación con los índices de reserva cognitiva.

Por otro lado, es de vital importancia destacar que dicho concepto de reserva cognitiva, como variable íntimamente relacionada con la resiliencia y la neuroplasticidad, es aplicable tanto a población sana como a aquella que presenta cierta patología cerebral. Por tanto, esto es signo claro de un intento de aproximación transversal sobre la reserva cognitiva, que vaya más allá de la mera discrepancia signo – síntoma y que supera las distinciones teóricas con conceptos afines como el mantenimiento cerebral.

Volviendo a nuestro objetivo de análisis, debemos apuntar que dicha escala fue desarrollada y testada en una muestra de 95 individuos sanos, divididos por sexo y edad (jóvenes y mayores). La escala está conformada por 25 ítems que deben ser respondidos para los periodos de juventud (18-35 años), adultez (36-64 años) y madurez (65<), con respuestas de frecuencia tipo Likert. La propuesta teórica de los autores se divide en cuatro áreas o secciones relevantes, en las cuales se incluyen actividades concretas:

1) en *Actividades de la vida cotidiana* se incluye el control sobre los asuntos personales y económicos, la realización de las actividades domésticas y el uso básico de tecnología. Estos cuatro ítems tratan de computar la autonomía funcional y económica del individuo en su vida cotidiana. Probablemente, esta sección sea útil cuando se aplica en población premórbida para detectar el comienzo de la sintomatología. Sin embargo, es poco útil para población sana promedio, ya que es muy probable que no sea capaz de discriminar entre individuos, mostrando un efecto techo (ej. al obtener siempre la puntuación máxima posible);

2) En *Formación-Información*, se incluye cuatro ítems para computar la participación en cursos y/o talleres, el uso de otros idiomas o dialectos, el estar actualizados sobre información relevante a través de cualquier medio de comunicación y sobre el uso más avanzado de las nuevas tecnológicas. Esta sección hibrida la formación informal junto al manejo de idiomas, y una actitud proactiva ante el hecho de “estar informados”. Aquí es fácil discrepar de la propuesta de los autores, ya que otorgan el mismo peso al manejo de idiomas que a la actitud de estar informados. La cual es difícil de precisar y determinar si esa actitud proactiva ayuda a consumir información útil y relevante (esto es, conocimiento) o, todo lo contrario.

Antes de continuar, es importante destacar que el índice de reserva cognitiva proporcionado por esta escala no introduce la educación formal (años de escolaridad) ni la ocupación laboral como un componente a computar en la reserva cognitiva. Por contra, hacen énfasis en otras variables (áreas de actividad) como más relevantes o adecuadas para representar a la reserva cognitiva, y estas son el control/autonomía funcional y económica y/o la realización de cursos de formación no reglada y voluntaria. A priori, parece que estos autores se inclinan por incluir áreas de actividad en las que se muestre cierto componente de participación voluntaria, por parte de los individuos.

3) *Hobbies-Aficiones* refleja la categoría de actividades estimulantes no regladas, entendidas por algunos como actividades de ocio. En esta categoría los autores seleccionan: la lectura, la escritura, la pintura, la realización de juegos intelectuales, el escuchar música, el tocar un instrumento musical, la colección de objetos, la realización activa de viajes, la asistencia a eventos culturales, la realización de manualidades, la cocina, el ir de compras de forma activa, y, por último, la realización de actividad física.

En la propuesta de los autores cada una de estas actividades está reflejada en un ítem a computar en la puntuación total de reserva, con igual peso explicativo. Lo cual puede generar cierto grado de discrepancia al proponer que puede ser equiparable el impacto de la lectura y el ir de comprar (“de forma activa”) en la reserva. En este sentido, se entiende que los autores incluyen dicha actividad ya que un análisis a nivel de “procesos cognitivos” puede alcanzar consenso en que la misma implica la activación de la memoria de trabajo en el cálculo de precios, la comparativa de éstos buscando el ahorro, etc. Además, se podría discutir si dicha actividad incluye un componente significativo de actividad física aeróbica – buscando el símil de aquellos estudios que observan neuro-plasticidad en roedores, ante la sola actividad de correr en la rueda (Hötting & Röder, 2013; Pietrelli et al., 2018) – y de interacción social.

4) *Vida Social*, para computar actividades como la visita asidua a familiares y/o amigos, la realización de actividades de voluntariado y/o de convivencia, la relación con personas de otras generaciones.

Es curioso observar las discrepancias entre los instrumentos revisados hasta ahora. Otorgándose distinta importancia a determinadas actividades, como a la actividad física,

en la varianza explicada del índice de reserva cognitiva que se obtiene de cada uno de los mismos. Así, la actividad física representa un valor minúsculo tanto en el CRIq como en la CRS, mientras que en el CRQ no está reflejado. También, tal y como se ha hecho referencia previamente, se observan diferencias importantes en el peso explicativo otorgado a ámbitos de actividad capitales como la formación formal (o escolaridad) y la actividad profesional o laboral.

El cuarto, y último, instrumento a revisar es el denominado Cuestionario de Experiencias Vitales (LEQ)¹³ desarrollado por Valenzuela & Sachdev (2007). Este instrumento fue desarrollado para evaluar y cuantificar la actividad mental compleja ejecutada a lo largo del ciclo vital. A diferencia de los tres instrumentos previamente revisados, éste fue desarrollado antes de la segunda definición formal propuesta por Stern y su equipo en 2009. Por tanto, está basado en el concepto de “reserva cerebral”, entendida como “*la propiedad del sistema nervioso central relacionada con la actividad mental compleja, la cual puede mediar en el curso y en la expresión clínica de las lesiones cerebrales.*”. Éste surgió producto de un trabajo de metaanálisis previo realizado por los mismos autores (Valenzuela & Sachdev, 2006), en el cual revisaron 22 estudios de cohorte y observaron que altos niveles de actividad mental compleja estaba asociado con un 50% menos de incidencia de demencia.

El instrumento fue desarrollado y testado inicialmente en una muestra de 103 individuos sanos, con edad superior a 60 años. Estos participantes voluntarios fueron sometidos a una evaluación integral exhaustiva. Así, recibieron una evaluación neuropsicológica, una revisión médica, una entrevista psiquiátrica y psicosocial. Además, fueron sometidos a un análisis cerebral *in vivo* mediante una resonancia magnética funcional. Este proceso evaluativo fue realizado al inicio de su participación, así como en un seguimiento a los 12 y 18 meses posteriores a esta evaluación inicial. Finalmente, 96 individuos, de 103 iniciales, fueron quienes conformaron la muestra de estudio al mostrar disponibilidad para el seguimiento.

Este instrumento está conformado por 42 ítems, y emplea un sistema de puntuación que complementa una escala tipo Likert de cinco niveles junto a un apartado

¹³ Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ) es un instrumento desarrollado para la evaluación de la actividad mental compleja que se ha llevado a cabo a lo largo del ciclo vital.

de respuestas libres, en el cual se debe indicar la frecuencia e intensidad de la participación en dicha actividad. Hay que destacar que, pese a estar realizado antes del 2009, los autores emplean un modelo de reserva cerebral que incluye los tres mismos ámbitos de actividad que la mayoría de los instrumentos mencionados. Así, la educación, la ocupación laboral y las actividades estimulantes cognitivamente (asociadas al estilo de vida) son los ámbitos que aglutinan las denominadas como “actividades mentalmente complejas”. Sin embargo, la estructura de este instrumento es bastante más compleja.

Los autores establecen dos dimensiones generales: por un lado, tres niveles o etapas de vida (adultez joven, vida media y vida tardía) que incluyen ítems generales y específicos para cada una de ellas. Por otro, se establece la dimensión de actividad mental compleja, dividida en actividades mentales específicas e inespecíficas.

En el nivel “Adultez Joven”, que va desde los 13 hasta los 30 años, se incluyen ítems específicos sobre el alcance y la naturaleza de las experiencias educativas. Se computan los cursos de educación postsecundaria (esto es, voluntarios), teniéndose en cuenta la duración y la complejidad intelectual de los mismos para su valoración o puntuación. Por tanto, a diferencia de los instrumentos previamente citados, no se limitan a contabilizar los años de educación si no que establecen una graduación más precisa y con capacidad de discriminar entre la inversión educativa de distintos individuos.

En el nivel “Vida media” (30-65 años), los ítems se centran en las actividades laborales realizadas. Estas son puntuadas en función de la clasificación ASCO (1997)¹⁴. Además, se cuestiona sobre las demandas de gestión desempeñadas. Para ello, se realiza una estimación a través de conocer el número de empleados o de compañeros sobre los cuales es responsable el individuo evaluado.

En el nivel “vida tardía” (>65), los ítems exploran las actividades estimulantes de tipo intelectual y social que se realizan de forma habitual. Al igual que en el resto, se debe indicar la frecuencia y la intensidad de participación en cada una de ellas.

¹⁴ Clasificación Estándar Australiana de Ocupaciones (ASCO; Australian Bureau of Statistics, 1997)

Por último, se incluyen cuestiones transversales a cualquiera de los periodos vitales que pretenden reflejar la participación de los individuos en actividades mentales no específicas como: tocar instrumentos musicales, realizar actividades plásticas y/o artísticas, la lectura y escritura, la interacción con familias y/o con amigos, la práctica de ejercicio físico y/o de una disciplina deportiva, la formación continua en idiomas, la realización de viajes de forma activa y, finalmente, la realización de hobbies – aficiones.

Tras el análisis de estos instrumentos, seleccionados por Kartschmit, Mikolajczyk, Schubert & Lacruz (2019) en su revisión sistemática sobre las propiedades psicométricas de los principales cuestionarios de reserva cognitiva, podemos concluir que cada uno de ellos muestra ventajas e inconvenientes. Así, Kartschmit, Mikolajczyk, Schubert & Lacruz (2019) destacan a la Escala de Reserva Cognitiva (León, García & Roldan-Tapia, 2011) y al Cuestionario de Reserva Cognitiva (Rami et al., 2011), como aquellos con las mejores propiedades psicométricas. Sin embargo, la propuesta de estructura (dimensiones) y de puntuación que incluye el Cuestionario de Experiencias Vitales (LEQ), desarrollado por Valenzuela & Sachdev (2007), es la más completa y precisa (en términos de capacidad de discriminar entre el historial vital de dos individuos y las actividades estimulantes realizadas por los mismos). Así mismo, existen también diferencias de importancia secundaria (pero que deben tenerse en cuenta, en función de los condicionantes experimentales) como el tiempo de aplicación. Así, observamos como el CRQ se aplica en 2 minutos, la CRS en 15 y el LEQ en 30 minutos. Esto es relevante, debido a que hay factores como la “fatiga experimental” que puede hacer peligrar la validez y la fiabilidad de las respuestas dadas en instrumentos que requieren de un periodo largo para su cumplimentación.

Para finalizar este apartado querría retomar la pregunta que encabeza el mismo: *¿Qué afecta a la reserva cognitiva?* O, dicho de otro modo, qué variables y en qué medida (cuánta varianza) explican el desarrollo del recurso o capacidad del sistema para afrontar los daños cerebrales y evitar un funcionamiento cognitivo deficitario, que se manifieste en un comportamiento no funcional o inadaptado. Y a este respecto, no parece existir un consenso teórico ni práctico entre los investigadores. Las áreas de educación, de ocupación laboral, de actividades de ocio estimulantes a nivel cognitivo y social (como la lectura, la pintura, los idiomas, los viajes culturales activos, etc.), el ejercicio físico, la alimentación, etc. están respaldadas por literatura científica al mostrar un efecto positivo

sobre la neuro-plasticidad a nivel local y a nivel de circuitos. Observándose efectos protectores frente a diversos daños cerebrales y enfermedades neurodegenerativas (Cheng, S. T., 2016; Feart et al., 2009; Garibotto et al., 2008; Helzner et al., 2007; Hughes & Ganguli, 2010; Jefferon et al., 2011; Meng & D`Arcy, 2012; Qui et al., 2001; Scarmeas et al., 2009; Whalley et al., 2004; Zahodne et al., 2014). Sin embargo, no existe un instrumento de medida que recoja estas variables y que establezca un sistema de puntuación que permita discriminar de forma fina entre individuos. Los instrumentos de medida de la reserva cognitiva no deberían limitarse a las típicas variables asociadas a las “actividades mentales complejas”. Esto ha impedido avanzar en el conocimiento de por qué estas actividades tienen un rol protector frente al envejecimiento y el daño cognitivo asociado. Todas estas áreas son contexto de afrontamiento de estrés, tanto a nivel psicológico, físico como celular (estrés oxidativo).

En este sentido, considero útil el desarrollo de un instrumento psicométrico (ya sea en forma de escala o de cuestionario) que permita obtener un índice numérico estimado, de fácil y rápida obtención, de reserva cognitiva. El cual incluya las áreas capitales para la neuro-plasticidad citadas. Sin embargo, los esfuerzos teóricos y de investigación deben orientarse por establecer un protocolo de análisis más efectivo y transversal para la cuantificación de la reserva cognitiva. En este sentido, el estudio de las respuestas de estrés ante eventos estresantes de tipo psicológico, cognitivo, social y físico, se considera vital para alcanzar un entendimiento de los mecanismos que hacen a la reserva cognitiva como una variable de resiliencia protectora, no solo frente al declive cognitivo normal y la demencia asociada a la edad, si no ante cualquier otro tipo de patología sistémica como los trastornos cardiovasculares, el cáncer, trastornos de impulsividad y del comportamiento, etc. y, en definitiva, cualquier condición de salud que afecte a la calidad de vida de los individuos.

4. Factores a los que afecta la Reserva: más allá del envejecimiento y la demencia

La Reserva Cognitiva ha sido relacionada principalmente con el deterioro cognitivo normal y con la demencia relacionada con la edad, llegándose a informar de efectos moderadores sobre la vulnerabilidad genética a la demencia (Dekhtyar et al., 2019). Estas áreas de estudio, íntimamente relacionadas, han sido objeto de múltiples

propuestas teóricas explicativas. Todas ellas incluyen hipótesis de trabajo sobre la etiología de estas condiciones patológicas. Pero...si realizamos un análisis de los fundamentos (no superficial), podremos observar que distintas propuestas explicativas son altamente interactivas.

Como adelantaba, el envejecimiento precoz y/o la demencia han sido objeto de múltiples propuestas explicativas como la hipótesis vascular, la inflamatoria, la neurotoxicidad e, incluso, la debida a factores psicosociales (Fratiglioni & Qui, 2011). En este sentido, distintos estudios observacionales han constatado que una cantidad significativa de individuos con demencia presentan “etiologías” mixtas que combinan signos alterados de tipo neurodegenerativo y vascular (Schneider et al., 2007).

Todos estos procesos patológicos son acumulativos y de larga duración. Y están altamente asociados al estrés, considerándose a éste como el proceso central y clave que modera su desarrollo y su manifestación. En concreto, se hace referencia a los sistemas de respuestas de estrés, y a la carga alostática consecuente, como los fenómenos clave en dicha moderación (McEwen, 1998; 2007).

Antes de continuar ahondando en esta línea de reflexión transversal sobre los fundamentos, hay que destacar que las funciones protectoras asignadas a la reserva cognitiva no se limitan a compensar el deterioro cognitivo y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento (Colangeli et al., 2016; Lavrencic, Churches & Keage, 2018; Roldán-Tapia, García, Cánovas & León, 2012; Stern & Barulli, 2019).

Existe abundante literatura sobre la influencia protectora de la reserva cognitiva en la recuperación de los procesos cognitivos en lesiones cerebrales traumáticas. Ejemplo de ello es el trabajo de Schneider et al. (2014), quienes evaluaron si el nivel educativo (como medida de reserva cognitiva) era predictor de la capacidad de los individuos para tener una recuperación total (sin ningún tipo de discapacidad) tras una lesión cerebral traumática de moderada a grave. Efectivamente, el nivel educativo mostró ser un predictor fiable en la capacidad de recuperación de los individuos. Además, los autores observaron una relación dosis-respuesta. Esto es, que un mayor nivel educativo se asociaba a una mayor probabilidad de recuperación total sin secuelas. Los autores

postularon que la reserva cognitiva ejercía un efecto de potenciación de la adaptación neural durante la fase de recuperación tras el daño cerebral traumático.

Otro estudio en esta línea es el de Stenberg et al., (2019), quienes investigaron si la reserva cognitiva moderaba las diferencias individuales en el rendimiento cognitivo entre pacientes con lesión cerebral traumática leve e individuos control. En este caso, los autores emplearon la subescala de Vocabulario (del *Wechsler Adult Intelligence Scale-IV* – WAIS-IV –) como índice estimado de reserva cognitiva. Sus resultados indican que los individuos con bajas puntuaciones en reserva cognitiva son más vulnerables a manifestar déficits cognitivos tras sufrir una lesión cerebral traumática leve.

También se han observado efectos protectores de la reserva cognitiva en individuos que han sufrido accidentes cerebrovasculares. En el estudio realizado por Shin et al. (2019) evaluaron si la reserva cognitiva moderaba el deterioro cognitivo y/o la capacidad de recuperación en individuos que habían sufrido un ictus (accidente cerebrovascular). La reserva cognitiva fue estimada a partir del nivel educativo y de la ocupación laboral. Sus resultados indican que los individuos con baja reserva cognitiva mostraban un mayor riesgo de deterioro cognitivo tras el ictus. Unido a esto, el nivel de educación mostró ser moderador del declive a largo plazo (evaluado en un periodo de seguimiento de 30 meses tras el ictus). Además, también observaron que cuanto mayor era el nivel educativo y/o la complejidad de la ocupación laboral mayor era la velocidad de recuperación. Por tanto, los autores concluyeron que la educación y la ocupación laboral, como estimaciones de la reserva cognitiva, mostraban un efecto protector que amortiguaba el deterioro cognitivo causado por el ictus y, además, promovían una recuperación cognitiva más rápida.

Las afirmaciones anteriores, respecto a los efectos positivos de la reserva cognitiva sobre los déficits derivados de los accidentes cerebrovasculares, son reforzadas por otros estudios como el de Umarova et al. (2019). En este caso, los autores emplean los años de educación – como índice de reserva cognitiva – para evaluar si tiene un efecto amortiguador sobre la disminución del rendimiento cognitivo y de la capacidad de autonomía personal en individuos que han experimentado un ictus agudo. Es importante destacar que los autores controlaron variables como la edad, el intervalo temporal entre lesión – evaluación, y el tamaño de la lesión ocasionada por el ictus. Los autores reportan

que, en la fase de ictus agudo, los años de educación predijeron el rendimiento cognitivo en diversas áreas, entre ellas destacan: el estado atencional de alerta, la memoria de trabajo, así como las funciones ejecutivas. Ante estos resultados, los autores concluyeron que la reserva cognitiva contribuía a la variabilidad interindividual en el rendimiento de diversos procesos cognitivos en el periodo inicial tras ictus. Tener esto en cuenta es vital para poder planificar estrategias de rehabilitación individualizadas.

En el área de las enfermedades neurodegenerativas, la reserva cognitiva ha mostrado resultados positivos más allá de las demencias y/o de la enfermedad de Alzheimer (Colangeli et al., 2016).

En este sentido, Hindle, Martyr & Clare (2014) realizaron un trabajo de revisión exhaustivo sobre el rol de la reserva cognitiva en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Este trabajo consistió en una revisión sistemática y en un metaanálisis de efectos aleatorios. Su objetivo fue analizar si la reserva cognitiva era aplicable al rendimiento cognitivo y/o al declive cognitivo derivados de la demencia asociada al Parkinson. Los autores establecieron la educación, la ocupación laboral y las actividades de ocio como los indicadores de reserva cognitiva.

Dichos autores solo hallaron estudios que relacionaban los niveles de educación con el rendimiento cognitivo en la enfermedad de Parkinson. Estos estudios (más de una treintena) reportaban asociaciones estadísticamente significativas entre la educación superior y el rendimiento en pruebas neuropsicológicas que evaluaban procesos como: la cognición global, la capacidad atencional, las funciones ejecutivas, la función visoespacial y la memoria. Además, indican una asociación negativa pequeña, pero estadísticamente significativa, entre la educación superior y la tasa de deterioro cognitivo. Así, los autores concluyeron que niveles altos de educación se asocian con: por un lado, un rendimiento cognitivo significativamente mayor y, por otro, con una ralentización del deterioro cognitivo derivado de la enfermedad de Parkinson.

Por último, los autores destacan que no disponían de la suficiente información para evaluar si la reserva cognitiva se asociaba a una reducción de la demencia a largo plazo en la enfermedad de Parkinson.

Otra condición neuropatológica, como la Esclerosis Múltiple, también ha sido relacionada con la reserva cognitiva. Sobre esta temática, un trabajo de gran relevancia es el estudio transversal realizado por Ifantopoulou et al. (2019). Estos autores realizaron una revisión bibliográfica que los llevó a afirmar que sólo entre el 40-70% de los pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple muestran un deterioro cognitivo. Además, mediante el empleo de técnicas de resonancia magnética, observaron que sólo entre el 33-50% de la varianza del deterioro cognitivo podía ser explicado por el grado de afectación cerebral derivado de la enfermedad. Esta discrepancia, observada en la bibliografía existente, los llevó a realizar dicho estudio transversal para testar si la reserva cognitiva, estimada mediante el Cuestionario del Índice de Reserva Cognitiva (CRIq), podía ser una propuesta explicativa de esta varianza sin explicar por la enfermedad.

Para evaluar el rendimiento cognitivo emplearon la escala clínica denominada “*Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis – (BICA-MS) –*”, la cual goza de un amplio consenso clínico para su uso. Sus resultados indicaron una asociación negativa estadísticamente significativa entre el grado de discapacidad y el rendimiento cognitivo. Su resultado principal es el efecto protector moderador estadísticamente significativo de la reserva cognitiva sobre los efectos del volumen cerebral total y el volumen específico de sustancia gris sobre el rendimiento en memoria verbal. Este resultado destacado fue obtenido tras controlar variables como el género, el grado de discapacidad y/o los niveles de depresión reportados. Estos resultados llevaron a los autores a indicar que la principal aplicación de la reserva cognitiva en esta población clínica era en lo referente al rendimiento en memoria.

Estos resultados, sobre los efectos protectores moderadores de la reserva cognitiva, sobre el impacto derivado del daño cerebral en la cognición de pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple, han sido respaldados por otros estudios de revisión como el de Santangelo et al. (2019). Este grupo llevó a cabo un estudio meta-analítico, con enfoque de meta-regresión de efectos aleatorios, para testar el rol de la reserva cognitiva como posible moderador del impacto cognitivo del daño cerebral derivados de la esclerosis múltiple. Sus resultados indicaron que la reserva cognitiva moderaba la relación entre el daño cerebral y la capacidad de fluidez verbal. Así, en este caso, los autores enfatizaron el rol protector la reserva cognitiva frente al daño cerebral en el rendimiento de los procesos léxicos y de flexibilidad cognitiva. Por tanto, al igual que en

los dos trabajos anteriores, se hace palpable la necesidad de realizar estudios longitudinales que permitan explorar el rol de la reserva cognitiva en los diferentes estadios de distintas condiciones neuropatológicas.

Otras condiciones médicas en las que la reserva cognitiva ha mostrado un efecto positivo sobre los déficits cognitivos manifiestos son: en la cirrosis y en la encefalopatía hepática (Amodio et al., 2017), así como en alteraciones de la sustancia blanca (Brickman et al., 2009).

Por último, debemos destacar que la reserva cognitiva ha mostrado un rol protector frente a trastornos del comportamiento. Así, mostró un efecto positivo sobre el retraso en el inicio y en la disminución de la gravedad de los signos y síntomas asociados a trastornos por abuso de sustancias (Cutuli et al., 2019).

Al igual que en la demencia y en el envejecimiento normal (o, dicho de forma más precisa, “normativo”), todas estas patologías y/o trastornos de la conducta han sido asociados directa o indirectamente al estrés, en concreto, a las respuestas de estrés y a la carga alostática. La clave aquí es que, actualmente, las posibles relaciones entre la reserva cognitiva y el estrés siguen sin estudiarse.

Para tratar de facilitar la “visión” del panorama actual sobre la reserva cognitiva, enumeraremos los siguientes puntos:

1) Distintos estudios estiman que sólo el 50% de la variabilidad interindividual en el deterioro cognitivo observado puede ser explicado por las medidas actuales de las condiciones neuropatológicas habitualmente asociadas con la edad (Qiu, Blackman, Winblad et al. 2001; Baltes & Kuhl, 1992; Chapko, McCormack, Black, Staff & Murray, 2017). Esto sugiere que otros factores, entre los que se propone a la reserva cognitiva, están influyendo en la evolución del estado cognitivo de los individuos normativos (sin demencia) y los no normativos.

2) A este respecto, se han obtenido evidencias empíricas que apoyan la idea de que individuos con altos niveles de reserva cognitiva, medidos a través de estimaciones indirectas con escalas, cuestionarios y/o *proxies* asociados (como la educación, la

ocupación laboral, la inteligencia, etc.), muestran un mejor rendimiento cognitivo y un menor riesgo de deterioro cognitivo leve y/o de demencia (y otros tipos de patologías neurodegenerativas y/o de trastornos del comportamiento).

3) El estrés, específicamente los patrones aprendidos de respuesta al estrés y la carga alostática, muestran un efecto potenciador que acelera la manifestación y el curso negativo de los procesos neuroquímicos, fisiológicos y hormonales que caracterizan al envejecimiento y de los déficits cognitivos asociados al mismo, así como de las distintas condiciones neurodegenerativas (como el Alzheimer, el Parkinson, etc.) y los déficits cognitivos asociados a éstas. Así mismo, se ha observado un efecto negativo del estrés sobre los procesos propuestos como etiología de estas condiciones de salud (alteraciones vasculares, inflamatorias, neurotoxicidad, etc.). Por último, las respuestas de estrés alteradas, reflejo de la carga alostática, también se han observado como potenciadoras de trastornos del comportamiento – como trastornos de ansiedad, depresión, impulsividad, compulsividad, abuso de sustancias, etc. – (McEwen, 1998; 2006; 2007; 2016).

4) Hasta la fecha, no se han realizado estudios que evalúen una posible relación entre la reserva cognitiva y las respuestas de estrés. Que tenga constancia, solo se ha realizado el estudio de Udeh-Momoh et al., (2019) para evaluar la posible relación entre la reserva cognitiva y la carga alostática, específicamente de sus efectos promotores de la enfermedad. Así, estos autores analizaron el efecto de la presencia de altos niveles basales o tónicos de cortisol (índice de carga alostática) como predictor de la progresión clínica de la Enfermedad de Alzheimer (EA), en conjunción con alteraciones del amiloide- β ($A\beta$). Observaron que la hipersecreción de cortisol aceleraba la transición clínica al deterioro cognitivo leve y a la EA en individuos cognitivamente sanos con presencia patológica de $A\beta_{42}$. Los autores afirmaron que la reserva cognitiva parecía tener un efecto moderador en esta progresión patológica, ya que los individuos de alto riesgo que tenían puntuaciones altas en reserva mostraban una demora en la aparición y/o una progresión más lenta de la evolución de la demencia.

5) A diferencia de la reserva cognitiva, constructos teóricamente relacionados con ella como: el enriquecimiento ambiental, la resiliencia psicológica o, incluso, la neuroplasticidad si han sido extensamente relacionados con el estrés, mostrando efectos

protectores, a nivel celular, de circuitos, sistémicos y comportamentales, frente a éste (Barulli & Stern, 2013; McEwen, 2016).

5) Por tanto, se consideran necesarios dos cambios de enfoque en el estudio de la reserva cognitiva, con el objetivo de entender por qué y cómo tiene efectos protectores frente al envejecimiento y el daño cerebral.

En primer lugar, una conceptualización de ésta que vaya más allá de la ejecución de actividades mentalmente complejas. Esto es, la consideración de la actividad física, la alimentación y/o de gestión emocional como partes fundamentales para el desarrollo positivo de la misma.

En segundo, una perspectiva de estudio que evalúe cómo son los sistemas de respuesta de estrés (principalmente el sistema autónomo y el sistema neuroendocrino) en individuos con alta y baja reserva cognitiva. En paralelo, deberían realizarse estudios prospectivos en población joven que permitan estudiar esta relación *a priori*. Así, se podría conocer qué áreas tienen más peso en la demora de la aparición de daños cerebrales, así como en la discrepancia entre daño cerebral y la manifestación clínica.

De este modo, podríamos conocer el peso específico de realizar actividades mentalmente complejas, y de otras actividades de tipo social, de la actividad física, de la alimentación y/o, en mi opinión la más relevante, de cómo son los sistemas de respuesta al estrés (más o menos reactivos y/o su capacidad de recuperación a niveles basales óptimos).

5. El estrés y su afrontamiento: la resiliencia y la carga alostática.

En la vida cotidiana, empleamos habitualmente el término de “estrés” para hacer referencia a experiencias que son desafiantes a nivel emocional, psicológico y fisiológico.

Es recurrente escuchar a un familiar o un amigo decir: “estoy estresando”, para referirse a cómo le hacen sentirse experiencias en las que tienen una falta de control y que

lleva viviendo durante un periodo de tiempo prolongado. Además, indican que estas experiencias les resultan irritantes, así como física y emocionalmente agotadoras.

Es menos frecuente hablar del estrés en términos positivos. Es difícil escuchar a alguien afirmar que “tiene o está en un estado de estrés óptimo” pero, esta idea ya fue concebida por los investigadores del estrés desde hace décadas. Así, el denominado como “eustres” surgió para hacer referencia a experiencias que proveen de ese nivel óptimo de desafío necesario, siendo clave que los recursos del individuo sean superiores para poder afrontarlas exitosamente. Debemos especificar que estas experiencias son de duración limitada y, tras su superación, generan un sentimiento de superación y de logro en el individuo.

Es importante destacar que dichas experiencias no solo generan sentimientos de superación (o de fracaso) y de logro, si no que instauran patrones de actividad reforzados en los sistemas fisiológico y hormonal, que se encargan de las respuestas al estrés.

Los principales sistemas de respuesta al estrés se identifican con el sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal – (HPA) –. El primero es el responsable de actividades vitales como la tasa cardíaca y/o la conductancia eléctrica de la piel, mientras que el segundo es el responsable de la liberación de hormonas como los glucocorticoides.

Estos sistemas son altamente eficientes para hacer frente a estímulos estresores¹⁵ agudos, principalmente de carácter físico. Por ello, se les conoce como sistemas de lucha o de huida. Sin embargo, la capacidad de lenguaje de los seres humanos y la organización social de nuestras actividades nos lleva a experimentar periodos de estrés prolongados, recurrentes y de carácter psicológico¹⁶. Esto, unido a la capacidad de generar expectativas nos llevan a la activación de las respuestas de estrés en ausencia de evento estresante alguno. Esto se traduce en una acumulación progresiva de alteraciones del funcionamiento de dichos sistemas de respuesta al estrés, con nefastas consecuencias para nuestra salud.

¹⁵ Estímulos estresores hace referencia a cualquier estímulo y/o experiencia que amenace la homeostasis óptima del sistema.

¹⁶ Ver el libro de **Robert Sapolsky**: “*Why Zebras Don’t Get Ulcers*”.

El término “estrés” fue introducido por Hans Selye (1946) para hacer referencia a respuestas biológicas inespecíficas ante situaciones cambiantes. Actualmente, es definido como experiencias que causan sentimientos de ansiedad y de frustración debido a que las demandas son mayores que la propia capacidad del sistema para afrontarlas con éxito (Kudielka, Hellhammer & Wüst, 2009; McEwen, 2006). En este sentido, se ha introducido el concepto de carga alostática para hacer referencia a la afectación del funcionamiento de los sistemas neuroquímico, fisiológico y hormonal tras el afrontamiento no exitoso de eventos estresantes. La clave está en que esta carga da lugar a patrones de comportamiento reactivos, con consecuencias a largo plazo dañinas para la salud del individuo (McEwen, 2006).

Estos patrones de respuesta pueden caracterizarse, por ejemplo, por el mantenimiento de niveles sistémicos elevados de glucocorticoides de forma prolongada, pese a haber cesado ya el estímulo estresor. Otro caso puede ser la activación de dichas respuestas sin existir un estímulo físico presente. También se pueden observar alteraciones por defecto, en las cuales no se activan las respuestas de estrés cuando son necesarias para la supervivencia. Tal y como se ha indicado, estas alteraciones son el resultado de un fenómeno denominado como carga alostática, la cual depende del impacto de las experiencias vitales junto con los hábitos de vida, la dieta, el ejercicio y/o la carga genética.

Cuando hablamos de experiencias vitales hacemos referencia a una amalgama de sucesos tales como: la presión por el horario laboral y/o familiar, los distintos problemas cotidianos en el trabajo y/o en casa, los conflictos interpersonales; las condiciones derivadas de un estatus socioeconómico bajo como serían la incertidumbre por los ingresos, una pauta de alimentación deficitaria, el vivir en barrios marginales generadores de ansiedad y de miedo; la exposición a sustancias tóxicas y/o a estímulos ruidosos de forma crónica, ... Así, estas experiencias vitales no superadas exitosamente pueden ser la base para el desarrollo y la expresión de trastornos del comportamiento y de varias enfermedades (Arnsten, 2009; Datta & Arnsten, 2019; Schwabe & Wolf, 2009).

Se considera de vital importancia el reconocer los efectos protectores de los mediadores de las respuestas de estrés y su adaptación. Para ello, es necesario entender

que es el cerebro el órgano que da significado a las experiencias vitales, en términos de amenaza o de seguridad, controlando así los sistemas de respuesta al estrés.

El cerebro es el encargado de modelar las respuestas neuroquímicas, fisiológicas, hormonales y conductuales a cada situación y contexto. Dentro de este órgano nos encontramos con distintas estructuras relevantes para las respuestas de estrés: por un lado, se conoce al hipotálamo y los núcleos del tronco encéfalo como los responsables de las respuestas neuroendocrinas y autonómicas. Por otro, se identifican a regiones corticales y subcorticales como la corteza prefrontal, el hipocampo, el sistema límbico (en especial, a la amígdala), como áreas cognitivas superiores que desempeñan un rol clave en las respuestas al estrés, y no solo en procesos como la memoria, la ansiedad y la toma de decisiones.

Se ha observado que estas estructuras cerebrales son especialmente sensibles a las hormonas del estrés, en concreto, al efecto perjudicial de los glucocorticoides (así como a los neurotransmisores excitadores). Esto es debido al alto número de receptores de glucocorticoides que se expresan en las mismas.

El tipo de afrontamiento que aplicamos a las experiencias vitales determina que el patrón de respuestas de estrés sea, más o menos, adaptativo a corto, medio y largo plazo. Por tanto, la perspectiva de un cerebro saludable, como aquel con una gran capacidad de plasticidad que le proporcione un alto grado de resiliencia, es vital para mantener una correcta función cognitiva superior y unas adecuadas capacidades de autorregulación emocional y de autorregulación conductual (McEwen, 2016).

Llegados a este punto, entendemos que debemos poner el foco de atención sobre:

En primer lugar, cómo percibimos y cómo afrontamos conductualmente las experiencias vitales potencialmente activadoras de las respuestas de estrés.

En segundo, en el proceso de adaptación que realiza nuestro cuerpo ante dichos eventos y estímulos a los que nos vemos expuestos en nuestra vida diaria. Este proceso dinámico de adaptación para mantener el equilibrio inter-sistémico es conocido como *alostasis* (McEwen & Wingfield, 2003). Este término fue introducido por Sterling & Eyer

(1988) para hacer referencia a un proceso activo mediante el cual el organismo afronta los eventos cotidianos para mantener la homeostasis, pero en este caso se hace referencia a un proceso global sistémico interdependiente. Eso es, no se limita a un nivel local e independiente de otros sistemas y niveles. Así, mediante la emisión de las denominadas como respuestas de estrés el organismo pretende mantener un equilibrio u homeostasis, pero a través del cambio (o, mejor expresado, de los cambios neuroquímicos, fisiológicos, neuroendocrinos y comportamentales conocidos como respuestas de estrés).

Cuando estas respuestas de estrés, cuyo objetivo es para mantener la alostasis, se producen de forma múltiple y sostenida en el tiempo se aumentan las probabilidades de desarrollar una enfermedad. Para hacer referencia a este proceso acumulativo de desgaste surgió el término de carga alostática (Griffiths & Hunter, 2014).

Nuestro organismo responde ante cualquier estímulo percibido de nuestro medio interno (visceral, propioceptivo, ...), así como del medio externo. Por tanto, ante la percepción de un estímulo desafiante el organismo emite las mencionadas como respuestas inespecíficas de estrés. Estas respuestas, por defecto agudas, se traducen en la liberación de mediadores químicos como, por ejemplo, la secreción de catecolaminas (noradrenalina, adrenalina) que en segundos son capaces de aumentar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, ... con el objetivo de emitir una respuesta adaptativa para la supervivencia del individuo. Sin embargo, tal y como hemos indicado previamente, la capacidad de generar expectativas y los conocidos como estresores de carácter psicológico, prolongados y recurrentes son capaces de generar un tono elevado y crónico de estas sustancias circulando por el organismo. Esto se traduce en un proceso de adaptación constante con graves costes para la salud, por ejemplo, para el sistema cardiovascular con la ocurrencia de accidentes cerebrovasculares e infartos.

Una vez definido el estrés, las respuestas de estrés, el proceso de alostasis y de afrontamiento al estrés con sus posibles resultados: resiliencia *versus* carga alostática, vamos a entrar a explicar cómo el patrón aprendido de respuestas de estrés y la carga alostática son variables que aumentan la probabilidad de desarrollar una enfermedad. El tipo, el alcance y la evolución de la enfermedad depende de la vulnerabilidad genética y epigenética de cada individuo, así como de la interacción de ésta con la carga alostática (en su visión más amplia).

6. La carga alostática, el envejecimiento y otras patologías.

El estrés ha sido ampliamente relacionado con condiciones de salud como el proceso de envejecimiento; el funcionamiento de diversos tipos de memoria; el estado y el funcionamiento metabólico; los trastornos cardiovasculares; los trastornos gastrointestinales; con la respuesta inmune; con los trastornos de abuso de sustancias; con los niveles hormonales de testosterona y la libido; y un no desdeñable etcétera.

Actualmente, en el imaginario colectivo está extendida y afianzada la idea de que las experiencias vitales estresantes aceleran el envejecimiento y aumentan la probabilidad de desarrollar patologías de diverso tipo, como las vasculares. Esta idea comenzó a calar en el ámbito investigador en la década de los 90, gracias a trabajos como el estudio epidemiológico en humanos de Lynch, Kaplan & Shema (1997). Además, otros estudios que emplearon modelos animales ayudaron a consolidarla.

Como ya hemos ido esbozando previamente, la idea clave inicial es tomar consciencia de que el cerebro es el órgano capital para las respuestas de estrés. Esto es debido principalmente a dos cuestiones: por un lado, es el encargado de determinar qué es considerado como amenazante y, por tanto, estresante. Por otro, es el encargado de controlar los mensajes a los sistemas autónomo y al eje hipotálamo-pituitaria-adrenal para determinar las respuestas fisiológicas, hormonales y conductuales ante experiencias potencialmente generadoras de estrés.

Los primeros resultados contrastados, que indicaban una relación entre el cerebro, los sistemas de respuestas de estrés y el envejecimiento, se remontan a finales la década de los 60 y principios de los 70 con los estudios de Gerlach & McEwen (1972) y McEwen, Weiss & Schwartz (1968). Estos trabajos son pioneros en indicar que las principales estructuras del sistema límbico, como la amígdala, y el hipocampo eran sensibles a los efectos del estrés debido a la gran expresión de receptores para esteroides adrenocorticales, especialmente para los glucocorticoides. Estos trabajos fueron un estímulo que impulsó el inicio de multitud de estudios sobre las consecuencias a lo largo de la acción de los esteroides adrenales sobre la salud.

Una de las estructuras que más atención ha recibido en el estudio de las respuestas de estrés y el envejecimiento es el hipocampo. Estudios como los de Landfield, Baskin & Pitler (1981) y Sapolsky, Krey & McEwen (1986) comenzaron a sentar las bases teóricas y empíricas sobre la relación del hipocampo con el proceso de envejecimiento, así como con las hormonas de estrés. Actualmente se conoce que, además de ser una estructura clave en diversos tipos de memoria, el hipocampo juega un papel clave en la regulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, consistente en desactivar la respuesta de estrés hormonal, dando instrucciones para cesar la liberación de glucocorticoides. Esto es, en promover la inhibición de la liberación de cortisol, por parte de las glándulas adrenales, a través de un mecanismo de retroalimentación negativo.

Distintos estudios han observado cómo resultado de la exposición a situaciones de estrés no afrontadas exitosamente, se observa una atrofia del hipocampo. Este es un indicador de los efectos a medio y largo plazo de la carga alostática.

Esta atrofia estructural del hipocampo se transfiere alterando, no solo el rendimiento en diversos tipos de memoria, sino que también su función de inhibidor de la liberación de glucocorticoides (Hermanm & Cullinan, 1997; Jacobson & Sapolsky, 1991). Esto se traduce en una respuesta de estrés hormonal sostenida (carga alostática) conocida como hipótesis de la cascada de glucocorticoides (Sapolsky, Krey & McEwen, 1986).

Gracias a distintos estudios con roedores se disponía de datos que indicaban que los niveles basales elevados de glucocorticoides provocaban una aceleración del proceso de envejecimiento y una disfunción hipocampal que correlacionaba con el rendimiento deficitario en tareas de aprendizaje y de memoria espacial (Sapolsky, 1992). Sin embargo, no es hasta el trabajo longitudinal de Lupien et al. (1998) cuando se constató en humanos la mencionada relación entre el estrés, a través de los niveles de glucocorticoides, y el hipocampo. Así, en dicho estudio se realizó un seguimiento de entre cinco y seis años a 51 hombres adultos sanos. Se les monitorizó los niveles de cortisol en saliva durante dicho periodo y se comprobó que niveles basales elevados de cortisol predecían una reducción del volumen del hipocampo y una alteración de su funcionamiento, al observarse un rendimiento reducido en pruebas de memoria y de aprendizaje espacial (dependientes del hipocampo).

Es importante destacar que dicho fenómeno de retroalimentación negativa también se produce desde el córtex prefrontal, el cual se ha observado que también sufre una disminución del volumen cerebral debido a una atrofia dendrítica, junto una reducción del número de receptores de glucocorticoides tras periodos de estrés prolongado, perdiendo dicha capacidad de control inhibitorio de la liberación de glucocorticoides sobre el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (Bloss et al. 2010). El proceso contrario se observa en la amígdala, la cual ejerce un control de retroalimentación positiva. Esto es, se observa una hipertrofia dendrítica, junto a un aumento de la síntesis de receptores de glucocorticoides y se sobre-estimula la liberación de estos por parte de las glándulas adrenales (Hölzel et al. 2010).

Junto a los esteroides adrenales, los aminoácidos excitadores (como el glutamato) desempeñan un papel importante en los procesos de envejecimiento celular. A través del funcionamiento alterado de estos, en sinergia con los glucocorticoides, se producen fenómenos de excitotoxicidad extracelular mediados por calcio que aumentan el estrés oxidativo y el fenómeno de apoptosis celular. Estos procesos se identifican como aceleradores del envejecimiento celular y como promotores del desarrollo de patologías de diverso tipo como las cardiovasculares, así como de una remodelación de las sinapsis hipocampales, de la amígdala y/o del córtex prefrontal (Moghaddam, Bolinao, Stein-Behrens & Sapolsky, 1994; Lowy, Gault, & Yamamoto, 1993; Stein-Behrens, Lin, & Sapolsky, 1994; Venero & Borrell, 1999).

Además de los glucocorticoides, se han identificado otras hormonas relacionadas con el metabolismo que afectan al hipocampo y promueven el envejecimiento acelerado. Ejemplos de ello son la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).

El IGF-1 es una proteína de la familia de las hormonas de crecimiento, que se ha observado que participa en las funciones cognitivas y en el estado de ánimo (Nyberg, 2000). Así mismo, se ha observado que el IGF-1 tiene un papel clave en la capacidad de la actividad física para incrementar la neurogénesis hipocampal, y dicha función se ve alterada por la carga alostática (Aberg et al., 2000; Carro, Nunez, Busiguina & Torres-Aleman, 2000). Se han observado que episodios de estrés agudo provocan un aumento de la expresión de hormonas de crecimiento en el hipocampo, y el efecto contrario si el periodo de exposición al estresor es prolongado (Donahue, Kosik & Shors, 2006).

Otras hormonas como la ghrelina y la leptina también han mostrado una relación con el estrés, el hipocampo y el envejecimiento. Así, la ghrelina ha mostrado que promueve la formación de sinapsis en neuronas piramidales del hipocampo y mejora distintos procesos de memoria dependientes del mismo. Esta función se ve alterada cuando se presentan periodos de estrés crónico, por ejemplo, cuando son provocados por una alimentación deficitaria (Diano et al., 2006). La leptina, por su parte, ha mostrado tener una relación con el funcionamiento del hipocampo y los procesos cognitivos dependientes del mismo. Se ha observado que la glucosa y la insulina median la capacidad del ayuno para incrementar el transporte de leptina al cerebro. Así, un periodo prolongado de estrés, debido a una pauta de alimentación deficiente, altera la capacidad de la leptina para interactuar positivamente a nivel cerebral (Kastin & Akerstrom, 2001; Harvey et al., 2005).

Más allá de los glucocorticoides y los aminoácidos excitadores. Que distintos tipos de hormonas relacionadas con el metabolismo se relacionen con el estrés y con la plasticidad cerebral nos indica de la importancia de las experiencias estresantes, pero hace énfasis en aquellas experiencias estresantes relacionadas con las pautas de alimentación. Es importante destacar a la alimentación como una gran área con capacidad potencial para generar altas dosis de estrés e inflamación en el organismo. Estudios como el de Convit et al. (2003) muestran que los factores metabólicos relacionados con la regulación de la glucosa en sangre afectan al cambio del volumen hipocampal humano observado en pacientes que presentan un deterioro cognitivo leve asociado al envejecimiento.

Para tratar de poner en contexto el impacto del estrés crónico sobre el metabolismo y, por tanto, el almacenamiento, la producción y el uso de la energía, debemos entender que ante una situación de estrés agudo el organismo debe priorizar el suministro de energía hacia los músculos encargados de las respuestas de lucha y/o huida. Por tanto, cualquier proceso de almacenamiento de energía debe ser cesado. También se deben detener otros procesos como los digestivos, la reparación y el crecimiento muscular y óseo, etc. y, en definitiva, cualquier tipo de proceso anabólico que no esté relacionado con las respuestas de lucha y huida.

A partir de la activación del sistema simpático, y la inactivación del parasimpático, se inician una serie de procesos para evitar el almacenamiento y/o el

anabolismo, debiendo dedicar toda la energía disponible a la acción muscular. Así, se detiene la secreción de insulina, la liberación de glucocorticoides impide el transporte de nutrientes a los adipocitos, etc.

Además de los glucocorticoides, se liberan otras sustancias como el glucagón, la adrenalina y la noradrenalina para promover la descomposición de los triglicéridos que circulan en sangre en sustancias aprovechables para producir energía (como los ácidos grasos y/o el glicerol). También se activa la disponibilidad de glucosa a partir de: por un lado, la degradación del glucógeno y, por otro, a partir de la descomposición de proteínas en aminoácidos y la activación de procesos de gluconeogénesis.

Así, durante una situación estresante aguda el organismo es capaz de movilizar todos sus recursos, gracias a la acción de los glucocorticoides y otras sustancias, para proveer a músculos específicos de la energía suficiente para realizar las conductas de lucha y/o huida que nos permitan sobrevivir. Sin embargo, la exposición a estresores de carácter psicológico durante periodos prolongados conlleva una alteración del funcionamiento de todos y cada uno de estos parámetros (siendo estas alteraciones un reflejo de la carga alostática)¹⁷.

Este estado metabólico alterado conlleva graves perjuicios para la disponibilidad y el uso eficiente de la energía, pudiendo derivar en estados patológicos como el síndrome de cansancio crónico (Herzig, Hedrick, Morante, Koo, Galimi & Montminy, 2003; Schwartz, Woods, Porte, Seeley & Baskin, 2000; Mizock, 1995; Raison & Miller, 2003; Yoon et al., 2001).

Otra área de gran interés para comprender la relación entre el estrés crónico y el desarrollo de patologías es el de las enfermedades cardiovasculares. Éste quizá sea uno de los ejemplos que permiten comprender de forma más clara el efecto del estrés crónico sobre la salud.

¹⁷ Una forma clara de entender esto es la idea de que se produce un desgaste debido a una constante movilización de energía que no llega a emplearse en respuestas motoras de supervivencia.

Los efectos de una experiencia estresante tienen su reflejo más visual en la respuesta de estrés cardiovascular. Esto es, ante la presencia (o su expectativa) de un estímulo estresor se inicia una rápida respuesta cardiovascular para facilitar la supervivencia del individuo. De este modo, el corazón aumenta su ritmo de latidos, los vasos sanguíneos se contraen para aumentar la presión sanguínea, etc. Éstas y otras respuestas simpáticas se inician para proveer de sangre (oxígeno y nutrientes) a las fibras musculares de las piernas, las cuales son las encargadas de emitir respuestas motoras de lucha y/o huida para asegurar nuestra supervivencia. Sin embargo, el estrés psicológico crónico (asociado principalmente con las expectativas) conlleva un aumento crónico de la presión sanguínea (hipertensión) que aumenta el riesgo de manifestar enfermedades cardiovasculares (Golbidi, Frisbee & Laher, 2015).

Si estos órganos (corazón, vasos sanguíneos, riñones, etc.) trabajan más, en tiempo e intensidad, van a sufrir un desgaste. Esto es, si tenemos una presión sanguínea elevada de forma crónica nuestros vasos sanguíneos van a soportar un sobreesfuerzo para poder regular el flujo sanguíneo óptimo. Esto activa mecanismos que promueven un engrosamiento de las capas musculares de los vasos sanguíneos para aumentar su fuerza y su resistencia. Esto, a su vez, provoca un aumento de la presión sanguínea para poder circular por estos vasos engrosados y de mayor rigidez, los cuales ofrecen mayor resistencia al riego sanguíneo...y así se establece un círculo vicioso que termina por manifestarse en una enfermedad vascular o, incluso, la muerte súbita (Davies, 2008; Ginty, Kraynak, Fisher & Gianaros, 2017; Paneni, Diaz Cañestro, Libby, Lüscher, & Camici, 2017).

Esta elevación crónica de la presión sanguínea, debida a un estrés prolongado, daña la capa interna de los vasos sanguíneos e inicia una respuesta de carácter inflamatorio. Las células proinflamatorias se adhieren a las zonas más dañadas, las cuales habitualmente se localizan en los puntos de bifurcación de los vasos sanguíneos. La acumulación de células espumosas y otros residuos fibrosos dan como resultado el desarrollo de placas ateroscleróticas. Estudios pioneros al respecto son los desarrollados por James Henry, en roedores (Henry, 1993), y por Jay Kaplan (Kaplan, Manuck, Adams, et al., 1987; Kaplan, Shively, Fontenot, et al., 1994), en primates. Éstos demostraron que la exposición a estímulos estresantes de carácter social (jerarquías sociales de dominación

y agresiones físicas) causaba hipertensión crónica y el desarrollo de placas ateroscleróticas.

También me gustaría hacer una mención breve a la relación entre el estrés crónico y los trastornos gastrointestinales de tipo funcional, esto es, aquellos en los que no se observa ninguna patología física. Ya desde los estudios pioneros de Selye se estableció la relación entre el estrés y el desarrollo de úlceras pépticas (Selye, 1936). Sin embargo, el primer estudio sistemático que estudió el efecto del estrés psicológico crónico en el desarrollo de úlceras fue el realizado por Brady, Porter, Conrad & Manson (1958).

Actualmente, los investigadores tienen claro que la exposición a situaciones estresantes de forma prolongada aumenta las probabilidades de manifestar problemas gastrointestinales (Mayer, 2000; Whitehead, Crowell, Robinson, Heller & Schuster, 1992). Estudios como el realizado por Drossman, Talley & Leserman (1995) fueron pioneros en obtener resultados que indicaban que la experiencia temprana de un evento estresante aumentaba el riesgo de padecer un síndrome de intestino irritable durante la edad adulta. Otro estudio de gran relevancia al respecto fue el desarrollado por Feldman, Walker, Green, Weingarden (1986), ya que sus resultados indicaron que hasta los estímulos estresantes psicológicos de carácter más sutil eran capaces de aumentar la probabilidad de aparición gradual de úlceras pépticas.

Antes de concluir con esta breve mención sobre la relación entre el estrés y los trastornos gastrointestinales, debemos indicar que a partir de 1983 se produjo un cambio de paradigma con los estudios de Warren y Marshall. Estos descubrieron que no era el estrés el agente que causaba las úlceras pépticas observadas por Selye, si no que el estrés era la variable moderadora que determinaba la aparición de éstas por acción de un tipo de bacteria conocida como *Helicobacter Pylori*. Por ello, el estrés como agente causante de los problemas gastrointestinales, como el síndrome del intestino irritable, se restringe a los denominados como trastornos gastrointestinales de tipo funcional (no orgánico). Así, el trabajo de Warren & Marschall (1983) inicio la denominada como revolución bacteria-úlceras¹⁸.

¹⁸ Para ampliar información sobre la relación del estrés y los trastornos gastrointestinales acceder a los trabajos de Ng, Soh, Loke, Venkatanarayanan, Lim, & Yeo, (2018); Keskin (2019) y Schoultz, Beattie, Gorely, & Leung, (2020).

Un ámbito de gran interés hoy en día es la relación entre el estrés y el sistema inmune. Ha alcanzado un gran consenso la idea de que la exposición a agentes estresantes, especialmente de forma crónica, es capaz de suprimir la función inmune y de aumentar el riesgo de manifestar una enfermedad. Este fenómeno es conocido como inmunosupresión por estrés.

En esta área existen muchas cuestiones aún sin responder, ejemplo de ello es: *¿Cuánto tiempo debemos estar expuestos a un agente estresante para que merme la capacidad inmune?* Sin embargo, existen algunas respuestas que ya han alcanzado un estatus de consenso momentáneo. Estas se resumen en: la experiencia de un evento estresante activa las respuestas de estrés (entre ellas, la liberación de glucocorticoides y adrenalina). Si la magnitud y/o la duración de la respuesta de estrés es suficiente se promueve un estado de inmunosupresión. Este estado aumenta el riesgo de contraer enfermedades de tipo infeccioso, así como de promover el desarrollo y la manifestación de otro tipo de patologías como, por ejemplo, aquellas de tipo cancerígeno (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005).

Estos estudios de la relación entre el estrés y la respuesta inmune plantean ciertos inconvenientes. Algunos ejemplos son la imposibilidad ética de emplear los estímulos estresores aplicados en modelos animales a la población humana. Otro punto para tener en cuenta es la idiosincrasia del cerebro humano en la percepción de qué es estresante y de qué magnitud y/o duración debe tener dicho estímulo para promover la inmunosupresión.

Estudios con modelos animales han demostrado que la exposición a agentes estresantes se relaciona con una respuesta inmune suprimida que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades como alergias de tipo respiratorio, trastornos metabólicos y enfermedades neurodegenerativas (Chandler, Jacobson, Esposito, Connolly & Theoharides, 2002; Joachim, Quarcoo, Arck, Herz, Renz & Klapp, 2003). Estos resultados han sido replicados en estudios con humanos (Harbuz, 2003; Ackerman, Heyman, Rabin, Anderson, Houck, Frank & Baum, 2002).

Esta área tiene multitud de vías de estudio, a cuál de ellas más cercana a las perspectivas de la endocrinología y de la inmuno-bioquímica pero alejadas de la

perspectiva psicobiológica. Así, para nuestro interés aplicado para con la reserva cognitiva vamos a destacar diversos estudios cuyos resultados pueden proporcionar un conocimiento con una mayor transferencia al ámbito clínico. Así, algunos estudios han evaluado el efecto de las relaciones sociales, como estresores de tipo social y psicológico, sobre la respuesta inmune. Por ejemplo, Herbert & Cohen (1993) realizaron un metaanálisis que concluyó que los agentes estresantes de carácter social tienen una gran acción inmunosupresora.

En esta línea, los trabajos de Kiecolt-Glaser, Garner, Speicher, Penn & Glaser (1984); Laudenslager, Capitano & Reite (1985); Masand (2001) ya indicaron que la exposición a agentes estresantes de tipo psicosocial, como el aislamiento social, alteraba negativamente la respuesta inmune. Esta afirmación era fundamentada por la observación de células NK (*natural killer*) con menor actividad, en aquellos individuos expuestos a los agentes estresantes.

Otro tipo de agentes estresantes de carácter psicosocial que disminuyen la respuesta inmune son eventos como un divorcio y/o las disputas conyugales (Robles & Kiecolt-Glaser, 2003). Sin embargo, hay que enfatizar que las relaciones sociales positivas han mostrado un efecto potenciador sobre la respuesta inmune y una disminución de la tasa de mortalidad (House, Landis & Umberson, 1988; Cohen et al., 2012).

Para finalizar la cuestión estrés e inmunidad me gustaría hacer referencia a algunos estudios que indican una relación entre el estrés y el cáncer (desarrollo de células tumorales). Debido al gran debate existente hoy en día sobre el papel del estrés en la manifestación y curso del cáncer, vamos a limitarnos a recomendar la lectura de diversos trabajos relevantes como los de Kruk, Aboul-Enein, Bernstein & Gronostaj (2019); Lin, Jiang, Chen, Zhao & Wei (2019); Antoni & Dhabhar (2019) y Martins-Klein, Bamonti, Owsiany, Naik & Moye (2019).

Un área de especial relevancia práctica investigadora es la de los estudios que emplean la privación de sueño. También de aquellos estudios cuasiexperimentales que se valen de condiciones similares como el trabajo por turnos, como modelo de inducción de estrés aplicable a la población humana. Así, se ha comprobado que la privación de un

periodo de sueño reparador afecta negativamente a la función cardiovascular, a la respuesta inmune, a los procesos de memoria y aprendizaje, a la obesidad, etc. (Killgore, 2010; Gaine, Chatterjee & Abel, 2018; Gangwisch, Malaspina, Boden-Albala, Heymsfield, 2005).

El empleo de la privación de sueño como modelo de inducción de estrés es un gran acierto investigador. Al igual que otras experiencias estresantes, la privación de sueño ha mostrado que es capaz de activar de forma sostenida distintos sistemas de respuesta de estrés. Esto supone que aquellas personas privadas de un sueño reparador, como aquellas que realizan un trabajo por turnos, muestran niveles basales elevados de glucocorticoides y de citoquinas proinflamatorias, así como una alteración de la actividad simpática y parasimpática. Estos son ejemplos básicos de la carga alostática derivada de la privación de sueño (Abrams, 2015).

Distintos trabajos indicaron que la privación de sueño, por ejemplo, limitándola a cuatro horas por noche, aumentaba la presión arterial, los niveles de cortisol (Leproult, Copinschi, Buxton & Van Cauter (1997) e de insulina durante la noche. También provocaba una disminución del tono parasimpático (Spiegel, Leproult & Van Cauter, 1999), un aumento de la sensación de apetito a través del aumento de la ghrelina y de la disminución de la leptina (Spiegel, Tasali, Penev, Van Cauter, 2004). El trabajo realizado por Vgontzas et al. (2004) indicó que, tras la privación de sueño a seis horas por noche, se observaba un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias, así como un empeoramiento del rendimiento en tareas psicomotrices.

Estudios con modelos animales han indicado que la privación de sueño conlleva un deterioro del funcionamiento cognitivo. Esto, se entiende que es el resultado de la atrofia observada, principalmente, a nivel hipocampal y del córtex prefrontal (Guzman-Marin et al., 2003; Hairston et al., 2005). Estas alteraciones cerebrales se traducen en un pobre rendimiento en pruebas de memoria, atencionales, ejecutivas. Así mismo, tal y como se indicaba previamente, se observa una hipertrofia de la amígdala por lo cual se hace más probable el aprendizaje de tipo emocional de miedo (McEwen & Chattarji, 2004). Esto se traduce en un estado deficitario para la toma de decisiones, así como en una tendencia a permanecer en estados de alta ansiedad.

Por último, para finalizar con este apartado debemos hacer mención a la relación existente del el estrés con trastornos mentales y del comportamiento como la depresión. Con este tópico de gran relevancia cerraremos este apartado sobre los efectos de los patrones adquiridos de respuestas de estrés y de la carga alostática sobre la salud, como variables que aumentan la probabilidad de desarrollar una enfermedad. Como ya indicamos previamente, no debemos olvidar que el tipo, el alcance y la evolución de la enfermedad depende de la vulnerabilidad genética y epigenética de cada individuo, así como de la interacción de ésta con la carga alostática.

En la relación entre el estrés y la manifestación de signos y de síntomas del cuadro clínico denominado como depresión, debemos hacer hincapié en que es un trastorno que genera una gran incapacidad en el individuo que la padece. Por ello, antes de conocer cómo interactúa el estrés con la biología de la depresión, debemos diferenciar la depresión profunda de lo que vulgarmente conocemos como tristeza y/o melancolía. La depresión profunda es un trastorno que se caracteriza por una cronicidad (mayor a dos semanas) y una gravedad en sus consecuencias, al suponer una gran pérdida de voluntad e iniciativa para la realización de las actividades básicas de la vida cotidiana. En los casos más severos, dicho trastorno puede conducir a la auto-inflicción de daño físico e incluso al suicidio. Por último, el síntoma más característico de una persona que presenta este trastorno es la anhedonia o incapacidad para experimentar el placer¹⁹.

Ya que el objetivo de este apartado no es una revisión exhaustiva de dichos tópicos, una vez indicados las principales características de lo que denominamos depresión (profunda) en un contexto clínico, vamos a pasar a hablar brevemente sobre cómo interactúa el estrés con la biología de la depresión. Este punto tiene una gran relación con la relación del estrés con el otro tópico indicado (la adicción).

En primer lugar, este trastorno ha mostrado tener una mayor incidencia entre las mujeres. Pese a que previamente se asignaba la causa a una condición genética, o más bien hormonal (Murphy, Sobol, Neff, Oliver & Leighton, 1984; Gater, Tansella, Korten, Tiemens, Mavreas & Olatawura, 1998). Actualmente se considera que los factores biológicos tienen un peso específico en la manifestación de este tipo de cuadro clínico,

¹⁹ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R), 3ª ed., rev. (Washington, D.C., American Psychiatric Association, 1987)

pero se incluye la influencia de otro tipo de factores como los cognitivos, los afectivos y los de tipo sociocultural (Hyde & Mezullis, 2020; Crockett, Martínez, & Jiménez-Molina, 2020).

En segundo lugar, aunque no todos los individuos que experimentan periodos de estrés crónico llegan a presentar un cuadro depresivo, se ha observado que aquellos individuos que experimentan un gran número de eventos estresantes a lo largo de su ciclo vital (principalmente en las primeras etapas, como la infancia temprana) presentan más probabilidades de manifestar una depresión profunda en una etapa posterior (Brown & Harris, 1978; Brown, Harris & Hepworth, 1995; Maciejewski, Prigerson & Mazure, 2000). Así mismo, se ha observado que padecer un primer episodio de depresión profunda aumenta la probabilidad de recidiva. En estos casos, los agentes estresantes se consideran como desencadenantes de los dos o tres primeros episodios de depresión profunda. Siendo los ulteriores un fenómeno consecuencia de los cambios neuro-adaptativos y neuroplásticos acaecidos previamente (Mitchell, Parker, Gladstone, Wilhelm & Austin, 2003).

Para nuestro interés, son estos cambios neuroplásticos y adaptativos la clave para comprender la influencia del estrés en la manifestación de los signos y síntomas del estrés. Por ejemplo, mediante el empleo de modelos animales para la inducción de estrés, como es el caso del modelo de indefensión aprendida, los animales de laboratorio expuestos al mismo desarrollan el síntoma clave de la depresión: la anhedonia (Enkel, Spanagel, Vollmayr & Schneider, 2010; Song & Vilares, 2021).

Como hemos indicado previamente, la exposición a agentes estresantes de forma crónica se relaciona con un aumento del tono basal de glucocorticoides en sangre. En población humana, se han estudiado dos poblaciones clínicas, con altos niveles basales crónicos de glucocorticoides en sangre, que han ayudado a entender la relación entre el estrés y la depresión. Estas poblaciones son los pacientes diagnosticados de la enfermedad de Cushing²⁰ y aquellos individuos que han recibido la administración crónica de glucocorticoides por diversos motivos de salud, con objetivos antiinflamatorios e inmunosupresores (Frimodt-Møller et al. 2019; Pariante, 2009; Haleem, 2020).

²⁰ Se caracteriza por la presencia de tumores en la hipófisis o por un crecimiento excesivo de la misma, conocido como hiperplasia. Esto provoca una excesiva liberación de glucocorticoides a la sangre.

Estos individuos con un tono basal elevado de glucocorticoides en sangre han mostrado una alta prevalencia de cuadros de depresión. Así, podemos afirmar que altos niveles de glucocorticoides en sangre predisponen a los individuos a la manifestación, a medio y largo plazo, de signos y síntomas de depresión (Tafet & Bernardini, 2003; Park et al., 2019; Pereira, Roversi, Trevisan, Burger & Bochi, 2020).

Una excepción para destacar es el de aquellos individuos que presentan una depresión denominada como atípica. En este caso, los individuos presentan unos niveles basales de glucocorticoides inferiores a lo normativo, pero manifiestan una hiperreactividad del sistema nervioso simpático ante eventos estresantes. Esto supone una gran liberación física de glucocorticoides (Gold & Chrousos, 2002).

La clave que determina la excesiva liberación de glucocorticoides observada en los pacientes con depresión se debe al, ya mencionado, mecanismo de retroalimentación negativa que ejerce a nivel cerebral (principalmente a nivel hipocampal y del córtex prefrontal). La hipótesis más probable, de la afectación de dicho mecanismo en pacientes depresivos, es que la exposición a estrés crónico disminuya la expresión de receptores para corticoides en dichas estructuras cerebrales, haciéndolas menos eficientes para percibir los niveles elevados a nivel sanguíneo (Pariente & Miller, 2001).

Para finalizar, me gustaría hacer breve mención a las consecuencias que conllevan los niveles elevados de glucocorticoides presentes en pacientes diagnosticados de depresión. Se ha observado que alteran la función inmune (Irwin, 2001; Beurel, Toups & Nemeroff, 2020); aumentan el riesgo de desarrollar osteoporosis (Cizza, Ravn, Chrousos & Gold, 2001; Weng et al., 2020); promueven el desarrollo y manifestación de trastornos cardíacos (Penninx et al., 2001; Grippo & Johnson, 2002; Wium-Andersen et al., 2020); además de las ya mencionadas atrofas cerebrales a nivel hipocampal (Sheline, Gado & Kraemer, 2003; Xu et al., 2020) y frontal (Lai, Payne, Byrum, Steffens & Krishnan, 2000; Koenigs & Grafman, 2009), así como disminución de la neurogénesis hipocampal (Kempermann & Kronenberg, 2003; Micheli, Ceccarelli, D'Andrea & Tirone, 2018).

Este sexto apartado finaliza con la aportación de diversas referencias bibliográficas para profundizar en el estudio de la relación entre el estrés y el abuso de

sustancia o adicción. Debido a la gran relación que tienen estos fenómenos con la neuroquímica de la depresión, teniendo ambos trastornos a la anhedonia como síntoma más relevante, dejamos a la libre voluntad del lector el acceder a dicho material para comprender las relaciones específicas entre estrés y adicción, así como las relaciones intrincadas con los síntomas de depresión. Algunas de las principales obras sobre este tópico son: Kelley & Berridge, (2002); Piazza & Le Moal, (1997, 1998); Gambarana et al. (2008); Koob & Schulkin, (2018); Ruisoto & Contador, (2019); Andersen, (2019).

7. La reserva cognitiva y el afrontamiento al estrés: siguientes pasos.

Como he destacado desde el inicio del presente trabajo, hasta dónde alcanza mi conocimiento, hoy en día no existen estudios que hayan explorado un potencial rol protector de la reserva cognitiva frente a la carga alostática a través de un mecanismo de afrontamiento al estrés menos reactivo y/o más eficiente²¹.

Pese a esta ausencia de literatura al respecto, la validez de la propuesta de investigación de una posible relación de la reserva cognitiva con el afrontamiento al estrés y, en segundo término, con la carga alostática se fundamenta en la existencia de tres áreas de estudio (tres variables, constructos) íntimamente relacionadas teóricamente con la reserva cognitiva, las cuales han mostrado un rol protector sobre los efectos del estrés.

Estas áreas de estudio son: por un lado, en humanos está ampliamente consolidados los efectos protectores de la resiliencia psicológica frente a los efectos negativos de experimentar eventos percibidos como estresantes. Por otro, el empleo de animales de investigación ha permitido: 1) el estudio de los efectos de moderación variables como el enriquecimiento ambiental en modelos animales de inducción de estrés. Estos, han permitido evaluar el estado y la reactividad de sus respuestas de estrés y otros parámetros de salud (función cardiovascular, inmune, reactividad eje HPA, etc.), para comprobar la incidencia de la carga alostática. Además, han permitido 2) la comprensión de los efectos de distintos tipos de manipulación postnatal como, por ejemplo, con los modelos de separación maternal.

²¹ Un mecanismo de afrontamiento de eventos estresantes más eficiente en sus respuestas de estrés (reactivo) como en su capacidad de recuperación de la homeostasis tras el suceso y cese de estos.

En el primer apartado del presente trabajo, se han indicados estudios sobre los efectos positivos frente al estrés y sus consecuencias, tanto de la resiliencia psicológica como de los modelos animales de enriquecimiento ambiental. Por tanto, para no redundar²², vamos a centrarnos en mostrar distintos estudios que ayudan a entender los beneficios de algunos modelos de inducción de estrés postnatal, a través de la separación maternal. Controlando algunos de los parámetros de estos, se han observado efectos protectores frente al estrés en animales en los que una exposición desafiante y controlada a una experiencia estresante ha aumentado su capacidad de resiliencia.

Los modelos de inducción de estrés postnatal, esto es las experiencias del individuo en los primeros años de vida, han demostrado ejercer un potente efecto sobre las diferencias interindividuales en el tono y en la reactividad de las respuestas de estrés.

En humanos existen estudios de tipo retrospectivo que han demostrado que experiencias de estrés en los primeros años de vida, como aquellas caracterizadas por abusos físicos y/o sexuales, suponen una carga alostática de gran alcance que se refleja en trastornos conductuales, endocrinos y fisiopatológicos de carácter crónico (Felitti et al., 1998; Heim & Nemeroff, 2001). Estos resultados se han observado en otras condiciones no experimentales de estrés infantil, como en niños criados en familias con una afectividad fría e indiferente (Repetti, Taylor & Seeman, 2002). El afrontamiento no exitoso de dichos eventos estresantes se refleja en alteraciones de la estructura y del funcionamiento cerebral, que aumentan el riesgo de padecer distintos tipos de patologías y de trastornos durante la edad adulta. Ejemplos de éstas son la manifestación de signos y de síntomas de la depresión profunda, del abuso de sustancias y/o del trastorno de estrés postraumático (Kaufman & Charney, 1999; Kaufman, Plotsky, Nemeroff & Charney, 2000; Vermetten, Schmahl, Lindner, Loewenstein & Bremner, 2006).

Existen distintas variantes de los modelos de estrés postnatal aplicadas, principalmente, en roedores. En común, la mayor parte de ellas aplican dichos periodos de separación entre los días postnatales 1 y 14. El modelo clásico es aquel que emplean grandes periodos de separación de las crías y la madre. De forma consistente, se ha observado que dichas crías presentan un incremento de la reactividad del eje HPA, así

²² Para ampliar sobre la resiliencia: de gran interés es el trabajo realizado por I. De Godoy et al. (2020). Understanding brain resilience in superagers: a systematic review.

como un cuadro de fobia a explorar contextos u objetos novedosos (Weaver et al., 2004). Resultados similares se han observado con variantes en las cuales las madres, pese a tener acceso a las crías, no realizaban actividades de estimulación a las mismas. Por tanto, actualmente, existe el consenso de que no es la presencia, en si misma, de las madres si no su interacción positiva con las crías, a través de lametones y del contacto físico.

Llegados a este punto, para nuestro interés, es importante destacar que no todas las variantes han mostrado tener efectos negativos sobre la reactividad del eje HPA y sobre otras patologías asociadas. También se han desarrollado modelos de inducción de estrés postnatal con el objetivo de ser desafiantes, pero no estresante. Para ello, estos se caracterizaban por una experiencia generadora de un estrés más controlable y predecible con consecuencias positivas a largo plazo, al mostrar las crías una alta resiliencia ante eventos estresantes durante la edad adulta respecto a las ratas control. Ejemplo de ello son los trabajos de Levine, Haltmeyer, Kara & Denenberg (1967); Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney (1999) y/o de Meaney et al. (1994) que se caracterizan por emplear periodos breves de separación de las crías y las madres, así como de madres condicionadas para realizar constantes e intensos periodos de estimulación a las crías cuando son juntadas de nuevo (mediante lametones y el acicalamiento constante de éstas). En estas variantes, las crías resilientes se caracterizaban, en su edad adulta, por una menor reactividad del eje HPA y una tendencia a la exploración de ambientes y/o de objetos novedosos - la cual es la tendencia normativa innata de estos animales-.

Otras variantes con efectos positivos se caracterizan por la exposición de las crías a contextos novedosos dinámicos y cambiantes entre los días postnatales 1 y 21 (Tang, Akers, Reeb, Romeo & McEwen, 2007). Dichos animales muestran en su edad adulta un rendimiento superior en tareas de memoria de trabajo, de tipo espacial. También muestran un mayor éxito en situaciones de competición social por alimento y/o por el acceso a hembras reproductoras, así como una mayor respuesta adaptativa del eje HPA ante un evento de estrés inesperado.

Por tanto, como podemos observar con los resultados de los distintos estudios citados, al menos en roedores, el cuidado materno²³ en los primeros estadios del ciclo vital son una potente variable. La cual induce cambios permanentes en la reactividad emocional a nivel psicológico (en la percepción de qué es amenazante versus desafiante - como polos opuestos de la percepción de eventos estresantes -), endocrino y fisiológico, al alterar la estructura y la función de los sistemas nervioso, simpático y endocrino. Esto es importante debido a que, independientemente de los tipos de patologías asociadas, el aumento de dicha reactividad se ha asociado con un declive cognitivo de aparición más temprana, así como con un acortamiento de la vida (Cavigelli & McClintock, 2003; Francis D, Diorio, Liu D & Meaney, 1999).

Para concluir querría exponer una visión de futuro para tomar consciencia de *¿por qué es importante la comprensión de dichos fenómenos?*: la respuesta es sencilla. Es con el objetivo de poder planificar programas de intervención que permitan la potenciación de variables protectoras o de resiliencia, como la reserva cognitiva, que mejoren la salud psicológica, la autonomía cognitiva y emocional de la población. Pero también es de suma relevancia para la supervivencia de la especie (o al menos, de nuestros genes) a largo plazo, ya que se ha observado que las crías hembras de las madres con una conducta maternal deficitaria reciben a través del componente epigenético (con fenómenos de metilación del ADN) y de modelado, replicando dicho patrón comportamental cuando ellas son adultas y crían (Francis D, Diorio, Liu D & Meaney, 1999; Weaver et al., 2004).

²³ El vínculo madre-cría de los modelos de separación maternal para estudiar el cuidado materno y la exposición a eventos desafiantes *versus* estresantes y sus consecuencias a largo plazo sobre distintos parámetros de salud, como las respuestas de estrés endocrina, fisiológica, cardiovascular, etc.

D. Estudios de Investigación

Estudio 1: La interacción entre la reserva cognitiva y la ansiedad-estado juegan un rol fundamental en las respuestas de estrés²⁴.

Jose A. García-Moreno^{1,2}, Fernando Cañadas-Pérez^{1,2}, Juan García-García¹ and María D. Roldan-Tapia^{1,2*}

¹ Departamento de Psicología, Centro de Investigación en Salud, Universidad de Almería, España

² Laboratorio de Neurociencias, Departamento de Psicología, Universidad de Almería, España

1. Resumen

El objetivo del presente estudio fue evaluar la posible interacción entre la reserva cognitiva y la ansiedad de estado en las respuestas adrenocortical y fisiológica que se emiten en situaciones de afrontamiento de estrés. Cuarenta hombres sanos, de mediana edad, cumplimentaron la Escala de Reserva Cognitiva y el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo. Empleamos un paradigma de Condicionamiento Observacional del Miedo con dos objetivos: por un lado, evaluar el aprendizaje emocional y, por otro, inducir una situación de estrés. Se obtuvieron muestras de cortisol en saliva en momentos específicos y se registró la actividad electrodermal a lo largo de la aplicación del paradigma de estrés. Nuestros resultados indican que aquellos individuos con mayor ansiedad-estado muestran una menor capacidad para el aprendizaje de contingencias, unido a unas mayores concentraciones de cortisol tras la realización del paradigma de condicionamiento observacional del miedo. El resultado de mayor relevancia es la interacción entre la reserva cognitiva y la ansiedad-estado en las respuestas de cortisol ante el paradigma de estrés. Así, aquellos individuos con alta ansiedad y, al mismo tiempo, con altos niveles de reserva cognitiva no muestran dicho incremento de cortisol tras el paradigma de estrés. Por tanto, postulamos que, por un lado, los altos niveles de ansiedad manifestados por los participantes se reflejan en un estado de activación emocional que altera los procesos atencionales necesarios para el procesamiento y asociación de estímulos emocionales. Y, por otro, la reserva cognitiva mostró una relación indirecta con el condicionamiento que

1. ²⁴ Para acceder a dicho artículo publicado ir a: García-Moreno, J.A., Cañadas-Pérez, F., García-García, J. & Roldán-Tapia, M.D. (2021). Cognitive Reserve and Anxiety Interactions Play a Fundamental Role in the Response to the Stress. *Front. Psychol.* <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.673596>

posibilitaba el aprendizaje emocional. En este contexto, la reserva cognitiva parece mostrar un efecto protector en la respuesta hormonal ante situaciones de afrontamiento, especialmente en aquellos individuos que manifiestan altos niveles de ansiedad o de activación emocional. Estos resultados sugieren que la reserva cognitiva podría ser empleada como un objetivo de entrenamiento para hacer frente a los efectos de los eventos estresantes en la vida cotidiana, limitando el efecto de la carga alostática sobre el desarrollo de patologías.

Palabras clave: *reserva cognitiva, ansiedad, aprendizaje, estrés, cortisol, actividad electrodermal*

2. Introducción

La reserva cognitiva (RC) es un constructo teórico que hace referencia a la discrepancia entre el deterioro cerebral observado y los déficits clínicos manifestados (Barulli & Stern, 2013; Stern, 2002). Otros investigadores definen la reserva cognitiva haciendo hincapié en cómo se desarrolla a través de actividades u ocupaciones estimulantes, ya sean físicas o cognitivas, así como a través de actividades recreativas (Cheng, 2016; Jefferon et al., 2011). Se han utilizado diferentes índices para calcular las puntuaciones de la reserva cognitiva, tales como los años de educación, la complejidad ocupacional, el CI premórbido y la participación en actividades recreativas (ver Harrison et al., 2015 para una revisión).

La reserva cognitiva se ha relacionado principalmente con el deterioro cognitivo normal y la demencia, donde se informa de que tiene un efecto moderador frente a la vulnerabilidad genética a la demencia (Dekhtyar et al., 2019). Sin embargo, hay que destacar que las funciones de la reserva cognitiva no se limitan a compensar el deterioro cognitivo y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento (Lavrencic, Churches & Keage, 2018; Roldán-Tapia, García, Cánovas & León, 2012; Stern & Barulli, 2019). Existe abundante literatura sobre su influencia en la recuperación de lesiones cerebrales traumáticas (Schneider et al., 2014; Stenberg et al., 2020) y en derrames (Shin et al., 2019; Umarova et al., 2019). También previene y retrasa la aparición de déficits cognitivos asociados a varias enfermedades como la Esclerosis Múltiple, la enfermedad de

Huntington y la de Parkinson (Farinpour et al., 2003; Ifantopoulou et al., 2019; Santangelo et al., 2015; Soloveva et al. 2018), y otras condiciones médicas (Amodio et al., 2017; Brickman et al., 2009; Feinkohl, Winterer, Spies & Pischon, 2017) e incluso en el retraso del inicio y la disminución de la gravedad en los trastornos por abuso de sustancias (Cutuli et al., 2019).

En la actualidad, quedan por estudiar las posibles relaciones entre la reserva cognitiva y el estrés. El estrés se define como las experiencias que provocan sentimientos de ansiedad y de frustración debido a que las demandas son superiores a la capacidad de la persona para afrontarlas con éxito (Kudielka, Hellhammer & Wüst, 2009; McEwen, 2006). En este sentido, se ha introducido el concepto de carga alostática para referirse a los acontecimientos de la vida cotidiana que alteran el funcionamiento de los sistemas fisiológicos y hormonales, dando lugar a patrones reactivos de comportamiento (McEwen, 2006).

La carga alostática depende del impacto de las experiencias vitales junto con los hábitos de vida, la dieta, el ejercicio y/o el componente genético. Puede ser la base para el desarrollo y la expresión de distintos trastornos del comportamiento y de varias enfermedades (Arnsten, 2009; Datta & Arnsten, 2019; Schwabe & Wolf, 2009). La comprensión de las variables que determinan las diferencias individuales es vital para proteger ante el impacto de la carga alostática en la salud.

Dentro de esta área de interés, la resiliencia psicológica es el constructo más ampliamente estudiado como moderador de las respuestas al estrés. En su metaanálisis, Sisto et al. (2019) concluyen que la resiliencia se entiende como un proceso dinámico de adaptación a diferentes condiciones adversas de la vida. No debe entenderse como un atributo personal, si no como una interacción de factores que reflejan una historia de funcionamiento positivo ante eventos adversos. Por ejemplo, se ha relacionado con la gestión del estrés, tanto en estudios de campo (Babanataj et al. 2019) como en los estudios experimentales (Lehrer, Steinhardt, Dubois & Laudenslager, 2020), demostrando que las personas con alta resiliencia muestran menores niveles de cortisol ante el estrés percibido.

En esta línea, una baja puntuación en resiliencia se relaciona con mayor estrés percibido, mayor intensidad en la percepción de los acontecimientos de la vida diaria,

mayores síntomas de depresión, obsesión y compulsión, así como mayores concentraciones de cortisol (García-León, Caparros-González, Romero-González, González-Pérez & Peralta-Ramírez, 2019; García-León, Pérez-Marmol, González-Pérez, García-Ríos & Peralta-Ramírez, 2019).

En este escenario, la reserva cognitiva es un constructo que se ha identificado con los años de educación y con las capacidades intelectuales y cognitivas (ver Harrison et al., 2015 para una revisión). Se relaciona con experiencias y actividades estimulantes desde el punto de vista cognitivo, físico y social. Hasta la fecha, son escasos los estudios sobre los posibles efectos protectores de la reserva cognitiva frente a las respuestas de estrés o ante el afrontamiento de eventos de alta exigencia cognitiva. Sin embargo, encontramos un estudio sobre el papel moderador de la reserva cognitiva en los efectos de la carga alostática.

Udeh-Momoh et al., (2019) analizaron el efecto de la presencia de niveles elevados de cortisol como predictor de la progresión clínica de la Enfermedad de Alzheimer (EA), en conjunción con alteraciones del amiloide- β ($A\beta$). La hipersecreción de cortisol aceleró la transición clínica al deterioro cognitivo leve (DCL) y a la EA en individuos cognitivamente sanos, con presencia patológica de $A\beta_{42}$. La reserva cognitiva parecía tener un efecto moderador en esta progresión patológica, ya que los individuos de alto riesgo que tenían puntuaciones altas en la reserva eran más propensos a mostrar una progresión más lenta de la demencia

Hasta donde sabemos, no hay estudios que exploren un posible efecto de la reserva cognitiva en contextos de afrontamiento del estrés. En éstos, la reserva cognitiva podría desempeñar un papel protector no sólo en la relación entre la carga alostática y la expresión de una patología, como afirma Udeh-Momoh et al. (2019), sino también en el patrón de respuesta hormonal ante los acontecimientos estresantes. La respuesta hormonal se mide por los niveles de cortisol y depende de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (Liyanarachchi, Ross & Debono, 2017).

Además, la reserva cognitiva facilitaría un patrón de respuesta que implica una menor reactividad hormonal y, por tanto, una menor carga alostática, lo cual minimizaría

los efectos negativos del estrés sobre el envejecimiento celular y la plasticidad neuronal (McEwen et al., 2015).

En el contexto experimental, existen paradigmas que simulan condiciones como estas experiencias estresantes de la vida cotidiana (Dickerson & Kemeny, 2004). Destacan los estudios sobre el condicionamiento observacional del miedo (observed fear conditioning, OFC) (Haaker et al., 2017; Olsson, Nearing, & Phelps, 2007; Olsson & Phelps, 2007), ya sea de carácter vicario o directo.

El OFC evalúa la capacidad de aprendizaje de estímulos emocionales a través de la observación. La observación de la angustia emocional en los compañeros produce una mayor activación simpática (Levenson & Ruef, 1992; Vaughan & Lanzetta, 1980). Este aumento se cuantifica mediante la actividad electrodermal (electrodermal activity, EDA). Esta es la principal respuesta fisiológica que depende de la actividad del sistema simpático. Una forma de estudiar la actividad electrodermal es analizar las respuestas de conductancia de la piel (skin conductance response, SCR), la cual es la medida más utilizada para evaluar el condicionamiento observacional del miedo. (Lonsdorf et al., 2017). Durante el OFC, se induce una expectativa anticipada de un posible evento aversivo, es decir, de una descarga eléctrica cutánea. Por lo tanto, este paradigma de condicionamiento observacional del miedo, que evalúa el aprendizaje emocional, es un candidato fiable para producir respuestas de estrés en los participantes.

Distintos estudios han indicado que la ansiedad afecta a la capacidad de atención y al aprendizaje (Bilodeau-Houle et al., 2020; Helsen, Goubert, Peter & Vlaeyen, 2011), así como a las respuestas al estrés, en términos de los niveles de cortisol. Fiskdal's (2019), por ejemplo, en su estudio demostró que los niveles de ansiedad aumentaban la reactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal ante el estrés social. En este sentido, Budnick et al. (2019) observaron que los participantes socialmente ansiosos mostraban un cortisol más elevado, tras una entrevista de trabajo. Sin embargo, algunos estudios han obtenido resultados contradictorios (Elnazer & Baldwin, 2014; Espín, Marquina, Hidalgo, Salvador, & Gómez-Amor, 2016; Klumbies, Braeuer, Hoyer, & Kirschbaum, 2014). Se sabe que la reactividad del eje HPA está moderada por diferentes variables como el género, los diferentes trastornos psiquiátricos o las diferencias transculturales (Miller & Kirschbaum, 2018; Zorn et al. 2017).

En cuanto a la relación entre la ansiedad y el aprendizaje, Moran (2016) informa de una relación negativa entre la ansiedad y la memoria de trabajo o los procesos ejecutivo-atencionales. La ansiedad también afecta al aprendizaje del condicionamiento observacional del miedo, Kelly & Forsyth (2007) informan de que los individuos con altos niveles de ansiedad tienden a mostrar un mayor comportamiento anticipatorio y, por tanto, una menor capacidad para discriminar entre estímulos seguros y amenazantes. Diferentes publicaciones (Gazendam, Kamphuis & Kindt, 2013; Grillon, 2002; Lissek et al., 2005, 2014) indican que los individuos ansiosos se caracterizan por un aumento de las respuestas de amenaza a los estímulos seguros (neutros). Aunque este resultado es controvertido, Selbing & Olsson (2019) indicaron que los sujetos con mayor ansiedad muestran un robusto aprendizaje discriminativo.

Para contribuir en esta dirección, nuestro estudio investiga el efecto de la reserva cognitiva y el papel de la ansiedad en el aprendizaje emocional. En esta línea, sugerimos que la reserva cognitiva juega un papel protector en las respuestas hormonales ante situaciones de aprendizaje emocional y de afrontamiento del estrés en el contexto experimental; para comprobarlo, seleccionamos el protocolo de condicionamiento observacional del miedo (Haaker et al., 2017) como paradigma de aprendizaje emocional e inductor de estrés.

3. Materiales y Método

3.1. Participantes

Un total de cuarenta y cinco hombres sanos, de mediana edad, ($M = 50,5$ años, $SD = 8,6$, rango 35-65) participaron voluntariamente en el estudio. Los participantes fueron reclutados a través de un anuncio por correo electrónico enviado a la comunidad universitaria de la Universidad, a la Agencia Española de Investigación y a la Escuela de Música de Almería (España), así como mediante un muestreo de “bola de nieve”. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: ser varón, tener entre 35 y 65 años, vivir en Almería y tener nacionalidad española. Los criterios de exclusión fueron: (i) antecedentes de enfermedades psiquiátricas, neurodegenerativas o endocrinas, (ii) adicción o abuso de sustancias, (iii) existencia de una condición médica grave o inestable, (iv) uso actual de medicación psiquiátrica o que pueda alterar los estados cognitivos, (v) alteración del

ritmo circadiano debido a factores como el trabajo por turnos o un horario de sueño alterado.

Los hombres que han participado en este estudio son de nacionalidad española, residentes en Almería, con formación académica y con profesiones heterogéneas como profesor universitario, investigador, trabajador agrícola, contable, empresario, albañil, etc.

Como compensación por la participación en el estudio, cada participante recibió un informe personalizado según sus puntuaciones en la reserva cognitiva, en la ansiedad estado-rasgo y en sus niveles de cortisol. Dos participantes fueron excluidos del análisis de datos porque expresaron sus sospechas sobre si se realmente se estaban administrando descargas durante el estudio. Tres participantes fueron excluidos por problemas técnicos. En el análisis final quedaron cuarenta participantes (**Ver Tabla 1**).

	Cognitive Reserve			
	Low		High	
	M	SD	M	SD
Age	51.3	7.25	49.7	10.0
Cortisol BaseLine	6.0	3.94	6.9	3.47
Cortisol Peak Response	14.8	6.54	8.9	4.73
Cortisol Recovery	7.6	4.74	7.17	4.57
State Anxiety	51.6	9.78	45.7	9.07
Trait Anxiety	41.3	11.8	37.9	9.11

Tabla 1. Variables demográficas y descriptivas.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Almería (UALBIO2020/026) y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

3.2. Instrumentos

Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo

Se utilizó el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) (Spielberger, 1989) en su versión española (Buela-Casal, Guillén-Riquelme & Seisdedos, 2016). Este

cuestionario evalúa (1) la ansiedad de estado (AE), definida como un estado emocional transitorio, caracterizado por sentimientos subjetivos de atención y de aprensión percibidos conscientemente, y por la hiperactividad del sistema nervioso autónomo; y (2) la ansiedad de rasgo (AT) como una propensión relativamente estable a la ansiedad, que caracteriza a los individuos con tendencia a percibir las situaciones como amenazantes. El inventario ha mostrado una alta fiabilidad STAI con un valor alfa entre 0,87 y 0,93 (Guillén y Buela, 2014). En el presente estudio, el estadístico alfa fue = 0,88. Las puntuaciones en la subescala de ansiedad-estado se dividieron en dos niveles (Alto y Bajo), en función de la mediana, para evaluar sus potenciales efectos sobre el aprendizaje y sobre la respuesta neuroendocrina.

Escala de Reserva Cognitiva

Se utilizó la Escala de Reserva Cognitiva (ERC) (León, García & Roldan-Tapia, 2011). Esta escala proporciona un índice que indica la participación en actividades de estimulación cognitiva como leer, tocar instrumentos musicales, realizar pasatiempos como coleccionar cromos, hablar diferentes idiomas, viajar, hacer deporte, etc. La ERC utiliza una escala tipo Likert de 0 a 4 para responder a 24 ítems. La escala ha mostrado una alta fiabilidad (alfa = 0,81) y una adecuada validez de contenido. En el presente estudio, el estadístico alfa fue = 0,80. La puntuación total es la suma de las puntuaciones de todos los ítems. Las puntuaciones de la escala de reserva cognitiva se dividieron en dos niveles (Alto y Bajo), en función de la mediana, para evaluar sus posibles efectos sobre la respuesta neuroendocrina.

Paradigma de Inducción de Estrés

Nuestro procedimiento fue adaptado de Olsson y Phelps (2007). El protocolo de condicionamiento observacional del miedo consta de dos fases: La primera fase, o vicaria, en la que el participante observa un vídeo en el que se muestra un modelo masculino con dos electrodos adheridos a su antebrazo derecho, en la misma sala experimental que los participantes (con idénticos estímulos). En su pantalla (de 14 pulgadas), se mostraba uno de los dos cuadrados de color (azul y amarillo) que servían de estímulos condicionados (EC). Los diferentes EC se presentaron durante 10 s en orden pseudoaleatorio. Se estableció un intervalo entre ensayos (intertrial interval, ITI) de 10 s entre los diferentes EC. Durante el ITI, se mostraba en la pantalla la palabra “descansa”. Cada cuadrado de color se presentó diez veces, comenzando con un período de descanso.

Los colores se presentaron en una secuencia pseudoaleatoria, sin permitir que se presentaran sucesivamente más de dos estímulos CS+ o CS-. Siete de las presentaciones del color que actuaba como CS+ eran contingentes con la simulación del actor de recibir una desagradable descarga eléctrica en su muñeca derecha, mientras que el otro color (CS-) nunca se emparejaba con la descarga (Estímulo Incondicionado, EI). El primer, sexto y noveno CS (CS+1, CS+6 y CS+ 9, respectivamente) no se asociaron con el US. No se contrabalanceó el color utilizado como CS+; se seleccionó el mismo color para todos los participantes (cuadrado azul).

En la segunda fase, la fase directa, se colocaron dos electrodos en el antebrazo derecho del participante, en la misma sala experimental que en la fase anterior. Se diseñó otro vídeo (6 min, 00 s) como el utilizado durante la fase vicaria. Se mostraron los mismos cuadrados bicolors (azul y amarillo) en un orden pseudo-aleatorio y, de nuevo, sin permitir que se presentaran más de dos estímulos CS+ o CS- sucesivamente. En esta fase los CS nunca fueron reforzados con una descarga eléctrica. En ambas fases, utilizamos el software Biotrace+ Nexus 10 (MindMedia, 2017) para marcar el inicio de los CS+, CS- y US (el último solo se empleó durante la fase vicaria).

Respuesta de Conductancia de la Piel (*skin conductance response, SCR*)

Las SCR se registró durante el protocolo OFC como índice de aprendizaje. Para el análisis de la SCR registramos la actividad electrodérmica (EDA) siguiendo las pautas establecidas por Olsson et al. (2007). La SCR se determinó para cada inicio de estímulo como la mayor diferencia de amplitud (μS) desde la base hasta el pico en la conductancia de la piel, durante una ventana de latencia de 0,5 a 4,5 s después del inicio del estímulo. El criterio de respuesta mínima fue de 0,02 μS ; las respuestas que no cumplieron este criterio se registraron como "0". Se aplicó un filtro de paso bajo a los datos y las distribuciones se normalizaron mediante una transformación de raíz cuadrada (Lykken & Venables, 1971).

La EDA se midió mediante electrodos de Ag-AgCl colocados en las falanges distales del segundo y cuarto dedo de la mano izquierda, utilizando un sensor de EDA (Nexus-10MKII, Mind Media, Países Bajos). La señal EDA se amplificó y se registró utilizando los sistemas NEXUS (Mind Media BV, Roermond-Herten, Países Bajos) y su

módulo de conductancia cutánea conectado a un ordenador HP Pavilion dv6, con el software BioTrace+. Los datos se registraron continuamente a una velocidad de adquisición de 265 Hz (muestras por segundo). El preprocesamiento de la señal se llevó a cabo fuera de línea, para extraer sus formas de onda analógicas, concretamente, su respuesta física de conductancia cutánea a los estímulos del paradigma OFC. Para ello se utilizó el software R 3.5.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

Análisis de Cortisol

Las muestras de cortisol en saliva se obtuvieron por deposición en un Eppendorf. Las concentraciones de cortisol en saliva se analizaron mediante un kit de prueba ELISA para cortisol en saliva (Labor Diagnostika Nord, Nordhorn, Alemania) y se cuantificaron por espectrofotometría (Beckman Coulter, Immunotech, Estados Unidos). Todas las muestras se analizaron por duplicado y los resultados de cada una de ellas se expresan en nmol/L, siguiendo las instrucciones del fabricante. Todas las muestras se analizaron por duplicado, con un CV intra e interensayo inferior al 10%.

3.3. Procedimiento

Los participantes fueron evaluados individualmente en un día fijo de la semana (en nuestro caso, los miércoles), entre las 11 y las 14 horas, a razón de 5 participantes por sesión. De este modo, se buscó maximizar la similitud de las condiciones de evaluación para todos los participantes, evitando las diferencias en sus respuestas neuroendocrinas causadas por los diferentes ritmos circadianos y el ciclo luz/oscuridad (Adam et al., 2017). Se obtuvieron tres muestras de saliva en momentos específicos: antes de empezar (S0, línea de base), después de terminar el protocolo de OFC (S1, respuesta de cortisol) y 20 minutos después de terminar el protocolo de OFC (S2, recuperación) (**Ver Figura 1 para todos los detalles del procedimiento**). Para evitar las diferencias individuales de los distintos ritmos circadianos, se pidió a los participantes que obtuvieran una muestra de saliva a las 8:00 a.m. del día anterior a la sesión experimental. Además, se animó a los participantes a que intentaran levantarse cada día a las 8 a.m. durante las dos semanas anteriores a la evaluación. Además, se les pidió que acudieran a la sesión en ayunas, con una higiene bucal adecuada con el empleo de abundante agua. La hora de levantarse, así como la hora de recogida de saliva, se registraron.

Al llegar al laboratorio, los participantes se colocaron en una sala tranquila, se obtuvo una muestra de saliva (S0) y completaron un cuadernillo que contenía los cuestionarios ERC y STAI. El OFC se llevó a cabo utilizando un ordenador portátil con una pantalla de 14 pulgadas. Se informó a los participantes de la posibilidad de detener el experimento en cualquier momento. Al comienzo de la fase vicaria, se informó a los participantes de que iban a ver un vídeo de una persona que realizaba un experimento similar al que tendrían que realizar ellos después. Se proporcionaron las instrucciones indicadas en el protocolo de Olsson & Phelps (2007).

Una vez finalizado el vídeo, se informó a los participantes de que se les presentaría el mismo estímulo visto anteriormente, pero en un orden diferente. Se les informó de que recibirían descargas asociadas al mismo color que el modelo vicario, con la diferencia de que la persona del vídeo recibía siete descargas, mientras que ellos recibirían entre una y tres (es decir, al menos una y no más de tres). Se les dijo que no habría descargas asociadas al otro color, ni durante los periodos de descanso. El objetivo era mantener la imprevisibilidad y la incontrolabilidad hasta que se presentara el último CS+. Es importante destacar que no se administró ninguna descarga. Antes de comenzar esta segunda fase directa, se proporcionaron las instrucciones indicadas en el protocolo de Olsson & Phelps (2007).

Una vez finalizado el protocolo OFC, se obtuvo la segunda muestra de saliva (S1). En esta muestra se esperaba detectar las concentraciones máximas de cortisol desde el inicio del protocolo de evaluación (0 min). Tras 20 min de descanso, una vez finalizado el protocolo de condicionamiento, se obtuvo la tercera muestra de saliva (S2) para evaluar una posible recuperación hacia los niveles basales de cortisol. Las muestras se almacenaron a 4°C y se conservaron a -20°C hasta su posterior análisis. Tras la descongelación, cada muestra se centrifugó durante 10 minutos a 1500 "x g" para eliminar el "pellet" y recoger el sobrenadante (Cheetham-Blake et al., 2019). La muestra se diluyó con el estándar A en una proporción 1:10, siguiendo las instrucciones del protocolo incluido en el kit.

Todos los participantes fueron informados del propósito general del experimento y de los métodos utilizados, sin revelar información sobre las contingencias del

experimento o la hipótesis de trabajo. También dieron su consentimiento informado por escrito.

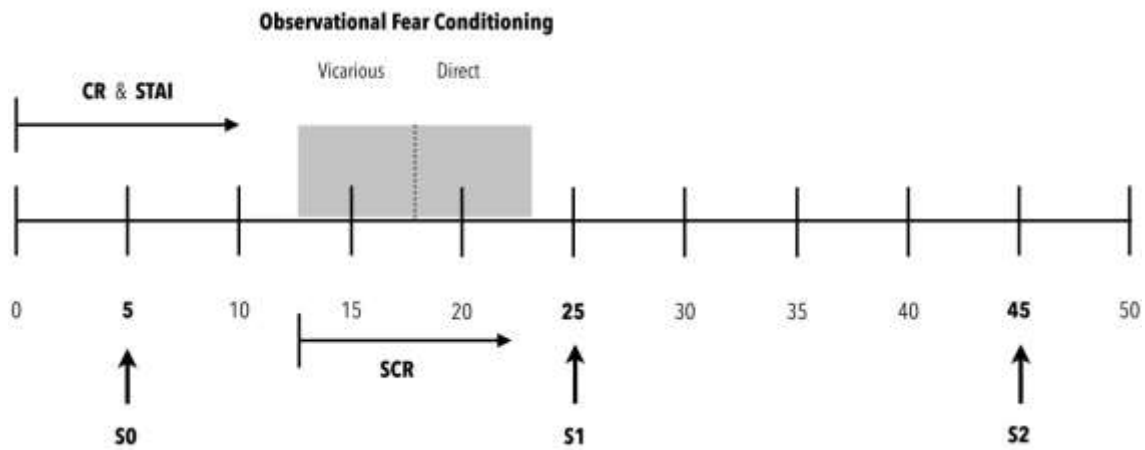


Figura 1. Procedimiento. Los participantes llegan a la sala experimental (0 min). Se les proporciona las escalas de Reserva Cognitiva (RC) y Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) para que las completen. A los 5 minutos de llegar a la sala experimental, se solicita la primera muestra de saliva (S0) para establecer la concentración de cortisol de referencia. Diez minutos después de llegar a la sala experimental, una vez completadas las escalas, se inicia el protocolo de condicionamiento observacional del miedo. Para ello, se colocan los electrodos para el registro de la conductancia eléctrica de la piel y se realizan las comprobaciones oportunas para asegurar un correcto registro de la señal. Tras estas acciones, se inicia el protocolo de condicionamiento observacional del miedo. Este protocolo consta de dos fases: vicaria y directa. Durante ambas fases se registra la conductancia eléctrica de la piel (SCR). Al final del protocolo, se guarda la sesión de registro de la conductancia y se retiran los electrodos de la mano del participante. A continuación, se obtiene la segunda muestra de saliva (S1). En esta muestra se espera poder detectar las concentraciones máximas de cortisol desde el inicio del protocolo de evaluación (0 min). Tras 20 minutos de descanso, se obtiene la tercera muestra de saliva (S2) para evaluar una posible recuperación hacia los niveles basales de cortisol.

Análisis de Datos

Los datos se analizaron en el presente estudio mediante un análisis mixto de la varianza (ANOVA) o un “*split-plot*”. Se realizaron un total de tres ANOVAs mixtos para investigar el efecto de la reserva cognitiva (RC) y de la ansiedad de estado (AE) en la capacidad de aprendizaje y en el patrón de afrontamiento del estrés.

Para la fase vicaria, se seleccionaron cinco promedios de SCR (estímulo condicionado positivo, EC+; estímulo condicionado negativo, EC-; estímulo incondicionado, EI). Los dos primeros EC+ no son predictivos del EI, ya que la asociación entre el EC+ y el EI se introduce por primera vez en el segundo EC+. Por lo tanto, el primer EC+ que predice el EI sería el tercero. Teniendo en cuenta esto, se promediaron los dos primeros estímulos condicionados (tanto positivos como negativos) para obtener las respuestas de conductancia eléctrica (SCR) a los estímulos neutros, es decir, antes de que se presente por primera vez el estímulo incondicionado. Estas puntuaciones se denominaron EC+PRE y EC-PRE, respectivamente.

Los ocho estímulos condicionados restantes (tanto positivos como negativos) se promediaron para obtener los SCR a los estímulos condicionados una vez presentado el EI. Estas puntuaciones se denominaron CS+POST y CS-POST, respectivamente. Por lo tanto, en la fase vicaria del paradigma de condicionamiento del miedo, las respuestas promedio de SCR de EC+ y EC- se distinguen como antes (etapa precondicionada, PRE) o después (etapa poscondicionada, POST) de la presentación del EI. La quinta medida de SCR promedio es la que se refiere a los siete estímulos incondicionados presentados.

Utilizando los promedios de los últimos ocho EC+, se establecieron dos grupos de condicionamiento de la fase vicaria (Condicionamiento Alto – COND-Alto – y Condicionamiento Bajo – COND-Bajo –), basados en la mediana. En la fase directa, se obtuvieron dos puntuaciones medias (EC+ y EC-) para cada participante. De esta manera, confirmamos si los participantes que fueron altamente condicionados durante la fase vicaria tienen una mayor respuesta media del SCR al EC+ durante la fase directa.

Se utilizaron dos variables dependientes: por un lado, las respuestas de conductancia eléctrica de la piel como índice de aprendizaje con contingencias EC-EI, y las concentraciones fásicas de cortisol salival (S1, respuesta de cortisol) como indicador de la respuesta de estrés. En los casos en que no se cumple el supuesto de esfericidad, la corrección de los grados de libertad se estima mediante la aproximación de Huynh-Feldt.

En primer lugar, para verificar el efecto de la ansiedad-estado sobre el condicionamiento durante la fase vicaria, llevamos a cabo un ANOVA mixto de 5 x 2 con

un factor intra-grupo (estímulos) con cinco niveles (EC-PRE, EC+PRE, EC-POST, EC+POST, EI) y un factor inter-grupos (AE) con dos niveles (AE-Alto y AE-Bajo).

En segundo lugar, para comprobar si el condicionamiento vicario se transfería a la respuesta condicionada durante la fase directa, realizamos un ANOVA mixto de $10 \times 2 \times 2$ con un factor intra-grupo (fases de EC) con diez niveles, un factor intra-grupo (predictor de EI) con dos niveles (EC+ y EC-) y un factor inter-grupos (condicionamiento vicario) con dos niveles (COND-Bajo y COND-Alto). Los diez niveles de presentación del EC se introdujeron para poder estudiar la posible habituación de la respuesta condicionada.

En tercer lugar, para verificar el efecto de la reserva cognitiva y de la ansiedad-estado sobre la respuesta fásica neuroendocrina (respuesta de cortisol), llevamos a cabo un ANOVA mixto de $3 \times 2 \times 2$ con un factor intra-grupo (fases) con tres niveles (línea de base, respuesta de cortisol y recuperación), un factor inter-grupos (AE) con dos niveles (AE-Alto y AE-Bajo), y un factor inter-grupos (RC) con dos niveles (RC-Alto y RC-Bajo).

El tamaño del efecto se calculó mediante la eta cuadrada parcial o la d de Cohen, según el caso. El tamaño del efecto se interpretó como pequeño ($\eta^2_p = .01$; $d = .20$), intermedio ($\eta^2_p = .06$; $d = .50$) o grande ($\eta^2_p = .14$; $d = .80$), siguiendo las recomendaciones de Cohen (1988, 1992).

Se llevaron a cabo dos análisis complementarios para comprender mejor la relación entre tres de las variables del estudio, en concreto, la reserva cognitiva, la ansiedad-estado y el condicionamiento. Por un lado, se realizó un análisis de correlaciones bivariadas y parciales entre dichas variables para encontrar el grado y la dirección de las relaciones, así como la relación entre cada par de variables, controlando o igualando la influencia de la tercera. Por otro lado, se realizó un análisis de regresión lineal entre las respuestas EC+ durante la fase vicaria y durante la fase directa, para encontrar el grado de transferencia del aprendizaje vicario de la contingencia EC-EI a la respuesta condicionada durante la fase directa.

Los resultados con $p < ,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis de los datos se realizaron con IBM SPSS Statistics para Mac, versión 25 (IBM Corp., Armonk, N.Y., EE.UU.). Además, se realizó un análisis de sensibilidad de la potencia con G*Power 3.1.

4. Resultados

En primer lugar, no se encontró ninguna interacción o efecto directo estadísticamente significativo de la ansiedad y/o la reserva cognitiva en la muestra de saliva obtenida el día anterior a la evaluación.

4.1. ¿Afecta la Ansiedad-Estado al Aprendizaje Vicario?

En segundo lugar, los resultados para estimar el efecto de la ansiedad-estado sobre el condicionamiento durante la fase vicaria. Esto es, sobre el aprendizaje de la contingencia EC-EI, expresado como la amplitud media de la respuesta de conductancia de la piel, mostró una interacción estadísticamente significativa de la ansiedad-estado (AE) con los diferentes estímulos presentados (AE*Estímulos) [$F_{(3,127, 118,8)} = 3.933, p < .01, \eta^2_p = 0.09; 1 - \beta \text{ power} = 0.9$] (**Ver Figura 2**). El tamaño del efecto puede considerarse medio. El tamaño del efecto mínimo detectable estimado por el análisis de sensibilidad de la potencia fue $\eta^2_p = 0,06$.

Los análisis *post hoc* con la corrección de Bonferroni indican diferencias estadísticamente significativas en la respuesta de conductancia de la piel del grupo AE-Bajo a los distintos estímulos en las condiciones: EC-PRE frente a EI ($d = 0,747$); EC+PRE frente a EC+POST ($d = 0,639$); EC+PRE frente a EI ($d = 0,736$); EC-POST frente a EC+POST ($d = 0,991$). También se indicaron diferencias significativas en los estímulos EC+POST ($d = 1,490$) y EI ($d = 0,917$), según el nivel de ansiedad-estado (**véase la Tabla 2**). No se encontraron otros efectos relevantes y estadísticamente significativos en el resto de las combinaciones *post hoc* en el grupo AE-Alto, ni en ninguna de las combinaciones en el grupo AE-Bajo.

Nótese la ausencia de diferencias significativas en las respuestas iniciales al EC-PRE frente al EC+PRE, tanto en el grupo AE-Bajo como en el grupo AE-Alto. Todos los valores p de los análisis *post hoc* indicados como estadísticamente significativos en este ANOVA son $< ,01$.

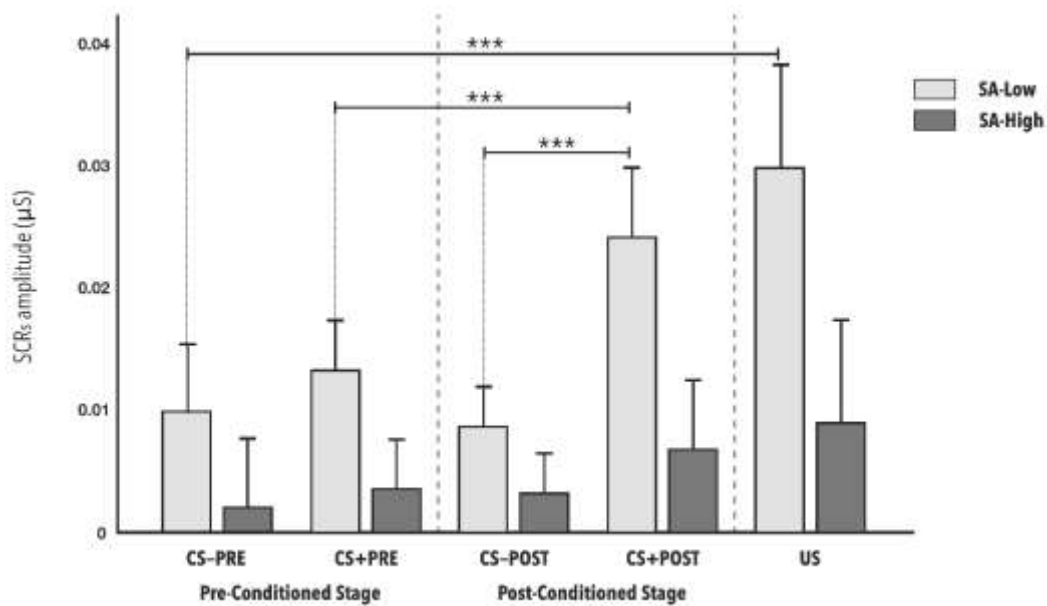


Figura 2. Amplitudes promedio de las respuestas de conductancia a los estímulos EC-, EC+ y EI durante la fase vicaria del paradigma de condicionamiento del miedo, según el nivel de ansiedad estatal declarado. Las respuestas EC- y EC+ se distinguen como antes (fase precondicionada) o después (fase poscondicionada) de la presentación del EI. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre EC-PRE frente a EI ($d = 0,747$), entre EC+PRE frente a EC+POST ($d = 0,639$), o entre EC-POST frente a EC+POST ($d = 1,490$), lo que indica un condicionamiento correcto en el grupo EA-Bajo. Las barras de error muestran el error estándar. Los niveles de significación $p < .001$ se representan con ***. Estimulo condicionado, EC (conditioned stimulus, CS); Estimulo incondicionado, EI (Unconditioned stimulus, US); Ansiedad-Estado, AE (State-Anxiety, SA); Bajo (Low); Alto (High).

4.2. ¿Existe una transferencia del aprendizaje vicario a la experiencia directa?

En tercer lugar, al comprobar si el condicionamiento vicario se expresaba durante la fase directa, es decir, si aquellos que mostraban una mayor amplitud media de respuesta de conductancia de la piel a los ocho estímulos EC+ predictivos de EI durante la fase vicaria (grupo COND-Alto) mostrarían una mayor respuesta a los EC+ frente a los EC- durante la fase directa, los resultados indicaron una interacción triple estadísticamente significativa (COND * EI-predictor * EC-fases) [$F_{(5,426, 206,172)} = 3.195, p = 0.007, \eta^2_p = 0.08; 1-\beta \text{ power} = 0.9$]. La interacción EI-predictor*EC-Fases difiere según el grupo de condicionamiento (COND). Así, la respuesta de la conductancia de la piel a los estímulos EC+ y EC- a lo largo de las diez fases de presentación es diferente en los grupos COND-Bajo frente a COND-Alto (**Ver Figura 3**). El tamaño del efecto puede considerarse

medio. El tamaño del efecto mínimo detectable estimado por el análisis de sensibilidad de la potencia fue $\eta^2_p = 0.05$.

Los análisis *post hoc* indican la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en el grupo COND-Bajo tanto para el factor EI-predicor como para el factor EC-fases (**Ver Figura 3.a.**). Por el contrario, se indicaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo COND-Alto entre las amplitudes medias de la respuesta de conductancia de la piel a los seis primeros estímulos EC+ y a los seis primeros EC- durante la fase directa (todos $d \geq 0,563$) (**véase la Figura 3. b.**). Esto revela cuándo se produjo la habituación de la respuesta al EC+.

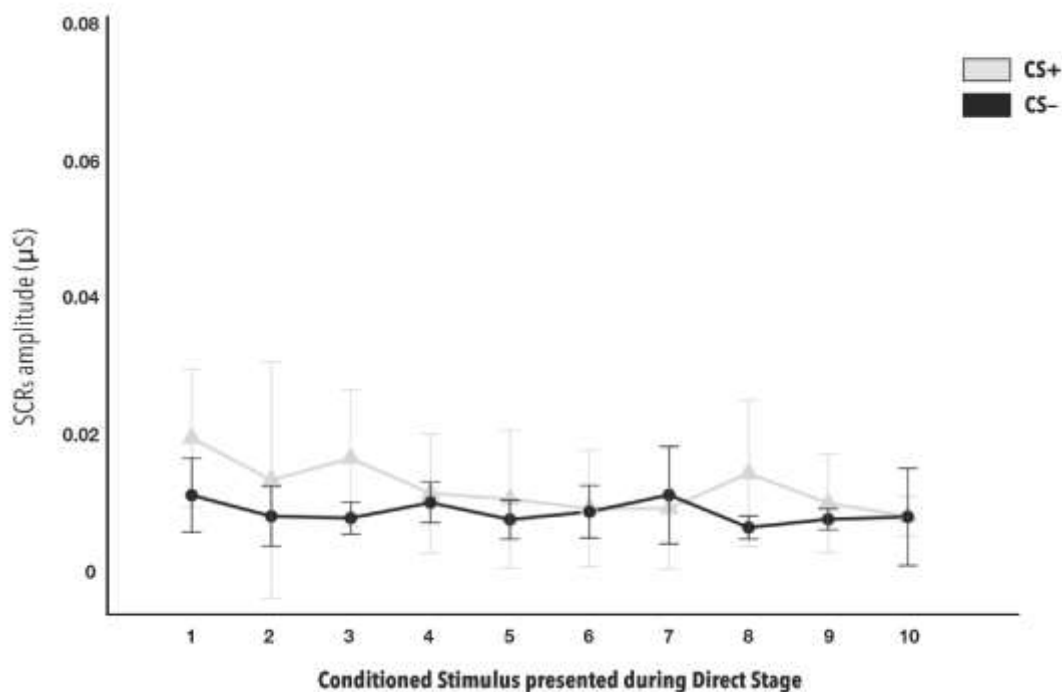
En cuanto al EC+, se observaron amplitudes medias significativamente mayores en el grupo COND-Alto frente a COND-Bajo en las seis primeras presentaciones de EC+ en la fase directa (todas $d \geq 0,882$) (**ver Tabla 2**). Esto refuerza la idea de una correcta transferencia del condicionamiento vicario a la anticipación de una contingencia directamente.

Post hoc		<i>p</i> values	d-n	
Low State Anxiety (SA-L)	CS-PRE vs. US	0.001	0.747	
	CS+PRE vs. US	0.001	0.736	
	CS+PRE vs. CS+POST	0.006	0.639	
	CS-POST vs. CS+POST	<0.001	0.991	
CS+POST	SA-L ow vs. SA-High	<0.001	1.490	
Unconditioned Stimulus (US)	SA-L ow vs. SA-High	0.001	0.917	
High Conditioned Group (COND-H)	CS- vs. CS+	1-6	<0.001	>0.543
		7	0.115	0.352
		8	0.082	0.473
		9	0.154	0.255
		10	0.204	0.209
CS+ Direct	COND-L vs. COND-H	1-6	<0.001	>0.882
		7	0.055	0.626
		8	0.675	0.134
		9	0.512	0.209
		10	0.275	0.350
	COND-H (CS+1 vs. CS+5)	0.002	0.646	
Cortisol Peak	SA-L ow vs. SA-High	CR-L	<0.001	2.599
		CR-H	<0.05	0.832
	CR-L vs. CR-H	SA-H	<0.001	1.856
CR-L	Baseline vs. Peak	SA-L	<0.001	3.523
		SA-H	<0.001	3.535
CR-H		SA-H	<0.001	1.391

Tabla 2. Tabla general *post hoc* de los diferentes ANOVAs mixtos. Se indican los *p valores* junto con las distancias normalizadas por la *d* de Cohen para estimar el tamaño del efecto. Para las medidas intergrupo, $d = |\mu_A - \mu_B| / \text{root}((n_A \cdot S^2_A + n_B \cdot S^2_B) / (n_A + n_B))$, mientras que para las mediciones intragrupo, se empleó la aproximación $d = t / \text{root}(n)$.

Por último, en el grupo COND-Bajo no hubo diferencias en función del EI-predictor ni de las fases EC. Por el contrario, en el grupo COND-Alto se observaron diferencias significativas en las respuestas de conductancia al EC+ entre algunas de sus presentaciones sucesivas, concretamente, destacamos la diferencia entre EC+1 y EC+5 ($d = 0,646$), lo que indica el inicio de la habituación al EC+ en el grupo COND-Alto durante la fase directa.

No hubo diferencias significativas importantes en CS- en función de los factores de condicionamiento o estímulo. Todos los *p valor* de los análisis *post hoc* indicados como estadísticamente significativos en este ANOVA son $< ,01$.



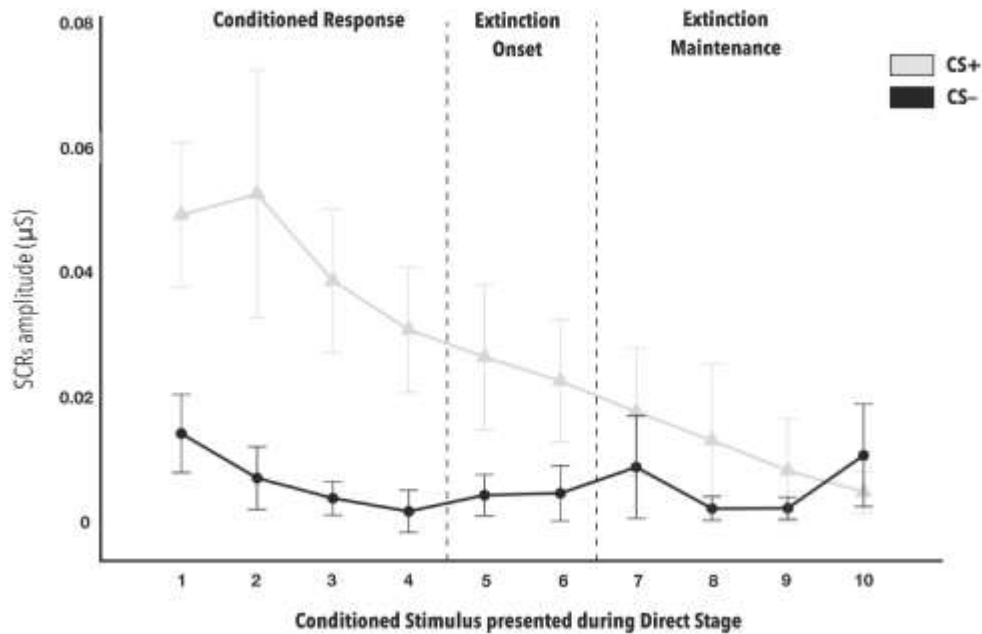


Figura 3. Amplitudes promedio de las respuestas de conductancia a los estímulos EC- y EC+ durante la fase directa del paradigma de condicionamiento de miedo, según el nivel de aprendizaje de contingencia. La figura (a) es para el grupo COND-Bajo, es decir, los que no mostraron un condicionamiento vicario correcto, mientras que la figura (b) es para el grupo COND-Alto. En la figura (b) del grupo COND-Alto, se indican diferencias estadísticamente significativas entre los seis primeros EC+ frente a los EC- ($d = 0,563$). A partir de la séptima presentación de EC+, no se observan diferencias con respecto a EC-. Esto indica cuándo se produce la habituación. También se observaron diferencias estadísticamente significativas entre EC+1 frente a EC+5 ($d = 0,646$), lo que indica el inicio de esta habituación. Las barras de error muestran el error estándar. Los análisis *post hoc* tienen $p < .001$. Estimulo condicionado, EC (conditioned stimulus, CS); Bajo (Low); Alto (High).

El análisis de regresión lineal entre las respuestas promedio de conductancia a EC+POST durante la fase vicaria, y las respuestas promedio de conductancia de los seis primeros estímulos EC+ durante la fase directa, indicaron que la amplitud de respuesta individual de conductancia cutánea de los participantes a EC+ durante la fase vicaria predijo sus respuestas a EC+ durante la fase directa ($r^2 = 0.67$, $F_{(1, 38)} = 77.304$; $p < .001$), reforzando la idea de la transferencia del condicionamiento. Además, podemos observar que las respuestas de conductancia al EC+ durante la fase directa son mayores que durante la fase vicaria ($\beta = 1.27$; $t_{(38)} = 8.792$; $p < .001$) (Ver **Figura 4**).

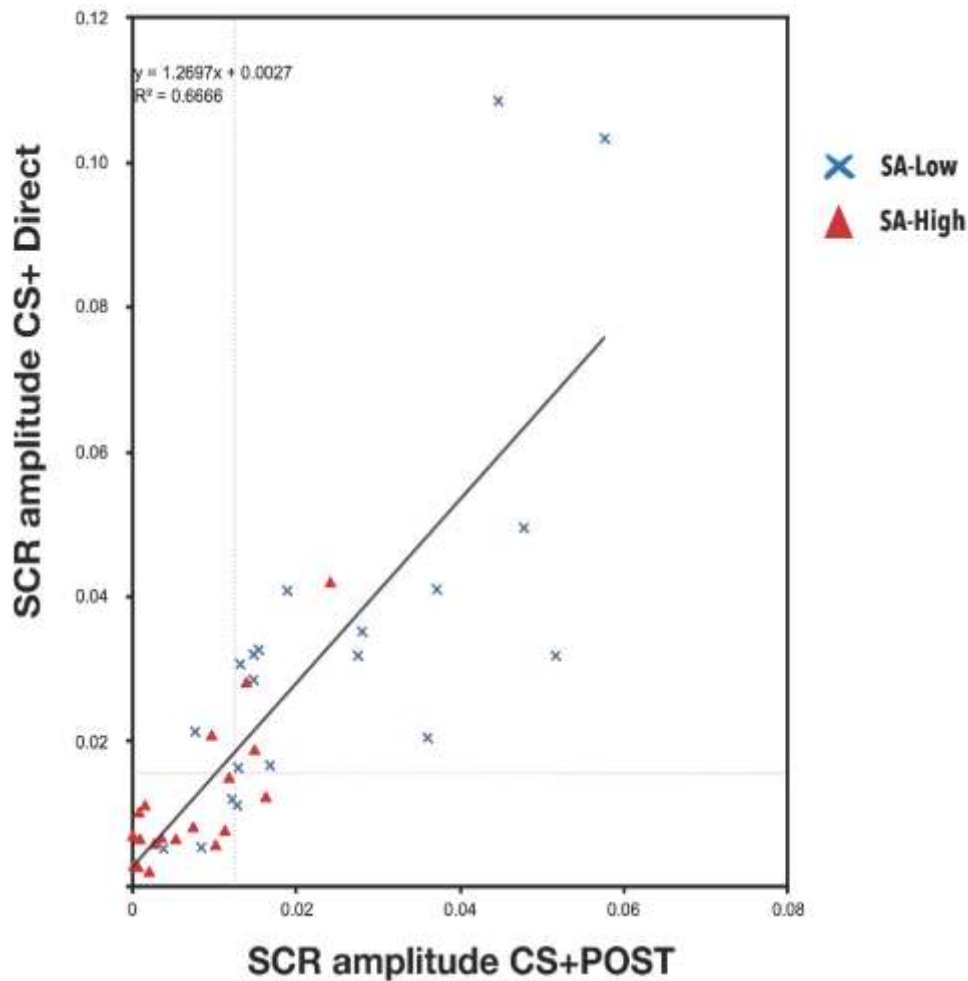


Figura 4. Regresión lineal entre las respuestas de conductancia al EC+ durante la fase vicaria (fase poscondicionada, POST) y las respuestas de conductancia al EC+ durante la fase directa ($r^2 = 0.67$, $F_{(1, 38)} = 77.304$; $p < .001$). Se observó una alta capacidad predictiva del condicionamiento vicario sobre la respuesta condicionada durante la fase directa, junto con una mayor respuesta durante la fase directa porque el EI se convierte en la anticipación de una posible contingencia aversiva ($\beta = 1.27$; $t_{(38)} = 8.792$; $p < .001$). Esto refuerza la idea de la transferencia del aprendizaje. Estimulo condicionado, EC (conditioned stimulus, CS); Estimulo incondicionado, EI (Unconditioned stimulus, US).

Por otro lado, el análisis de las correlaciones entre tres de las variables del estudio (reserva cognitiva, ansiedad-estado y condicionamiento), para verificar si la reserva cognitiva tenía algún efecto sobre el aprendizaje de contingencias EC-EI, indicó una correlación positiva estadísticamente significativa de la reserva cognitiva con la amplitud media de las respuestas de conductancia a EC+POST de la fase vicaria ($r = 0,38$, $p < ,05$) y una correlación negativa con la ansiedad-estado ($r = -0,27$, $p > ,1$). Además, la ansiedad-

estado tenía una correlación negativa estadísticamente significativa con la amplitud media de las respuestas de conductancia a EC+POST de la fase vicaria ($r = -0,65$, $p < ,001$).

Para comprender mejor el papel de la reserva cognitiva, se realizó un análisis de correlaciones parciales. En primer lugar, obtuvimos una correlación parcial estadísticamente significativa entre la ansiedad-estado y el condicionamiento ($r_p = -0,67$, $p < 0,001$), con la reserva cognitiva como variable de control. En segundo lugar, debemos señalar la correlación parcial estadísticamente no significativa ($r_p = 0,28$, $p < 0,1$) entre la reserva cognitiva y el condicionamiento, con la ansiedad-estado como variable de control. Esto indica una relación entre el condicionamiento y la ansiedad-estado. Sin embargo, si igualamos la ansiedad-estado, no observamos ninguna relación entre la reserva cognitiva y el condicionamiento. En consecuencia, estas correlaciones parciales sugieren que la reserva cognitiva tiene una relación indirecta con el condicionamiento, a través de su relación con la ansiedad-estado.

4.3. ¿Afectan la ansiedad-estado y/o la reserva cognitiva a la respuesta de estrés?

Por último, los resultados para estimar el efecto de la reserva cognitiva y la ansiedad-estado sobre la respuesta neuroendocrina fásica (respuesta de cortisol), debido a la aplicación del condicionamiento observacional del miedo, indicaron una interacción triple estadísticamente significativa (RC*AE*Fases) [$F_{(2, 72)} = 8.530$, $p < .001$, $\eta^2_p = 0.19$; $1 - \beta$ power = 0.96]. La interacción AE*Fases es diferente para los grupos de reserva cognitiva baja frente a los de reserva cognitiva alta (**véase la figura 5**). El tamaño del efecto puede considerarse grande. La estimación del tamaño mínimo del efecto detectable mediante el análisis de sensibilidad de la potencia fue $\eta^2_p = 0.11$.

Los análisis *post hoc* indicaron la ausencia de diferencias iniciales debidas a la ansiedad-estado en los niveles de cortisol antes del inicio del paradigma (S0, línea de base), tanto en el grupo CR-Bajo como en el grupo CR-Alto. Sin embargo, en los niveles de cortisol post-paradigma (S1, respuesta de cortisol), se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los grupos de ansiedad-estado (Bajo *versus* Alto), tanto en el grupo RC-Bajo ($d = 2,599$) como en el grupo RC-Alto ($d = 0,832$). Cabe destacar la tendencia a la significación ($p = ,054$) entre los grupos AE-Bajo y AE-Alto en la muestra de recuperación (S2), dentro del grupo RC-Bajo.

Además, en el grupo RC-Bajo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones de la línea de base y la respuesta de cortisol, tanto para el grupo AE-Bajo ($d = 3,523$) como para el grupo AE-Alto ($d = 3,535$). Por otro lado, en el grupo RC-Alto, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones de la línea de base y las respuestas de cortisol en el grupo AE-Alto ($d = 1,391$).

Por último, dentro del grupo AE-Alto, destacamos la diferencia estadísticamente significativa entre los grupos RC-Bajo y RC-Alto ($d = 1,856$) en las respuestas de cortisol tras el paradigma de condicionamiento observacional del miedo. No se encontraron otros efectos estadísticamente significativos en el resto de las combinaciones *post hoc*. Todos los *p* valor de los análisis *post hoc* indicados como estadísticamente significativos en este ANOVA son $< ,05$.

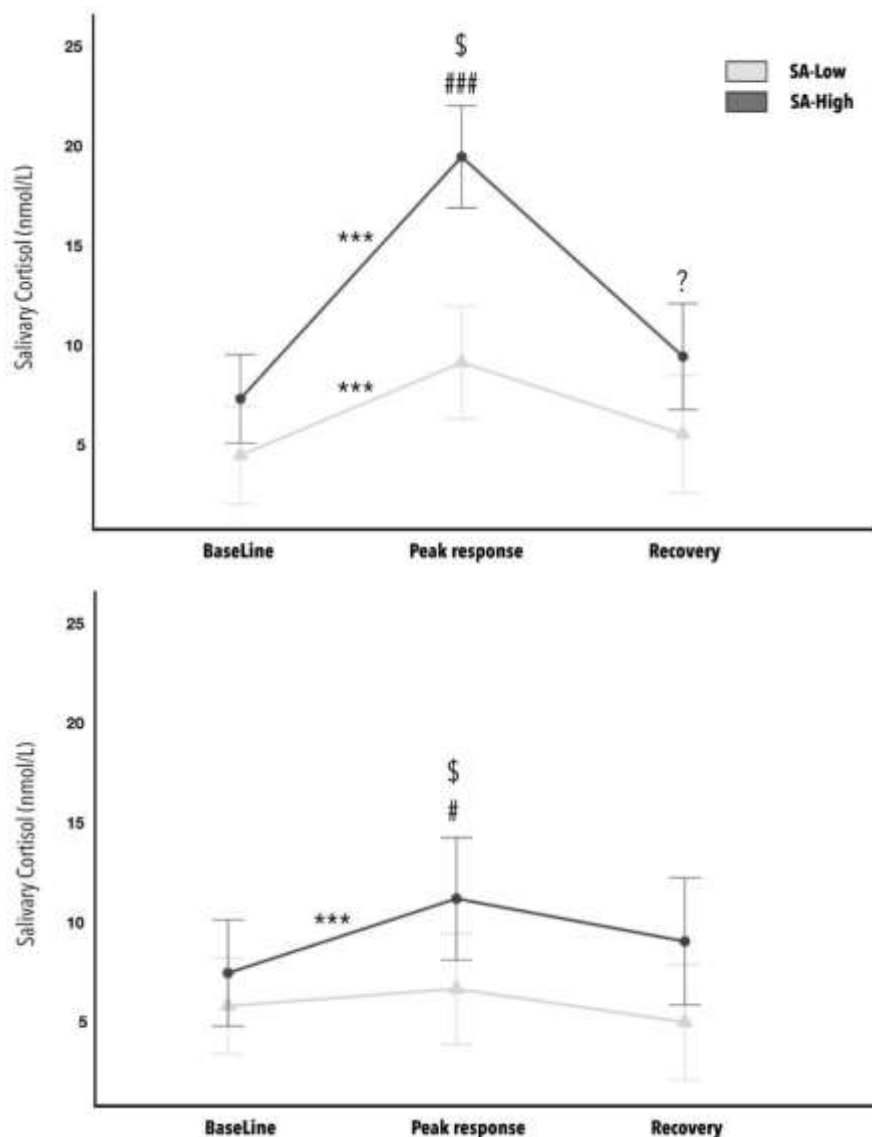


Figura 5. Concentraciones promedio de cortisol en saliva: antes (línea de base), después (respuesta de cortisol) y 20 minutos después (recuperación) del final del paradigma experimental inductor de estrés, en función del estado de ansiedad y de los niveles de reserva cognitiva (Bajo *versus* Alto). La figura (a) corresponde al grupo RC-Bajo, mientras que la figura (b) corresponde al grupo RC-Alto. Los análisis *post hoc* estadísticamente significativos están marcados con (*) para las comparaciones entre fases (línea de base, respuesta al cortisol y recuperación). El símbolo (#) indica análisis *post hoc* estadísticamente significativos entre los grupos AE-Bajo *versus* AE-Alto. El símbolo (\$) indica *post hoc* estadísticamente significativo con $p < .001$ dentro del grupo AE-Alto, entre los grupos RC-Bajo (a) y RC-Alto (b). Los *p valores* que muestran uno, dos o tres * o # representan valores $< .05$, $< .01$ y $< .001$, respectivamente. Las barras de error muestran el error estándar. Ansiedad-Estado, AE (State-Anxiety, SA); Reserva Cognitiva, RC (Cognitive Reserve, CR); Bajo (Low); Alto (High).

5. Discusión

En el presente estudio hemos comprobado una posible interacción entre la reserva cognitiva (RC) y la ansiedad-estado (AE) en un protocolo de aprendizaje emocional como paradigma de inducción de estrés. Esta interacción se ha evaluado mediante el estudio del nivel de cortisol. Nuestros resultados indican un efecto protector de la reserva cognitiva que reduce los niveles de estrés (cortisol) en los participantes con altos niveles de reserva. Este efecto se muestra principalmente en los participantes con una alta ansiedad al inicio del experimento. Asimismo, se ha observado que la reserva cognitiva tiene una relación indirecta con el aprendizaje emocional a través de la ansiedad. Esto, se ha evaluado mediante el estudio de la respuesta de conductancia de la piel (*skin conductance response, SCR*).

El estrés puede dificultar la capacidad de aprendizaje. Se ha informado de un efecto negativo de la carga alostática debida al estrés sobre el sistema de excitación y los procesos atencionales. Este efecto puede estar mediado por el papel de la amígdala. En este sentido, diferentes estudios muestran a la amígdala y su conexión con el córtex prefrontal como la principal región de interés en el afrontamiento del estrés (LaBar, Gatenby, Gore, LeDoux & Phelps, 1998; LeDoux, 2005; McEwen, 2006). Tiene un papel central en el aprendizaje del miedo y se relaciona con diferentes núcleos de activación

emocional como la materia gris periacueductal, el núcleo paraventricular del hipotálamo para la liberación de glucocorticoides, el núcleo lateral del hipotálamo asociado al sistema simpático y varios núcleos del tronco cerebral. Por lo tanto, su funcionamiento afecta a las respuestas al estrés, así como a los procesos atencionales que son clave para el aprendizaje de las señales emocionales (Barry et al., 2017; Davis, 1992; Farooqi et al., 2018; LeBar et al., 1998; Phelps & LeDoux, 2005; Shansky et al., 2010).

Nuestros resultados sugieren que una alta activación emocional (altos niveles de ansiedad-estado), tiene un efecto negativo en el proceso de aprendizaje emocional. Esta afirmación se limita al contexto del afrontamiento del condicionamiento observacional del miedo como paradigma de aprendizaje emocional y de inducción de estrés. En este sentido, una posible explicación es que la alta activación emocional afecta al aprendizaje al alterar los procesos atencionales que hacen posible la asociación (Moran, 2016; Shi, Sharpe & Abbott, 2019). Esto se entiende por la menor amplitud media de la respuesta de conductancia, generalizada a todos los estímulos, por parte de los participantes con alta ansiedad-estado.

Estos resultados están en consonancia con la teoría del control atencional TCA; Eysenck et al., 2007), que postula que los individuos con un rasgo de ansiedad elevado muestran déficits en los procesos ejecutivos y atencionales asociados a la memoria de trabajo. Estos déficits se reflejan en un peor rendimiento en tareas neuropsicológicas cognitivamente exigentes (Berggren & Derakshan, 2013). Distintos estudios (Mogg & Bradley, 2016, 2018; Mogg, Waters & Bradley, 2017) afirman que dichos déficits ejecutivos y atencionales subyacen al desarrollo y a la consolidación de los trastornos de ansiedad. Estos déficits pueden ser entrenados y, para ello, se aplican modelos cognitivos de ansiedad que proponen la atención centrada en la amenaza como causa de la ansiedad y su persistencia. Estos modelos consideran tres áreas de intervención (evaluación de la amenaza, orientación atencional y control inhibitorio) para desarrollar un tratamiento computarizado que disminuya la atención a la amenaza. Estos fomentan la búsqueda atencional activa tanto de los estímulos apetitivos como de los aversivos, así como una mayor flexibilidad del control inhibitorio para evitar el desarrollo y el mantenimiento de un trastorno de ansiedad.

En consecuencia, nuestros resultados sugieren que el nivel de ansiedad podría tener un efecto perjudicial sobre los procesos atencionales y ejecutivos que permiten el aprendizaje de contingencias emocionales. Sin embargo, otra posible explicación proviene de los estudios que señalan a estos déficits atencionales y ejecutivos como causantes de la ansiedad y su mantenimiento (Mogg & Bradley, 2016, 2018; Mogg, Waters & Bradley, 2017). En este contexto, las correlaciones parciales indican que la reserva cognitiva muestra una relación indirecta con el condicionamiento a través de la ansiedad, permitiendo el aprendizaje bajo situaciones de alta activación emocional. Sería relevante introducir pruebas neuropsicológicas, como el *go/no-go*, que evalúen las funciones ejecutivas y atencionales, así como los componentes de la impulsividad.

Futuros estudios que incluyan la evaluación de las funciones atencionales y ejecutivas permitirían conocer si la relación indirecta entre la reserva cognitiva y el aprendizaje a través de la ansiedad, se debe su relación con las funciones ejecutivas (Darby et al., 2017; Ihle et al., 2019; Oosterman et al., 2020; Peña-González et al., 2020; Sauter, et al., 2020). De este modo, tener una alta reserva cognitiva se asociaría con mejores funciones ejecutivas y atencionales, lo que implicaría un menor sesgo atencional y, por tanto, un menor nivel de ansiedad que permitiría un óptimo aprendizaje emocional. En esta línea, Ihle et al. (2019) realizaron un estudio longitudinal en el que observaron que el estrés percibido predecía al declive posterior de las funciones ejecutivas, y que este declive se atenuaba en los individuos mayores de 65 años que presentaban puntuaciones altas en la reserva cognitiva.

Además, sería relevante comprobar si se observa un efecto de la reserva cognitiva sobre la generalización del miedo a otros estímulos en el grupo de alta emocionalidad. Debido al reducido número de participantes en este grupo, no se pudo comprobar este efecto.

El resultado más relevante desde el punto de vista clínico está asociado a las respuestas de cortisol. Se observó una secreción diferencial de cortisol entre los participantes con alta y baja ansiedad. Los participantes con alta ansiedad mostraron niveles máximos de cortisol estadísticamente significativos. Sin embargo, las puntuaciones altas en la reserva cognitiva parecen tener un efecto protector sobre los niveles de cortisol, especialmente en aquellos que mostraban una alta ansiedad-estado.

Además, los participantes con alta ansiedad-estado y baja reserva cognitiva mostraron una mayor respuesta de cortisol, junto con mayores concentraciones mantenidas de cortisol después de un período de recuperación. Esto indica que tener una alta reserva cognitiva tiene un efecto protector que mitiga la reactividad al estrés al disminuir significativamente la respuesta física del cortisol en situaciones de afrontamiento, especialmente en personas que manifiestan una alta ansiedad, y esto es de vital importancia clínica (see **Figure 6**).

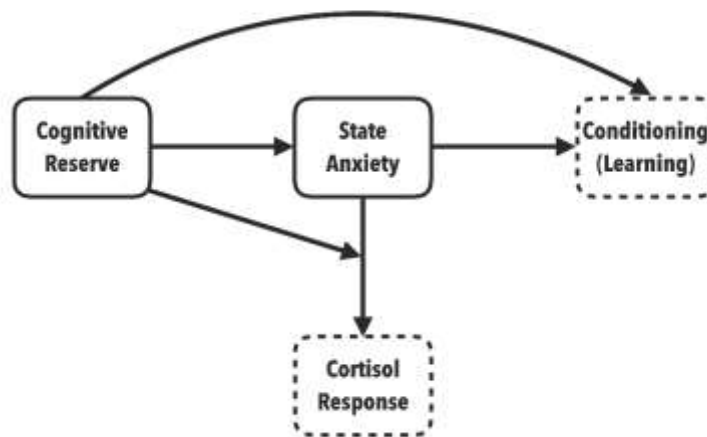


Figura 6. Modelo conceptual del rol de la reserva cognitiva en las situaciones desencadenantes de ansiedad: relación indirecta con el condicionamiento y efecto de interacción con la ansiedad en la respuesta neuroendocrina. Ansiedad-Estado, AE (State-Anxiety, SA); Reserva Cognitiva, RC (Cognitive Reserve, CR); Respuesta de Cortisol (Cortisol response); Condicionamiento-Aprendizaje (Conditioning-Learning).

Estos resultados tienen una gran aplicabilidad clínica. Una intervención para mejorar la reserva cognitiva implica un enfoque integral para introducir actividades estimulantes, tanto físicas como cognitivas, en un contexto real con alta validez ecológica que asegure el aprendizaje directo en situaciones de la vida cotidiana.

En conclusión, la reserva cognitiva muestra un efecto protector que mitiga la respuesta neuroendocrina de secreción de cortisol en situaciones de afrontamiento. Esto es vital para evitar la cronicidad de niveles sistémicos elevados de cortisol que aumentan nuestra carga alostática, haciéndonos más vulnerables al desarrollo de diversas patologías. Por tanto, la reserva cognitiva puede considerarse un factor de resiliencia

(Russo et al., 2012) que debe reforzarse para combatir los efectos nocivos del estrés sobre la plasticidad del cerebro y la modificación de su arquitectura y su función (Bloss et al., 2010; Holzel et al., 2010; Liston & Gan, 2011; McEwen, Gray & Nasca, 2015).

Así, la reserva cognitiva podría ser una estrategia de intervención que podría disminuir la carga alostática de forma sostenida. Esto, a su vez, parece promover el aprendizaje cuando la ansiedad reportada es alta (Liston et al., 2013), y reducir la probabilidad de que se desarrollen patologías en individuos vulnerables.

Por último, nos gustaría destacar algunas limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, nuestra muestra es pequeña, está formada sólo por hombres de mediana edad y no incluye a mujeres, debido a la influencia del género en las respuestas al estrés endocrino. En segundo lugar, sólo hemos empleado un paradigma de inducción de estrés. En este caso, el protocolo de condicionamiento observacional del miedo no es un paradigma de inducción de estrés, sino un paradigma de aprendizaje de contingencias. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, este paradigma incluye elementos con capacidad para inducir respuestas de estrés. Por lo tanto, el papel protector de la reserva cognitiva sobre las respuestas de cortisol debe ser probado en otros paradigmas de inducción de estrés que incluyan actividades mentales de alta demanda y/o elementos de presión social evaluativa. En tercer lugar, la relación indirecta de la reserva cognitiva con la capacidad de aprendizaje no puede explorarse más a fondo con los datos actuales. Se necesita un estudio que incluya la evaluación de las funciones ejecutivas y atencionales de los participantes con baja y alta ansiedad para determinar si la relación indirecta de la reserva cognitiva y el aprendizaje, a través de la ansiedad, es debida a su relación con las funciones ejecutivas.

Estudio 2: La Reserva Cognitiva como variable de protección frente al estrés psicológico en individuos con alta ansiedad²⁵.

García-Moreno, J.A.^{1,2}, Cañadas-Pérez, F.^{1,2}, García-García, J.¹, Roldan-Tapia, M.D.^{1,2*}.

¹ Department of Psychology, Health Research Center (CEINSA), University of Almería, Almería, Spain

² Neurosciences Laboratory, Department of Psicobiology, University of Almería, Almería, Spain

1. Resumen

El objetivo del presente estudio fue evaluar la interacción entre la reserva cognitiva (RC) y la ansiedad-estado (AE) en las respuestas adrenocorticales y electrodérmicas. Treinta y nueve hombres sanos, de mediana edad, completaron la Escala de Reserva Cognitiva (ERC) y el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) antes de realizar una tarea de altas demandas cognitivas adaptada de la prueba de Estrés Social de Trier (*The Trier Social Stress Test*, TTSST). A lo largo de la tarea, se registraron el nivel de conductancia eléctrica de la piel (*skin conductance level*, SCL) y las concentraciones de cortisol, como índices de la capacidad de respuestas de estrés. Nuestros resultados parecen indicar que la reserva cognitiva tiene un efecto protector frente a las respuestas de cortisol ante una situación de estrés. Este efecto se observó en aquellos participantes que mostraban una elevada reserva cognitiva y una elevada ansiedad-estado antes del inicio del paradigma de inducción de estrés. Junto con esto, la reserva cognitiva muestra una correlación positiva con la "recuperación del nivel de conductancia basal" tras la ocurrencia de eventos estresantes. En conjunto, estos resultados sugieren que tener una alta reserva cognitiva puede proteger frente al desarrollo de la carga alostática. Aquellos individuos con altas puntuaciones en reserva cognitiva tendrían un sistema regulador más eficiente de la actividad neural, fisiológica y endocrina que evitaría el desarrollo de la carga alostática.

Palabras claves: *reserva cognitiva, ansiedad, aprendizaje, afrontamiento, estrés, actividad electrodermal, cortisol, Trier social stress test.*

²⁵ 98. García-Moreno, J.A., Cañadas-Pérez, F., García-García, J. & Roldán-Tapia, M.D. (2022). Cognitive reserve as a protective variable against psychological stress in high anxiety individuals. *Psychophysiology* (Artículo original de investigación pendiente de publicar).

2. Introducción

El estrés es de gran interés en estos días debido al aumento de la atención sobre sus efectos en la salud física y psicológica. Diferentes experiencias o acontecimientos cotidianos provocan sentimientos de ansiedad y de frustración que demandan una capacidad de control emocional que sobrepasa los recursos del sistema para afrontarlos con éxito (Kudielka, Hellhammer & Wüst, 2009).

Estos factores de estrés nos empujan a un desequilibrio de la homeostasis celular y de la alostasis. A largo plazo, son estos desequilibrios y las respuestas compensatorias los que inducen cambios a diferentes niveles funcionales, como en el sistema simpático y en la actividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA). Estos cambios se reflejan en patrones de comportamiento, más o menos, reactivos (Arnsten, 2009, 2015; Barry et al., 2017; Bloss, 2010; Datta & Arnsten, 2019, Schwabe & Wolf, 2009; McEwen, 2006).

Cada vez son más los investigadores que dirigen su trabajo al estudio del estrés y del impacto de la carga alostática en el desarrollo y en la manifestación de patologías en individuos vulnerables. Dentro de esta área de investigación cobra especial interés el estudio y la caracterización de las variables protectoras que pueden moderar las respuestas fisiológicas y/o endocrinas ante eventos estresantes de alta exigencia. En este contexto, surgió la resiliencia psicológica, entendida como la capacidad del individuo para adaptarse a situaciones, desafiantes o estresantes, con éxito (Russo, Murrrough, Han, Charney & Nestler, 2012; Southwick et al., 2014).

Ésta ha demostrado moderar la relación entre el estrés percibido y diferentes parámetros de salud cardiovascular y metabólica. Por ejemplo, Lehrer, Steinhardt, Dubois & Laudenslager (2019) encontraron que la resiliencia psicológica moderaba la asociación entre el estrés percibido y el síndrome metabólico, a través de los niveles de cortisol en cabello (como índice de la actividad del eje HPA). Estos resultados indican que los participantes con una alta resiliencia psicológica tenían una menor asociación entre el estrés percibido y los niveles de cortisol. Por tanto, se demostró que los niveles de cortisol mediaban la asociación entre el estrés percibido y la gravedad del síndrome metabólico, sólo en aquellos individuos con puntuaciones de resiliencia inferiores a tres de los seis puntos posibles.

Otros estudios sobre la relación entre la resiliencia y el estrés han señalado que los participantes con bajas puntuaciones en resiliencia reportan mayor estrés percibido, mayor intensidad en la percepción de los eventos de la vida diaria, mayores síntomas de depresión, obsesión y compulsión, así como mayores concentraciones de cortisol en el cabello (García-León et al. 2019a; 2019). En este sentido son de gran interés los resultados del estudio de Den Heuvel et al. (2019) en el que se observó una relación negativa de las concentraciones de cortisol en cabello con los años de educación y con la capacidad de retener información.

En línea con las investigaciones sobre estrés y resiliencia, nuestro grupo realizó un estudio (García-Moreno, Cañadas-Pérez, García-García & Roldán-Tapia, 2021) en el que la reserva cognitiva (RC) mostró un efecto protector sobre los niveles fásicos de cortisol ante un paradigma de condicionamiento observacional del miedo. La reserva cognitiva mostró un efecto de interacción con los niveles de ansiedad reportados antes de iniciar el protocolo. Por tanto, en aquellos individuos con una alta ansiedad-estado (AE), el tener una alta reserva cognitiva evitaba un aumento significativo de la secreción de cortisol tras enfrentarse al paradigma inductor de estrés psicológico.

Hasta ahora la reserva cognitiva se entiende como la discrepancia entre el daño cerebral observado y la manifestación de déficits clínicos, gracias a la realización de actividades u ocupaciones estimulantes a nivel físico y cognitivo, así como también gracias a la realización de actividades de ocio y recreativas (Barulli & Stern, 2013; Stern, 2002).

Nuestros últimos resultados (García-Moreno, Cañadas-Pérez, García-García & Roldán-Tapia, 2021) contribuyen a aumentar la capacidad de aplicación del concepto de reserva cognitiva como variable de resiliencia ante eventos estresantes y frente a la carga alostática. Este es un paso más de su contrastado efecto moderador sobre el deterioro cognitivo asociado a la edad, a las demencias degenerativas y otro tipo de patologías como la Esclerosis Múltiple y/o el abuso de sustancias, entre otras (Cutuli et al., 2019; Farinpour et al., 2003; Soloveva et al. 2018).

Ahora bien, la reserva cognitiva también representaría aquellos recursos del sistema que son necesarios para afrontar con éxito los eventos o experiencias generadoras

de ansiedad y de frustración, ya mencionados. De este modo, el papel protector frente a las respuestas de cortisol ante los eventos estresantes podría ser el mecanismo a través del cual la reserva cognitiva modera la acumulación de carga alostática. Esto tendría un efecto protector ante el desarrollo de diversos tipos de patologías como la enfermedad de Alzheimer en individuos vulnerables (Udeh-Momoh et al., 2019). Así, la reserva cognitiva facilitaría el desarrollo de un fenotipo con menor reactividad hormonal, impidiendo el desarrollo de altos niveles de carga alostática. Esto minimizaría los efectos negativos del estrés a nivel del envejecimiento celular y de la plasticidad neuronal (McEwen et al., 2015).

Para estudiar el afrontamiento del estrés en un contexto experimental, es vital el uso de paradigmas contrastados que simulen condiciones o experiencias similares a los eventos estresantes cotidianos (Dickerson & Kemeny, 2004; Gunnar, Talge & Herrera, 2009).

El “*Trier Social Stress Test*” (Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993) es un paradigma que genera o induce estrés psicológico en los participantes, mediante tareas de aplicación extensa y contrastada. Estas tareas incluyen elementos que demandan esfuerzo cognitivo (pruebas de memoria y/o cálculo mental) junto con la inclusión, en mayor o menor cantidad, de presión social evaluativa y/o comparativa. Diferentes estudios han constatado que dicho paradigma, y sus adaptaciones, son capaces de inducir cambios significativos en los niveles de cortisol, así como un aumento del sistema simpático con un incremento de la frecuencia cardíaca y/o de la actividad electrodermal (electrodermal activity, EDA) (Allen et al., 2014, 2017; Cheetham-Blake, Turner-Cobb, Family & Turner, 2019; Herhaus & Petrowski, 2018; Kim et al. 2019; Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993; ; Labuschagne et al., 2019; Reinhardt, Schmahl, Wüst & Bohus, 2012).

En concreto, Reinhardt, Schmahl, Wüst y Bohus (2012) evaluaron la respuesta de estrés al realizar tareas cognitivas y sociales de alta demanda y su relación con los niveles de conductancia eléctrica de la piel (SCL) y con la secreción de cortisol (como índices de actividad electrodermal y neuroendocrina, respectivamente). Observaron que la inducción del estrés producía aumentos en la SCL y en los niveles de cortisol en saliva. El mismo efecto de relación positiva entre el estrés y la SCL se ha relacionado con un

aumento en la región dorsolateral y dorsomedial de la corteza prefrontal y de la amígdala, medido mediante resonancia magnética funcional (Orem et al. 2019).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se entiende la necesidad de profundizar en el conocimiento de cómo se relacionan dichos niveles de respuesta al estrés e identificar sus variables moderadoras. Esto permitirá el desarrollo de programas de intervención eficientes frente a la carga alostática. Con el objetivo de moderar su efecto promotor del desarrollo de diferentes patologías en individuos vulnerables. El presente trabajo pretende evaluar la interacción entre la Reserva Cognitiva (RC) y la Ansiedad-Estado (AE) y su efecto sobre las respuestas fisiológicas simpáticas (EDA) y neuroendocrinas adrenocorticales (cortisol) ante una tarea cognitiva de alta demanda cognitiva y de presión social.

3. Materiales y Método

3.1. Participantes

Un total de cuarenta y cinco hombres sanos, de mediana edad, ($M = 50,5$ años, $SD = 8,6$, rango 35-65) participaron voluntariamente en el estudio. Los participantes fueron reclutados a través de su dirección de correo electrónico personal. Formaban parte de un estudio anterior (García-Moreno, Cañadas-Pérez, García-García & Roldán-Tapia, 2021), y se les pidió que colaboraran de nuevo.

Como compensación por la participación en el estudio, cada participante recibió un informe personalizado según sus puntuaciones en reserva cognitiva (RC), en ansiedad-estado (AE) y en sus niveles de cortisol. Seis participantes fueron excluidos debido a problemas técnicos en la obtención del registro electrofisiológico y/o en la recogida de muestras de saliva. Estos problemas impidieron su procesamiento y su análisis. En el análisis final quedaron 39 participantes.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Almería (UALBIO2020/026) y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

3.2. Procedimiento

Para comprobar los efectos de la ansiedad-estado (AE) y de la reserva cognitiva (RC) en las respuestas de cortisol ante una tarea de alta demanda cognitiva y social, se

administraron la Escala de Reserva Cognitiva (ERC) y el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) antes de comenzar el protocolo. De este modo, se obtuvo un índice del nivel inicial de ansiedad-estado con el que los participantes comenzaron el protocolo. Durante el protocolo, se registró la conductancia eléctrica de la piel para determinar si se producían alteraciones en la EDA durante la realización de la tarea de alta demanda. Además, se obtuvieron dos muestras de saliva (S0, línea de base y S1, respuesta de cortisol) en momentos específicos del protocolo (**véase la Figura 1**) para analizar el cortisol de los participantes ante la tarea de inducción de estrés.

Nuestra tarea de alta demanda adaptada del *Trier Social Stress Test* (Kirschbaum, Pirken & Hellhammer, 1993) se realizó en un día fijo de la semana (en nuestro caso, los miércoles), entre las 11 a.m. y las 14 p.m. horas, a razón de 5 participantes por sesión. De este modo, se buscó maximizar la similitud de las condiciones de evaluación para todos los participantes, evitando las diferencias en sus respuestas neuroendocrinas causadas por los diferentes ritmos circadianos y por el ciclo luz/oscuridad (Adam et al., 2017). Para evitar que las diferencias individuales de los diferentes ritmos circadianos enmascararan los resultados del cortisol en saliva, se pidió a los participantes que acudieran a la evaluación en ayunas, con una higiene bucal adecuada utilizando abundante agua.

La secuencia de acciones seguida fue la siguiente: los participantes llegaron al laboratorio (0 min). Se les proporcionó las escalas de reserva cognitiva y de ansiedad-estado para que las completaran. A los 10 minutos de llegar a la sala experimental, se solicitó la primera muestra de saliva (S0) para establecer la concentración basal de cortisol. Posteriormente, antes de iniciar la tarea de alta demanda cognitiva y social, se les colocaron los electrodos para el registro de la conductancia eléctrica de la piel y se realizaron las comprobaciones oportunas para asegurar un correcto registro de la señal. Tras estas acciones, se inició el protocolo. El protocolo constaba de tres fases: retención, distractor y recuperación. Durante las tres fases se registró la actividad de conductancia eléctrica de la piel. Al final del protocolo, se guardaba la sesión de registro de la conductancia de la piel y se retiraban los electrodos de la mano del participante. A continuación, se obtuvo la segunda muestra de saliva (S1).

Todos los participantes fueron informados del objetivo general del experimento y de los métodos utilizados, sin revelar información sobre la hipótesis de trabajo. Además, dieron su consentimiento informado por escrito.

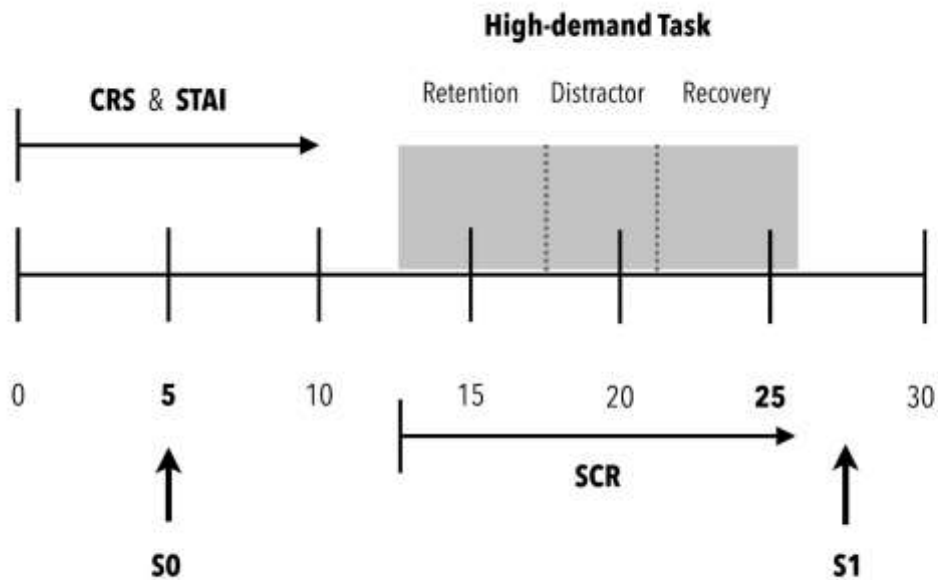


Figura 1. Procedimiento. Los participantes llegan a la sala experimental (0 min). Se les da a rellenar las escalas de reserva cognitiva (*cognitive reserve scale*, CRS) y de ansiedad-estado (STAI). Cinco minutos después de llegar a la sala experimental se les pide una primera muestra de saliva (S0) para establecer la línea base de las concentraciones de cortisol. Diez minutos después de llegar a la sala experimental, una vez realizadas las escalas, se inicia el protocolo de la tarea de alta demanda (*High-demand Task*). Para ello, se colocan los electrodos para medir la actividad electrodermal (*skin conductance response*, SCR) y se realizan las pruebas adecuadas para asegurar un correcto registro de la señal. A continuación, se inicia una tarea de alta demanda. La señal electrodermal se registra durante las tres fases de la tarea. Se almacena la sesión de registro tras finalizar el protocolo y se retiran los electrodos de las manos del participante. A continuación, se toma una segunda muestra de saliva (S1). Esta muestra espera poder detectar las concentraciones máximas de cortisol desde el inicio del protocolo de evaluación (0 min).

3.3. Instrumentos:

Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo

Se utilizó el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) (Spielberger, 1989) en su versión española (Buela-Casal, Guillén-Riquelme & Seisdedos, 2016). Este cuestionario evalúa (1) la ansiedad de estado (AE), definida como un estado emocional

transitorio, caracterizado por sentimientos subjetivos de atención y de aprensión percibidos conscientemente, y por la hiperactividad del sistema nervioso autónomo; y (2) la ansiedad de rasgo (AT) como una propensión relativamente estable a la ansiedad, que caracteriza a los individuos con tendencia a percibir las situaciones como amenazantes. El inventario ha mostrado una alta fiabilidad STAI con un valor alfa entre 0,87 y 0,93 (Guillén y Buela, 2014). En el presente estudio, el estadístico alfa fue = 0,88. Las puntuaciones en la subescala de ansiedad estado se dividieron en dos niveles (Alto y Bajo), en función de la mediana, para evaluar sus potenciales efectos sobre el aprendizaje y sobre la respuesta neuroendocrina. Para nuestro estudio, sólo fueron de interés las puntuaciones de ansiedad-estado.

Escala de Reserva Cognitiva

Se utilizó la Escala de Reserva Cognitiva (ERC) (León, García y Roldan-Tapia, 2011). Esta escala proporciona un índice que indica la participación en actividades de estimulación cognitiva como leer, tocar instrumentos musicales, pasatiempos como coleccionar cromos, hablar diferentes idiomas, viajar, hacer deporte, etc. La ERC utiliza una escala tipo Likert de 0 a 4 para responder a 24 ítems. La escala ha mostrado una alta fiabilidad (alfa = 0,81) y una adecuada validez de contenido. En el presente estudio, el estadístico alfa fue = 0,80. La puntuación total es la suma de las puntuaciones de todos los ítems. Las puntuaciones de la escala de reserva cognitiva (RC) se dividieron en dos niveles (Alto y Bajo), en función de la mediana, para evaluar sus posibles efectos sobre la respuesta neuroendocrina.

3.4. Paradigma de Estrés:

Nuestro grupo diseñó un protocolo experimental *ad hoc* basado en el TTSST que consiste en una prueba de recuerdo máximo implementada en un entorno de laboratorio. Se divide en tres fases: en la primera fase (Retención, 5 minutos), se proporciona una lista de 40 palabras de uso poco común en español, formadas por el mismo número de letras (6 letras cada palabra). Estas 40 palabras se presentan en 4 columnas de 10 palabras cada una. En las instrucciones de esta primera fase se indica lo siguiente "*Tendrá que memorizar el mayor número posible de palabras. Dispondrá de 5 minutos para hacerlo. Todas las palabras de la lista existen. Los participantes anteriores han memorizado una media de 26 palabras de las 40 posibles. Buena suerte*". El objetivo es doble: por un lado,

generar una alta carga mental. Para ello, se emplean palabras que no son de uso común. Esto también dificulta el uso espontáneo de estrategias asociativas. Por otro lado, inducir estrés psicológico a través de la presión social. Dicha presión, mediante la comparación social del rendimiento, se pretende inducir informando sobre el rendimiento medio de los participantes anteriores.

En la segunda fase (Distractor, 3 minutos), se solicitaron operaciones aritméticas. Esta fase se utilizó con una doble finalidad: por un lado, como tarea distractora y, por otro, como actividad con capacidad de inducir respuestas de estrés (Birkett, 2011; Hostinar et al., 2014). Las instrucciones dadas fueron: *"Resuelve el mayor número posible de las siguientes operaciones aritméticas. Tienes 3 minutos para hacerlo. Los participantes anteriores han resuelto una media de 6 operaciones de las 12 posibles. Buena suerte."*

Por último, en la tercera fase (Recuperación, 5 minutos) se pidió a los participantes que recordaran el mayor número posible de palabras y las escribieran en un papel. También se les plantearon algunas preguntas predefinidas sobre algunas palabras con características específicas como: *"Escriba todas las palabras que empiecen por F"*. Las instrucciones dadas fueron: *"Escriba el mayor número posible de palabras memorizadas. A continuación, responda a las preguntas indicadas en el reverso del papel. Tienes 5 minutos para hacerlo. Recuerde que los participantes anteriores han recordado una media de 26 palabras de las 40 posibles. Buena suerte."*

3.5. Aparatos y Medidas de Estrés:

Análisis de Cortisol:

Las concentraciones de cortisol en saliva se analizaron por radioinmunoanálisis, utilizando un kit de prueba ELISA para cortisol en saliva (Labor Diagnostika Nord, Nordhorn, Alemania) y se cuantificaron por espectrofotometría (Beckman Coulter, Immunotech, Estados Unidos). Todas las muestras se analizaron por duplicado y los resultados de cada una de ellas se expresan en nmol/L, siguiendo las instrucciones del fabricante. Todas las muestras se analizaron por duplicado, con unos CV intra e interensayos inferiores a 10%.

Análisis de Actividad Electrodermal:

Se registró la actividad electrodermal a lo largo de la tarea de alta demanda como índice de la respuesta al estrés. La señal de los participantes fue procesada y analizada mediante algoritmos que permiten extraer diferentes parámetros de la señal. La actividad electrodermal se midió mediante electrodos de Ag-AgCl colocados en las falanges distales del segundo y cuarto dedo de la mano izquierda, utilizando un sensor SC/GSR (Nexus-10MKII, Mind Media, Países Bajos).

La señal de EDA se amplificó y se registró utilizando los sistemas NEXUS (Mind Media BV, Roermond-Herten, Países Bajos) y su módulo de conductancia de la piel conectado a un ordenador HP Pavilion dv6, con el software BioTrace+. Los datos se registraron continuamente a una velocidad de adquisición de 32 Hz (muestras por segundo). El preprocesamiento de la señal se llevó a cabo fuera de línea, para extraer diferentes parámetros de la señal. Para ello se utilizó el software R 3.5.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

El tratamiento de la señal EDA (Boucsein et al. 2012; Fowles et al. 1981) fue el siguiente:

En primer lugar, se obtuvieron puntuaciones diferenciales de la señal bruta (α). El objetivo es permitir la comparación de las señales EDA entre los participantes. Para ello, las puntuaciones de cada participante se relativizaron entre su valor mínimo, igual a cero, y su valor máximo, igual a uno.

En segundo lugar, el paradigma de inducción de estrés seleccionado no pretende evaluar las respuestas de conductancia eléctrica de la piel (SCR) de los participantes a estímulos discretos. Los estímulos de demanda cognitiva constituyen una experiencia global con el potencial de inducir respuestas de estrés, por lo que se procedió a identificar respuestas de conductancia eléctrica no específicas (NS-SCRs) basadas en la morfología de la señal.

En un modelo de pico (**véase la figura 2**) pueden distinguirse hasta cinco puntos relevantes: 1) el inicio del pico corresponde a un punto de máxima curvatura positiva seguido de 2) un punto de máxima pendiente positiva. Tras ellos, se localiza el 3) pico o

respuesta de máxima amplitud que consiste en un punto de máxima curvatura negativa seguido de 4) un punto de máxima pendiente negativa y, por último, un 5) punto de máxima curvatura positiva que marca el final del pico del modelo.

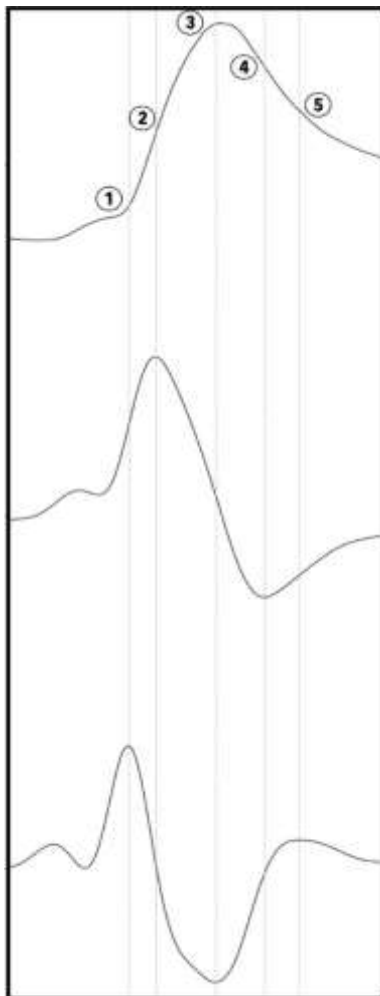


Figura 2. Modelo de SCR prototipo. La figura 2.A. muestra, en primer lugar, la señal de actividad electrodérmica de uno de los participantes durante los cinco minutos de la fase de recuperación. En segundo lugar, la señal derivada de la pendiente que permite localizar las mayores pendientes positivas y negativas. En tercer lugar, la señal derivada de las curvaturas que permite ubicar las mayores curvaturas máximas y mínimas. Estas, a su vez, permiten identificar el inicio, el final y el valor máximo o más alto. En la figura 2.B. se realiza un zoom en uno de los NS-SCR para identificar los cinco puntos que nos permiten la caracterización e identificación de los NS-SCRs.

A partir de la identificación de dichos puntos, se pueden calcular diferentes índices de la señal como: 1) la amplitud promedio de las respuestas de conductancia de la piel no-específicas (NS-SCR); 2) la respuesta promedio de recuperación del nivel de conductancia después de un pico y/o 3) la tendencia del nivel de conductancia eléctrica (SCL-T).

La primera se calcula restando el valor del punto de curvatura del pico negativo menos el valor del punto de curvatura del pico positivo inicial. El segundo se calcula restando el valor del punto final de máxima curvatura positiva menos el valor del punto de máxima conductancia eléctrica y éste se divide por el resultado de restar el valor del punto inicial (máxima curvatura positiva) al valor del punto de máxima conductancia eléctrica. Por último, el nivel de conductancia eléctrica se entiende como la media de la señal en un periodo de tiempo determinado, una vez restados los NS-SCR de la señal bruta.

Para el presente estudio, la tendencia del SCL se calculó como el valor medio del último tercio de la tercera fase experimental (Recuperación) menos el valor medio del SCL del primer tercio de la primera fase experimental (Retención). De este modo, se obtiene un valor que indica cómo ha evolucionado la tendencia del nivel de conductancia eléctrica de la piel desde el principio hasta el final del protocolo.

En tercer lugar, para identificar los cinco puntos que permiten clasificar los NS-SCR, se calculó la pendiente (ρ) y la curvatura (κ) de la señal mediante una derivada de esta, siguiendo el método de la diferencia de primer orden (*First Order Difference*, FOD) para derivar señales analógicas. Para ello, se desincronizó la señal una muestra (1/32s) y se restaron los valores de ambas señales. De este modo, se obtuvieron las pendientes. Esta acción de desincronizar una muestra se repitió una segunda vez para obtener las curvaturas. A continuación, se realizó una convolución de la señal en una ventana de Barlett (ω) de un segundo ($L = N + 1$) y, finalmente, se tipificó el resultado (Nuttall, 1981; Carlson, 1986).

$$\alpha = [n]$$

$$\rho [n] = \alpha [n] - \alpha [n - 1]$$

$$\kappa [n] = \rho [n] - \rho [n - 1]$$

$$\omega [n] = \begin{cases} \frac{2n}{32} & 0 \leq n \leq 16 \\ 2 - \frac{2n}{32} & 16 \leq n \leq 32 \end{cases}$$

$$L = 33$$

$$L = N + 1$$

$$\rho_c[n] = \rho[m] \times \omega[m] = \sum_n \rho[m] \times \omega[m - n]$$

$$\kappa_c[n] = \kappa[m] \times \omega[m] = \sum_n \kappa[m] \times \omega[m - n]$$

Por último, para identificar los NS-SCR, se recorrió la señal en busca de aquellos puntos en los que la función de curvatura calculada (κ_c) encontrara un máximo relativo mayor que uno (>1). Cuando se encontraba un punto de este tipo, se verificaba que a continuación se localizaba un máximo positivo de pendiente (ρ_c) mayor que uno (>1) antes de encontrar otro máximo positivo de curvatura mayor que uno (>1). A continuación, se identificó el punto de máxima curvatura negativa seguido de una pendiente máxima negativa, para terminar con un punto de máxima curvatura positiva que indicaba el final del pico.

3.6. Análisis de Datos

Los datos del presente estudio se analizaron mediante un análisis de varianza univariante (ANOVA), un análisis de regresión lineal múltiple (*Multiple Linear Regression*, MLR) y una matriz de correlación.

En primer lugar, se realizó un análisis preliminar mediante una matriz de correlación entre las variables en estudio. En segundo lugar, se realizó un ANOVA univariante 2x2 para estudiar el Modelo 1 (**ver Figura 3.A**). Es decir, para estudiar el efecto y/o la posible interacción entre dos factores inter-grupos, como son la reserva cognitiva (RC) y la ansiedad-estado (AE). Para ello, se clasificaron los participantes como altos frente a bajos (*Alto versus Bajo*) según su respuesta adrenocortical diferencial, es decir, su respuesta fásica diferencial de cortisol en saliva como índice de afrontamiento del estrés. Por último, para evaluar el Modelo 2 (**véase la Figura 3.B**) se realizó un estudio de moderación mediante un análisis de regresión lineal múltiple para estudiar si los valores obtenidos para la variable "recuperación del nivel de conductancia después de un pico" moderaban la relación entre los valores de amplitud promedio de las respuestas

de conductancia de la piel no-específica y la tendencia del nivel de conductancia de la piel (SCL) a lo largo de la sesión.

Los resultados con $p < ,05$ se consideraron estadísticamente significativos. El tamaño del efecto se calculó mediante la eta cuadrada parcial o la d de Cohen, según el caso. Los p valores se indican junto con las distancias normalizadas por la d de Cohen para estimar el tamaño del efecto. Para las mediciones inter-grupos, $d = |\mu_A - \mu_B| / \text{root}((n_A \cdot S^2_A + n_B \cdot S^2_B) / (n_A + n_B))$. El tamaño del efecto se interpretó como pequeño ($d = 0,20$), moderado ($d = 0,50$) o grande ($d = 0,80$), siguiendo las recomendaciones de Cohen (1988, 1992).

El análisis de los datos se realizó con IBM SPSS Statistics para Mac, versión 25 (IBM Corp., Armonk, N.Y., EE. UU.). Por último, se probó el modelo de moderación utilizando la macro PROCESS (Modelo 2). Se generó el intervalo de confianza del 95% utilizando 10.000 re-muestréos mediante el método de *bootstrapping* con corrección de sesgos para examinar la importancia del efecto de moderación.

Además, se realizó un análisis de sensibilidad de potencia utilizando G*Power 3.1 (Faul, Erdfelder, Buchner y Lang, 2009) al ANOVA univariante 2x2.

4. RESULTADOS

4.1. Análisis Preliminar: matriz de correlación

En primer lugar, el análisis preliminar mediante una matriz de correlación confirmó la existencia de dos modelos.

El modelo 1 (**véase la figura 3.A.**) relaciona las variables reserva cognitiva (RC) y ansiedad-estado (AE) como factores sobre las respuestas diferenciales de cortisol en saliva. Así, estas respuestas diferenciales de cortisol muestran una correlación positiva estadísticamente significativa ($r = 0,55$) con la ansiedad-estado y una correlación negativa estadísticamente significativa ($r = -0,43$) con la reserva cognitiva. Por otra parte, la reserva cognitiva y la ansiedad-estado mostraron una correlación negativa estadísticamente significativa ($r = -0,35$).

El modelo 2 (véase la **Figura 3. B.**) relaciona las variables 1) amplitud promedio de las respuestas de conductancia de la piel no-específica (NS-SCR) y 2) la resiliencia (capacidad de recuperación) del nivel de conductancia tras las NS-SCR como factores sobre 3) la tendencia del nivel de conductancia durante el paradigma de inducción de estrés psicológico. Así, la tendencia del nivel de conductancia muestra una correlación positiva estadísticamente significativa ($r = 0,44$) con la amplitud promedio de los NS-SCR y una correlación negativa estadísticamente significativa ($r = -0,42$) con la capacidad de recuperación del nivel de conductancia tras los NS-SCR. Por otra parte, la capacidad de recuperación del nivel de conductancia y la amplitud promedio de las NS-SCR muestran una correlación negativa ($r = -0,18$).

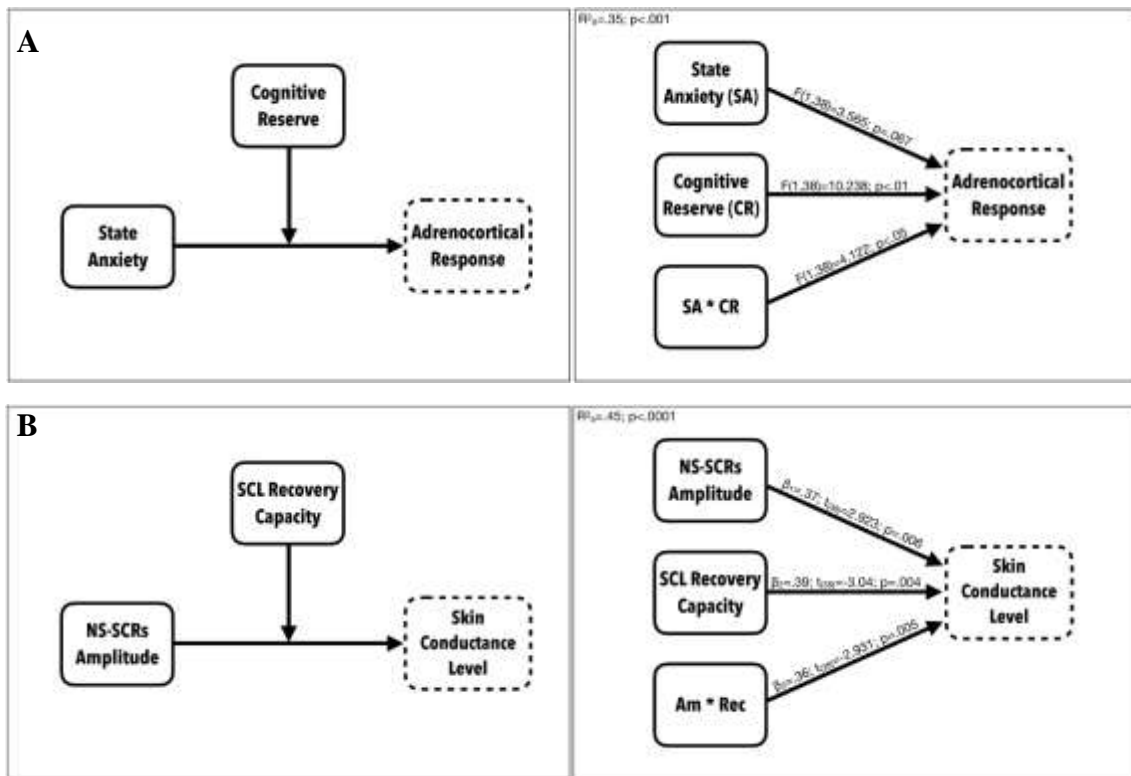


Figura 3. Diagramas conceptuales y estadísticos. La figura 3.A. muestra el modelo conductual y endocrino. En este último, un efecto de interacción entre la ansiedad-estado y la reserva cognitiva explica las respuestas fásicas diferenciales del cortisol ante un paradigma de inducción de estrés psicológico. En la figura 3.B. se muestra el modelo electrofisiológico que indica un papel moderador de la capacidad de recuperación del SCL tras la ocurrencia de NS-SCRs. De este modo, en presencia de valores elevados de recuperación se pierde el efecto de la amplitud promedio de los NS-SCR sobre el nivel de conductancia de la piel (SCL).

Cabe destacar tres correlaciones entre las variables de ambos modelos, que indican un paralelismo entre ellas y nos ayudan a comprender el papel de la reserva cognitiva en el afrontamiento del estrés. Por un lado, observamos una correlación positiva estadísticamente significativa ($r = 0,61$) entre las respuestas diferenciales de cortisol y la tendencia del nivel de conductancia cutánea. Por otro lado, observamos una correlación positiva estadísticamente significativa ($r = 0,59$) entre la ansiedad-estado y la amplitud promedio de los NS-SCR. Por último, observamos una correlación positiva estadísticamente significativa ($r = 0,60$) entre la reserva cognitiva y la capacidad de recuperar el nivel de conductancia después de las NS-SCRs.

4.2. ¿Afectan la ansiedad-estado y/o la reserva cognitiva a las respuestas del cortisol?

En segundo lugar, los resultados del modelo 1 ($R^2_a = .35$; $p < .001$) para estimar el efecto de la reserva cognitiva (RC) y la ansiedad-estado en la respuesta adrenocortical diferencial debida al paradigma de afrontamiento del estrés, indicó una interacción estadísticamente significativa de la reserva cognitiva con el estado de ansiedad (RC*AE) [$F_{(1, 38)} = 4.122$, $p = .049$, $\eta^2_p = 0.11$; $1-\beta$ power = 0.51]. Los análisis *post hoc* que utilizan la corrección de Bonferroni indican diferencias estadísticamente significativas en las respuestas diferenciales de cortisol en saliva entre los grupos de alta y baja ansiedad-estado en función de sus puntuaciones de reserva cognitiva.

En concreto, dentro del grupo de baja reserva cognitiva (RC-Baja) se observa una respuesta de cortisol más alta y estadísticamente significativa en el grupo de alta ansiedad-estado frente al grupo de baja ansiedad-estado ($d = 1,052$). Además, en el grupo de ansiedad-estado alta (AE-Alta) se observa una respuesta de cortisol más alta y estadísticamente significativa en los individuos con baja reserva cognitiva frente al grupo de alta reserva cognitiva ($d = 1,666$). Estos resultados indican que en los participantes que informan de una ansiedad-estado elevada, el tener una puntuación de reserva cognitiva alta evita un aumento de la respuesta fásica del cortisol.

No se encontraron otros efectos relevantes y estadísticamente significativos en el resto de las combinaciones *post hoc*. Todos los *p* valores de los análisis *post hoc* indicados como estadísticamente significativos en este ANOVA son $< ,01$ (véase la figura 4). El tamaño del efecto puede considerarse intermedio, superior al estimado en el análisis de

sensibilidad del poder estadístico (la estimación del tamaño mínimo del efecto detectable fue $\eta^2p = 0.09$).

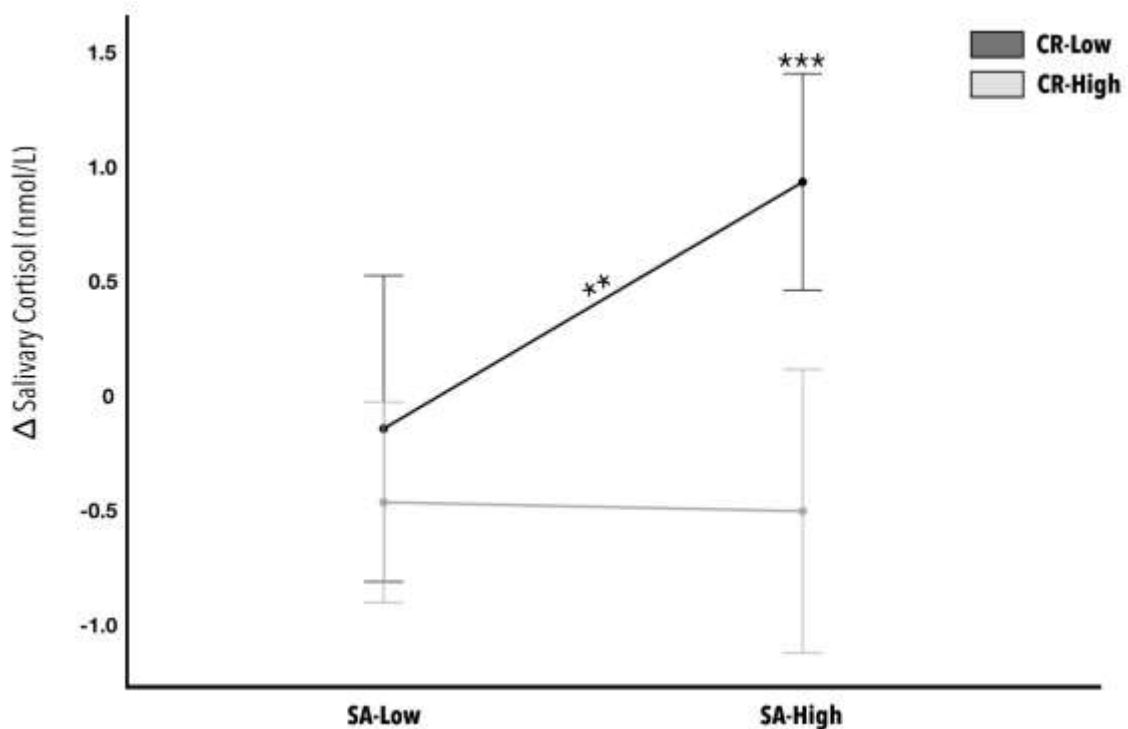


Figura 4. Respuesta fásica diferencial del cortisol en saliva. Dentro del grupo de baja reserva cognitiva (*cognitive reserve low*, CR-Low) aquellos participantes que reportan un alto estado ansioso muestran un incremento en las concentraciones de cortisol en saliva en respuesta al paradigma de inducción de estrés ($d=1,052$). En esta línea, aquellos que mostraron una alta ansiedad previa a la evaluación, al tener una alta reserva cognitiva impiden dicho aumento o secreción fásica de cortisol en saliva en respuesta a la alta demanda cognitiva ($d=1,666$). Los análisis *post hoc* estadísticamente significativos están marcados con (*). Los *p* valores que muestran uno, dos o tres * representan valores $< .05$, $< .01$ y $< .001$, respectivamente. Las barras de error muestran el error estándar.

4.3. Análisis exploratorio de la señal electrodermal

Por último, el análisis de regresión lineal del modelo 2 ($R^2_a = .45$; $p < .0001$) mostró un efecto de moderación con una interacción estadísticamente significativa ($\beta_3 = -.36$; $t_{(38)} = -2.931$; $p = .005$). Los resultados de ese análisis indican que en las puntuaciones altas de resiliencia del nivel de conductancia de la piel después de los NS-SCR, el efecto de la amplitud promedio de los NS-SCR en el nivel de conductancia de la piel (SCL) se pierde

($\beta = .01$; $t_{(38)} = .05$; $p = .96$). Por lo tanto, estos participantes que muestran valores elevados de resiliencia no muestran una tendencia positiva o de aumento del SCL (véase la figura 5.A y 5.B).

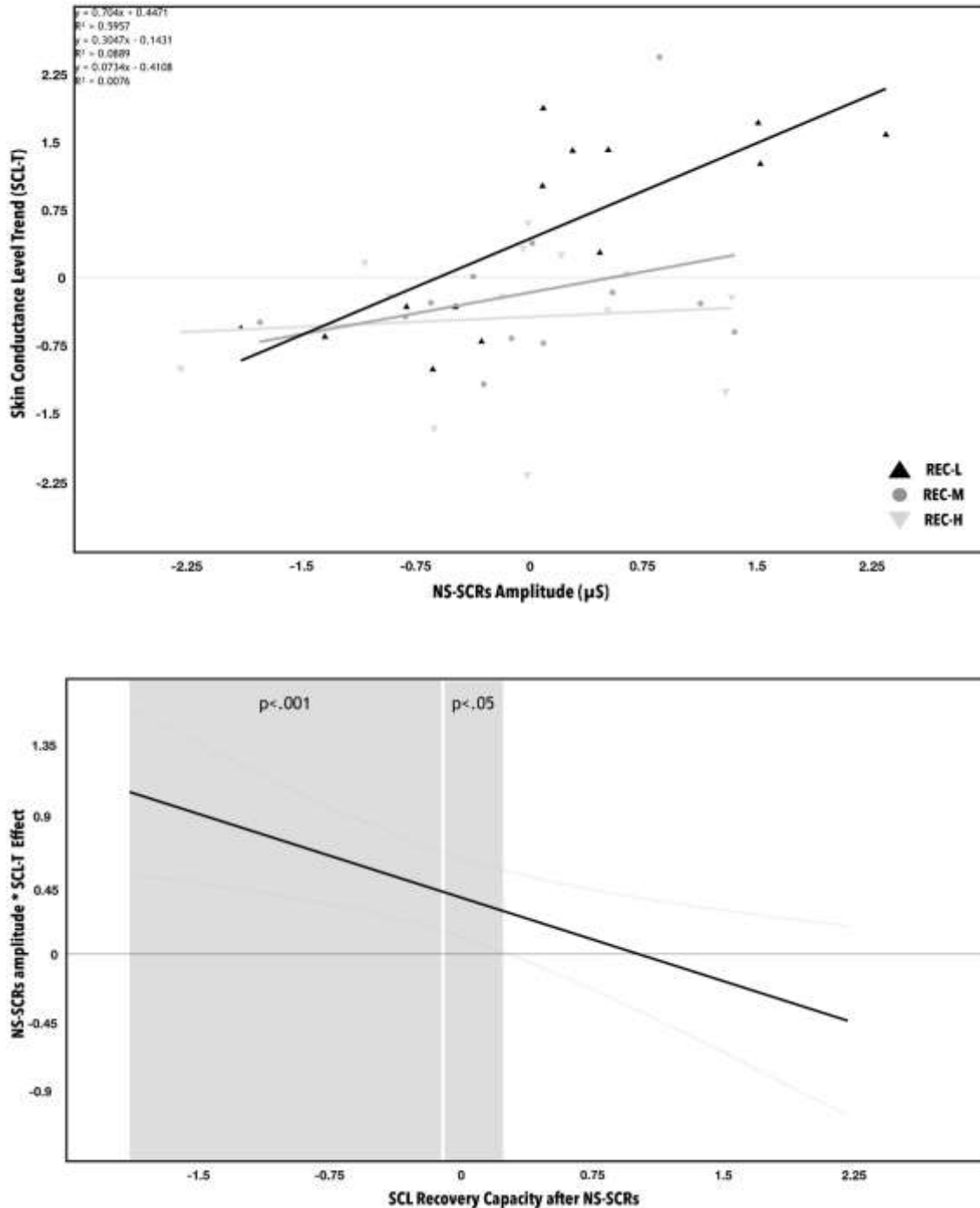


Figura 5. Modelo de moderación por regresión lineal múltiple. La figura 5.A. muestra un diagrama de dispersión que nos permite profundizar en el papel moderador de la capacidad de recuperar el SCL tras la ocurrencia de los NS-SCR. Esta figura muestra cómo en valores altos de

la variable moderadora se pierde el efecto de la amplitud promedio de las NS-SCR sobre el nivel de conductancia de la piel (SCL). La figura 5.B. refuerza la visualización y comprensión del resultado del modelo electrofisiológico ($R^2_a = .45$; $p < .0001$). De esta forma en valores altos de la variable moderadora se pierde la relación entre la amplitud promedio NS-SCRs y la tendencia del nivel de conductancia de la piel (SCL-T) durante la sesión de afrontamiento al estrés ($\beta_3 = -.36$; $t_{(38)} = -2.931$; $p = .005$).

5. Discusión

En el presente estudio se han evaluado los efectos del estado de ansiedad (EA) y de la reserva cognitiva (RC) sobre las respuestas diferenciales de secreción de cortisol, tras la aplicación de una tarea de alta demanda cognitiva (tomada como paradigma de estrés psicológico). Junto a ello, se ha realizado un estudio exploratorio de la actividad electrodermal para averiguar si este nivel de respuestas de estrés está relacionado con alguna de las variables estudiadas.

Nuestros resultados muestran un efecto protector de la reserva cognitiva frente al estrés. El hecho de tener una alta reserva cognitiva previene de una alta respuesta de cortisol ante el paradigma del estrés. Este efecto protector de la RC es más pronunciado en aquellos participantes que muestran una elevada ansiedad-estado antes del inicio de la evaluación. Asimismo, la reserva cognitiva (RC) muestra una alta correlación positiva con la capacidad de recuperación del nivel de conductancia tras las respuestas de conductancia de la piel no específicas (NS-SCRs). Esto sugiere que la reserva cognitiva actúa como un amortiguador y un regulador eficiente de los niveles de excitación emocional ante eventos estresantes.

Estos resultados son pioneros al indicar un efecto protector de la reserva cognitiva frente al estrés, y están en línea con los estudios que apuntan a que la reserva cognitiva puede desempeñar un papel moderador similar al de la resiliencia psicológica (sobre el efecto del estrés percibido y los niveles de cortisol) respecto al desarrollo de patologías.

Lehrer, Steinhardt, Dubois & Laudenslager (2019) realizaron un estudio en el que encontraron que la resiliencia psicológica reducía la asociación indirecta entre el estrés

percibido y el síndrome metabólico (SM) a través de los niveles de cortisol en cabello. Esta relación ya había sido sugerida en los estudios de García-León (2019, 2019), que indicaban una relación negativa de la resiliencia psicológica con el estrés percibido y las concentraciones de cortisol.

En el ámbito de la reserva cognitiva, el estudio de Udeh-Momoh et al. (2019) informa de un papel moderador de la reserva cognitiva frente a la carga alostática, con resultados similares encontrados en Lehrer et al. (2019). Estos autores observaron que la reserva cognitiva tenía un efecto moderador (ralentizador) en la tasa de transición de un estado cognitivo normal a un deterioro cognitivo leve (DCL) y a la enfermedad de Alzheimer (EA) en individuos vulnerables, ya que mostraban alteraciones en el amiloide- β (A β). Asimismo, Den Heuvel et al. (2020) apoyan esta idea, indicando una relación negativa de las concentraciones de cortisol con los años de educación y con la capacidad de retener información, que son variables que se han utilizado como índices de reserva cognitiva (Barulli & Stern, 2013).

Ambos estudios señalan la resiliencia psicológica y la reserva cognitiva como variables que protegen de los efectos de la carga alostática en el desarrollo de patologías. De forma complementaria a estos estudios, nuestros resultados amplían el modelo teórico explicativo indicando un papel moderador de la reserva cognitiva a un nivel anterior (es decir, a nivel de la reactividad de las respuestas de estrés a los eventos estresantes. Este es anterior al estudio de los efectos de la carga alostática sobre la salud). En este caso, la reserva cognitiva protege frente a las respuestas de cortisol en el afrontamiento de eventos o actividades estresantes, y este efecto protector es especialmente marcado en aquellos individuos con una elevada ansiedad-estado. Esto sugiere el posible mecanismo a través del cual la reserva cognitiva evita la presencia de concentraciones de cortisol elevadas y sostenidas en el tiempo, es decir, impide el desarrollo de la carga alostática.

Estos resultados, en conjunto, son clínicamente significativos. Una hipótesis es si el efecto protector de la reserva cognitiva contra la carga alostática es un posible mecanismo explicativo del impacto de la reserva cognitiva en el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento, a la vulnerabilidad genética y/o al daño cerebral adquirido (Dekhtyar et al., 2019; Roldán-Tapia, García, Cánovas & León, 2012; Schneider et al., 2014; Stenberg et al., 2019; Stern & Barulli, 2019).

Nuestro estudio comparte los resultados con Reinhardt, Schmahl, Wüst & Bohus (2012), quienes observaron aumentos significativos en la frecuencia cardíaca, de los niveles de conductancia eléctrica (SCL) y de los niveles de cortisol en saliva tras la ejecución de un paradigma que induce al estrés psicológico o “carga mental” a través de la realización de operaciones aritméticas.

En esta línea, nuestros resultados indican una correlación positiva estadísticamente significativa entre las respuestas de cortisol y los niveles de conductancia ante el afrontamiento del paradigma del estrés. Esto sugiere que estos índices de ambos sistemas de respuesta al estrés (fisiológico y hormonal) van en la misma dirección. Por lo tanto, es necesario identificar un nivel de respuesta al estrés que actúe como factor causal sobre los niveles simpático y endocrino. Este sistema supraordenado se identifica con el sistema límbico, en particular con la amígdala, y su relación con la corteza prefrontal (Phelps & LeDoux, 2005).

En referencia a la relación entre el sistema límbico y los niveles de respuesta simpática y endocrina al estrés, cabe destacar el estudio de Orem et al. (2019). Estos autores aplicaron un paradigma de inducción de estrés a hombres adultos y observaron una relación positiva entre los niveles de estrés declarados, las respuestas de conductancia de la piel (SCR) y la actividad de la amígdala. Sin embargo, los autores indican que las concentraciones de cortisol son menores en el registro posterior a la tarea en comparación con el registro basal de referencia y, por tanto, no encuentran una relación positiva entre los niveles de conductancia y las respuestas de cortisol. Esta ausencia de un aumento de las concentraciones fásicas de cortisol en respuesta a un paradigma de inducción de estrés puede deberse a que estos autores obtuvieron la muestra de cortisol máxima pasados 20 minutos después del final (y no desde el inicio) del paradigma de estrés. Como muestra la literatura (Adam et al. 2017; Balsalobre-Fernández, Tejero-González & Campo-Vecino, 2014; Schlotz, Hellhammer, Schulz & Stone, 2004), las respuestas fásicas máximas de cortisol se observan en torno a los 20-30 minutos desde el inicio del estímulo o de la actividad estresante. Por lo tanto, esta falta de relación positiva entre los niveles de cortisol después de la tarea y las respuestas de conductancia eléctrica de la piel puede deberse a un momento incorrecto de la toma de muestras de cortisol en saliva.

En el mencionado Modelo 2, las NS-SCR actúan como un factor cuyo efecto es el de aumentar la tendencia positiva de la SCL a lo largo de una sesión de afrontamiento del estrés, y esto fue especialmente significativo en aquellos participantes con una mayor reactividad a los estímulos estresantes y/o una menor resiliencia del nivel de conductancia de la piel.

En este sentido, la "resiliencia o recuperación de los valores del nivel de conductancia de la piel después de un pico" muestra un efecto moderador en la relación entre las amplitudes de las respuestas de conductancia de la piel no específicas y la "tendencia del nivel de conductancia de la piel" durante la tarea. Las respuestas de conductancia de la piel no específicas están relacionadas con una "tendencia del nivel de conductancia de la piel" positiva que representaría una "acumulación de estrés" o un estado prolongado de mayor reactividad. La "capacidad de recuperación del nivel de conductancia de la piel después del pico" representa la capacidad del sistema para gestionar eficazmente esa excitación emocional y la capacidad de volver a los valores basales anteriores al pico, o incluso a valores menores. Los individuos con una alta capacidad de recuperación del nivel de conductancia de la piel terminan la sesión en valores similares o inferiores a los de la línea de base, evitando esta tendencia positiva o una acumulación de estrés.

Como se ha indicado anteriormente, existe un paralelismo entre los dos modelos estudiados. En nuestro estudio se observa que aquellos individuos con un fenotipo más reactivo manifiestan un mayor estado de ansiedad previo a un contexto de afrontamiento. Estos individuos muestran una mayor respuesta diferencial fásica de cortisol como índice de un afrontamiento menos eficiente al estrés. Junto con esto, la ansiedad-estado tiene una relación positiva con la amplitud promedio de los NS-SCR, la cual tiene el efecto de una tendencia positiva del SCL. La reserva cognitiva muestra un efecto protector frente a las respuestas fásicas de cortisol en individuos con alta ansiedad de estado. A su vez, la reserva cognitiva muestra una alta correlación positiva con la resiliencia o capacidad de recuperación de la SCL, que actúa como variable moderadora de la relación entre la amplitud NS-SCRs y la tendencia SCL.

Estos resultados nos llevan a proponer la reserva cognitiva como una variable protectora frente al desarrollo de la carga alostática, a través de un sistema de respuesta

al estrés más eficiente. Una posible explicación es que la reserva cognitiva actúa como amortiguador de los niveles de activación emocional ante eventos estresantes, al disponer de un sistema de regulación más eficiente de la actividad neuronal del sistema límbico y su relación con el sistema prefrontal. Esto debería observarse a nivel de la activación cerebral *in vivo*. Lo cual permitiría profundizar en la comprensión del papel de la reserva cognitiva en el afrontamiento del estrés y en el desarrollo de la carga alostática.

Para seguir avanzando en la comprensión del papel de la reserva cognitiva en el afrontamiento del estrés y en el desarrollo de la carga alostática, nuestro grupo destaca la necesidad de realizar un estudio que incluya la monitorización de la actividad del sistema límbico, de la EDA y de las respuestas físicas del cortisol antes, durante y después de la ejecución de diferentes paradigmas de inducción del estrés.

Por último, nos gustaría destacar algunas limitaciones de nuestro estudio.

En primer lugar, nuestra muestra es pequeña. Está compuesta por hombres de mediana edad, y no se incluyen mujeres debido a la influencia del género en la respuesta endocrina al estrés (Liu & Zhang, 2020).

En segundo lugar, hemos empleado sólo un paradigma de inducción de estrés. En este caso, nuestra adaptación del “*Trier Social Stress Test*” incluye diferentes tipologías de demanda cognitiva al presentar tres fases diferenciadas en las que se afrontan operaciones aritméticas y la retención-recuerdo de palabras poco comunes. Estas tareas se evaluaron en una situación de comparación social del rendimiento. Esto lo convierte en un protocolo robusto para la inducción de estrés psicológico a través de actividades de alta demanda cognitiva.

En tercer lugar, nuestro protocolo de inducción de estrés se entiende como una experiencia estresante global, que se compone de estímulos discretos, pero se experimenta en conjunto. En nuestro caso, estudiamos la respuesta de estrés de los participantes al protocolo como un “todo” y no estudiamos en detalle las respuestas específicas a cada evento estresante discreto (por ejemplo, la presentación discreta de cada una de las palabras a memorizar, la presentación discreta de cada operación aritmética). En cada una de las tres fases, los estímulos se presentan en bloque y no

individualmente en secuencia. De este modo, se pretende generar un mayor estrés psicológico. Por ello, sería interesante proponer un protocolo similar, pero con la presentación de los estímulos de forma discreta y secuencial para conocer las respuestas de conductancia eléctrica de la piel a cada estímulo.

Por último, no fue posible incluir la recogida de una tercera muestra de saliva, treinta minutos después del final de la tarea, para estudiar una posible respuesta de recuperación de las concentraciones de cortisol en saliva a los niveles basales. Esto habría sido especialmente útil para estudiar su posible relación con la capacidad de recuperación del nivel de conductancia de la piel tras la aparición de una respuesta de conductancia de la piel no específica. Esto nos proporcionaría más información sobre la relación entre ambos niveles de respuesta al estrés y el rol de la reserva cognitiva.

E. Discusión: ¿Ahora qué?:

1. Reflexión inicial.

Este trabajo es una propuesta pionera y de gran ambición. Así mismo, la hipótesis de trabajo general que lo sustenta supone una propuesta de investigación potente con gran repercusión, tanto a nivel teórico como aplicado, en el ámbito de la reserva cognitiva y, lo que es más importante, en el ámbito de aquellas acciones, tanto a nivel individual, colectivo como gubernamental, dirigidas a prevenir los efectos negativos del estrés, del envejecimiento y de distintas patologías, como las enfermedades neurodegenerativas, los trastornos del comportamiento y/o los déficits asociados a los daños cerebrales adquiridos.

La hipótesis de trabajo general que sustenta este trabajo es el entendimiento de la reserva cognitiva como un factor de resiliencia en contextos de afrontamiento al estrés (Stern, Barnes, Grady, Jones & Raz, 2019). Esto inicia una perspectiva de estudio sobre la reserva cognitiva que se diferencia sustancialmente de la perspectiva imperante actual, la cual la ha acompañado desde el mismo inicio de la creación formal del constructo gracias a los trabajos de Stern y sus colaboradores.

Esta corriente imperante ha pecado de una visión intelectualizada, ya que postula la reserva cognitiva como un mecanismo o una propiedad neuronal, basada en la plasticidad neuronal, que caracteriza a la creación de nuevas conexiones cerebrales y/o en el empleo de circuitos alternativos, la cual se propone como una capacidad de carácter compensatorio (Craik, 2006; Morcom & Johnson, 2015; Stern, 2002; Stern, 2009; Stern & Barulli, 2019).

Es manifiesto que la corriente imperante actual lleva años estancada, al alcanzar un efecto techo. Esta perspectiva se observa saturada y sin margen de maniobra. Esto se refleja en propuestas de investigación que buscan expandir las patologías en las cuales la reserva cognitiva muestre tener efectos protectores frente a los déficits cognitivos derivadas de las mismas, en lugar de tratar de caracterizar los mecanismos neurológicos, fisiológicos y/o neuroendocrinos que la caracterizan.

Hasta la fecha se ha realizado un esfuerzo de investigación aplicada que va desde el envejecimiento a los trastornos del comportamiento – como los trastornos por abuso de sustancias – (Cutuli et al., 2019), pasando por las enfermedades neurodegenerativas, como Alzheimer (Adam, Bonsang, Grotz, & Perelman, 2013; Colangeli et al., 2016), Parkinson (Hindle, Martyr & Clare, 2014) y/o Esclerosis Múltiple (Ifantopoulou et al., 2019), y los déficits asociados a los daños cerebrales adquiridos (Shin et al., 2019; Stenberg et al., 2019).

Pese a la falta de obtención de resultados directos y claros que apoyasen la misma, los autores de este ámbito han persistido obstinadamente. Una de las consecuencias observables ha sido el énfasis en crear instrumentos de medida (escalas y/o cuestionarios) que perseguían introducir un mayor número de factores e ítems para reflejar, más y más, actividades consideradas como estimulantes a nivel cognitivo, físico y/o social (Kartschmit, Mikolajczyk, Schubert & Lacruz, 2019).

La premisa de la exhaustividad para obtener altos valores de validez de contenido es errónea en este constructo, ya que ha carecido de un re-análisis crítico previo para determinar una evolución de la propuesta teórica de la reserva cognitiva, pecando de negligente. Y esto se transfiere directamente en los criterios de validez de constructo. Por tanto, este trabajo comenzó con una serie de reflexiones teóricas críticas sobre asunciones

extensamente aceptadas sobre la reserva: *¿qué es lo que hace a la reserva cognitiva como una variable protectora frente al daño cerebral?; ¿podemos equiparar la reserva cognitiva con determinados procesos cognitivos demandados por las actividades estimulantes realizadas?; ¿Cómo pueden las personas modificar su riesgo de padecer un deterioro cognitivo mediante la realización de actividades mental y físicamente estimulantes?; etc.*

Estas, y otras cuestiones, me llevaron a replantearme la pregunta inicial que tenía tan asumida, tanto como para no ponerla en cuestionamiento, hasta entonces: *¿qué se entiende por reserva cognitiva?* o, mejor dicho, *¿qué es la reserva cognitiva?* En ese momento comencé a entender que me encontraba ante un uróboro, un dialelo, una aporía, ..., esto es, ante un círculo vicioso.

Para comprender, analítica y críticamente, qué se entiende por reserva cognitiva tuve que mirar en dos niveles: un primer nivel, formado por las definiciones conceptuales formales propuestas sobre el constructo de reserva cognitiva, las cuales sufrieron una evolución de apariencia lógica desde 2002 hasta 2009 (Stern, 2002; Stern, 2009). Y, un segundo nivel, formado por las definiciones operativas planteadas sobre la misma, las cuales se reflejan en los instrumentos de medida desarrollados por los investigadores hasta la fecha (para una revisión de los principales instrumentos de medida ver Harrison et al., 2015; Kartschmit, Mikolajczyk, Schubert & Lacruz, 2019). Sin embargo, este análisis me introducía en el mencionado círculo vicioso, el cual me impedía obtener una salida o respuesta aplicable. Ambos se citaban mutuamente para definirse, en lugar de complementarse en distintos niveles de abstracción-concreción. Así, me decidí por explorar un tercer nivel de análisis: el de la definición relacional del constructo (Pettigrew & Soldan, 2019; Stern & Barulli, 2019).

En este tercer nivel de definición relacional del constructo comencé a establecer asociaciones que me permitieron obtener una salida o respuesta, la cual se cristalizó en la propuesta de hipótesis de trabajo que dio origen a dicha tesis doctoral y a los trabajos de investigación que la conforman.

En esta revisión crítica de la definición relacional del constructo identifiqué otros dos constructos con una amplia tradición empírica: a nivel de investigación con humanos,

emergió el constructo de resiliencia psicológica y, a nivel de investigación animal, destacaron los modelos animales de enriquecimiento ambiental (cuyas ideas fueron posteriormente complementadas con los resultados derivados de los modelos de inducción de estrés postnatal, especialmente de aquellas variantes que promueven un afrontamiento controlado que proporciona una resiliencia a los individuos).

Ambos constructos citados acreditaban una extensa y contrastada fundamentación teórica, así como una potente aplicación clínica sobre sus efectos protectores, profundos y duraderos a nivel cerebral, y sistémico en general, frente a la exposición a eventos estresantes, esto es, ante las consecuencias de las respuestas de estrés no adaptadas y de la carga alostática derivada sobre la salud (Babic et al., 2020; Bahi & Dreyer, 2020; Costa et al., 2021; McEwen, 2016; Morgan et al., 2016; Novak et al., 2020; Scarola, Perdomo, Granger, Gerecke & Bardi, 2019; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018; Zeinomar et al., 2020).

Ante la gran discrepancia que se derivaba del análisis de la reserva cognitiva en base a los tres niveles de análisis indicados, me planteo: *¿qué determina las diferencias entre estos tres constructos: reserva cognitiva, resiliencia psicológica y enriquecimiento ambiental?* La respuesta es clara: la diferencia teórica fundamental entre dichos conceptos proviene de sus contextos prácticos de aplicación, en los cuales surgieron y se ha desarrollado su cuerpo teórico y empírico.

La reserva cognitiva surgió, desde la investigación del declive cognitivo normal y de la demencia asociada a la edad, para hacer referencia a individuos que mantenían un funcionamiento cognitivo-conductual efectivo pese a la presencia de daño neurológico (Stern & Barulli, 2019). Mientras, por su parte, el concepto de resiliencia psicológica originario de las ciencias técnicas, como la física, se comenzó a aplicar por los psicólogos del estrés para hacer referencia a individuos que mantenían un funcionamiento efectivo frente a las adversidades del entorno (Becoña, 2006).

A esta tarea de superar la tautología en la retórica de las definiciones conceptual y operativa, también fue clave la aportación de los estudios básicos de enriquecimiento ambiental, cuyo contexto de aplicación fue el estudio de las consecuencias para la salud de la exposición a agente estresante. Posteriormente, se ha expandido a la prevención de

los efectos de las enfermedades neurodegenerativas y a otras patologías, como los trastornos del comportamiento y/o los daños cerebrales adquiridos. Además, estos estudios se enmarcan desde el ámbito de la psicobiológica y su empleo de modelos animales para la investigación básica (Kuznetsova, Wilson, Hannan & Renoir, 2020).

En este sentido, la investigación teórica y empírica sobre resiliencia psicológica y sobre el enriquecimiento ambiental son clave para poder vislumbrar el potencial aplicado de la reserva cognitiva. Además, provee de perspectiva a los investigadores que se dedican a su estudio y a su caracterización. Y *¿esto a qué es debido?:*

En primer lugar, a diferencia de la reserva cognitiva, la resiliencia ha sido extensamente relacionada con el estrés y con su afrontamiento exitoso previniendo de la carga alostática (Babic et al., 2020; Ungar & Theron, 2019). En segundo lugar, esto es clave para la evolución de las definiciones, conceptual y operativa, del constructo “reserva cognitiva” y para la comprensión de sus mecanismos fisiológicos, hormonales y neuroquímicos, los cuales posibilitan su desarrollo, a través de la realización de actividades cognitivas, físicas y sociales estimulantes, y su función protectora. En tercer lugar, el enfoque de reserva cognitiva como un cerebro resiliente al estrés nos permite iniciar una línea de estudio que analice el denominador común de las actividades cognitivas, sociales y físicas estimulantes (García-Moreno, Cañadas-Pérez, García-García & Roldán-Tapia, 2021; Stern, 2002).

Antes de continuar debo realizar un énfasis aclaratorio respecto a las perversiones del lenguaje. Debo aclarar que, pese a su parecido, las siguientes oraciones no transmiten el mismo significado, lo cual induce inconscientemente a error en la comprensión de la reserva cognitiva y, en definitiva, del funcionamiento del ser humano:

- 1) Actividades estimulantes a nivel cognitivo, físico y social;
- 2) Actividades cognitiva, física y socialmente estimulantes; y
- 3) Actividades cognitivas, físicas y sociales estimulantes.

En la introducción de la presente tesis se hace reiterada mención a dichas expresiones, de forma indiscriminada. Sin embargo, dicha mención se hace

conscientemente y, llegados a este punto, me veo en la obligación de hacer una distinción explícita del error de comprensión al cual inducen.

Las formulaciones uno y dos transmiten que las actividades que recogen las escalas y los cuestionarios de reserva cognitiva; tales como la lectura, el ajedrez, la resolución de problemas en el contexto académico y/o laboral, el ejercicio aeróbico, la interacción con amigos y/o familiares; son actividades que estimulan de forma aislada o mixta los circuitos neuronales que permiten la ejecución de estas. Por ejemplo, la lectura estimularía los circuitos del lenguaje que conforman regiones temporales y frontales, como son las áreas de Wernicke y de Broca. Otro ejemplo sería que la resolución de problemas estimula los circuitos del córtex prefrontal dorsolateral, de la corteza parietal y del córtex visual, así como las intrincadas conexiones entre estas regiones. Así mismo, el ejercicio aeróbico estimularía regiones cerebrales como las cortezas motoras primarias, secundarias, premotoras y/o suplementaria, así como otras estructuras como los ganglios basales y/o el cerebelo. Por último, el contacto social estimularía regiones frontales como las áreas orbitofrontales, ventro-mediales y/o cinguladas, así como estructuras del sistema límbico y las conexiones entre todas ellas.

Así, el cerebro, siguiendo el símil empleado para el sistema musculoesquelético, se beneficiaría de estas actividades para aumentar su volumen, a través del número de neuronas y/o sinapsis, y su capacidad de resistencia para adaptarse ante adversidades cerebrales futuras. Sin embargo, tal y como se ha indicado en la introducción de la presente tesis, pese a los esfuerzos de los investigadores, no existen pruebas contrastadas (correlatos neurológicos) que permitan seguir defendiendo dicho símil (Stern et al., 2014). Esto, probablemente, se deba a que dichos investigadores evalúan a personas en contextos intelectuales y no de afrontamiento de estrés. Por tanto, éstos responderían afirmativamente a la cuestión: *¿podemos equiparar la reserva cognitiva con determinados procesos cognitivos demandados por las actividades estimulantes realizadas?* Lo cual parece un claro error.

Aquí es donde la propuesta que da origen a esta tesis de la reserva como un factor de resiliencia en contextos de afrontamiento al estrés, permite una posibilidad para avanzar en la caracterización de la reserva cognitiva y poder obtener respuesta a la

cuestión clave: *¿qué es lo que hace a la reserva cognitiva como una variable protectora frente al daño cerebral?* (Pettigrew & Soldan, 2019).

La tercera formulación: “Actividades cognitivas, físicas y sociales estimulantes” transmite dicha propuesta pionera de definición de la reserva cognitiva, a nivel conceptual y operativo, como un mecanismo y/o una propiedad cerebral, y diría sistémica, que permite un afrontamiento y una gestión más eficientes de los sistemas cerebrales, fisiológicos y endocrinos. Estos sistemas determinan las respuestas de estrés que se movilizan ante la experiencia de dichas actividades cognitivas, físicas y sociales estimulantes, entendidas estas como contextos genuinos de afrontamiento de estrés que suponen una demanda de recursos para el sistema y que generan una desviación de la homeostasis sistémica (McEwen, 2006; 2016).

Con la propuesta de la reserva cognitiva como un factor de resiliencia en contextos de afrontamiento al estrés, se podrá superar el efecto techo de la perspectiva imperante actual. Esto tendrá un impacto beneficioso a distintos niveles: por un lado, se podrán elaborar instrumentos de medida con mejores propiedades psicométricas (Kartschmit, Mikolajczyk, Schubert & Lacruz, 2019) y, por otro, pero no menos importante, se podrá encontrar el mecanismo neurológico, fisiológico y/o hormonal que permite evitar y/o demorar la manifestación de síntomas clínicos ante signos de patología cerebral. Siendo este mecanismo la respuesta a una de las preguntas iniciales y, quizá, la más relevante: *¿qué es lo que hace a la reserva cognitiva como una variable protectora frente al daño cerebral?* (Pettigrew & Soldan, 2019).

Por tanto, este trabajo se inició como un intento de superar dicha negligencia y el efecto techo de la perspectiva imperante actual. Se caracteriza por ser una propuesta para conceptualizar a la reserva cognitiva en términos más cálidos y tiene en consideración los aspectos de regulación emocional inherentes a las actividades cognitivas, físicas y sociales estimulantes, en respuesta a la corriente imperante hasta la fecha que la ha circunscrito y simplificado en términos fríos y de excesiva intelectualización o carácter cognitivista.

Lejos de ser una propuesta simplista, si se considera parsimoniosa al perseguir caracterizar, al menos en parte, el (los) mecanismo/s transversal/es a nivel neurológico,

fisiológico y/o endocrino que determinan a la reserva cognitiva como una variable de resiliencia con efectos protectores contrastados frente al envejecimiento, los trastornos del comportamiento y las patologías cerebrales adquiridas. Y para ello, se propone su relación con el estrés en términos de un afrontamiento más eficiente del mismo, el cual se debería reflejar en el patrón de actividad de las respuestas de estrés emitidas por individuos con alta *versus* baja reserva cognitiva.

2. Resumen integrador de los resultados obtenidos en los dos estudios realizados.

Tal y como se ha indicado previamente, la presente tesis doctoral se compone de dos estudios de investigación en humanos. La muestra de ambos fue compuesta por hombres adultos, sanos, de edad media (entre los 18 y los 65 años). A estos participantes se les sometió a dos paradigmas de inducción de estrés, los cuales están altamente contrastados en la literatura como potenciales generadores de respuestas de estrés a nivel fisiológico y endocrino.

Estos paradigmas fueron: respecto al primer estudio elaborado (García-Moreno, Cañadas-Pérez, García-García & Roldán-Tapia, 2021), el protocolo de condicionamiento observacional del miedo en humanos desarrollado por Olsson & Phelps (2007). Este protocolo incluye estímulos de carácter emocional y evalúa: por un lado, la capacidad del participante de aprender contingencias emocionales, esto es, de asociar claves neutras con estímulos emocionales, a través de la respuesta del sistema simpático. Por otro, la capacidad de transferir dicho aprendizaje vía observacional a la ulterior experiencia directa ante dichas contingencias.

Respecto al segundo estudio desarrollado (García-Moreno, Cañadas-Pérez, García-García & Roldán-Tapia, 2022), se empleó una adaptación *ad hoc* del *Trier Social Stress Test* (Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993), la cual incluyó elementos que demandaban de un esfuerzo cognitivo (pruebas de memorización y/o aritmética mental) junto a la inclusión, en mayor o menor medida, de contextos de presión social evaluativa y/o comparativa. Por tanto, este paradigma de inducción de estrés se fundamenta como una prueba de altas demandas cognitivas y de comparación evaluativa social.

Distintos estudios han reportado que dicho paradigma, en sus distintas variantes, fue capaz de inducir cambios significativos en los niveles de cortisol, así como el incremento del sistema simpático con un aumento de la tasa cardiaca y/o de la actividad electrodermal (EDA) (Allen et al., 2014, 2016; Cheetham-Blake, Turner-Cobb, Family & Turner, 2019; Herhaus & Petrowski, 2018; Kim et al. 2019; Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993; Labuschagne et al., 2019; Reinhardt, Schmahl, Wüst & Bohus, 2012).

Previamente a la aplicación de dichos paradigmas, se registraron dos variables clave: la reserva cognitiva y los niveles de ansiedad de estado, con los que los participantes iniciaban dichos protocolos. Así, se registraron las puntuaciones de los participantes en reserva cognitiva mediante la Escala de Reserva Cognitiva de León, García & Roldan-Tapia (2011), la cual ha sido identificada como uno de los instrumentos para la medición de este constructo con mejores propiedades psicométricas (Kartschmit, Mikolajczyk, Schubert & Lacruz, 2019).

Además, como se ha mencionado, se decidió registrar los niveles de ansiedad (basales) con los que los participantes iniciaban las tareas experimentales de inducción de estrés. Esta decisión se fundamentaba en los resultados indicados por estudios contrastados que afirmaban que la ansiedad puede alterar la capacidad arousal de los individuos para realizar correctamente procesos cognitivos de aprendizaje (Davis, 1992; LaBar et al., 1998; Phelps & LeDoux, 2005; Shansky et al., 2010; Barry et al., 2017; Farooqi et al., 2018) y, unido a esto, provocar un empeoramiento de la ejecución en pruebas neuropsicológicas que evalúan procesos atencionales y de funciones ejecutivas, tales como los procesos de orientación atencional y de control inhibitorio (Berggren & Derakshan, 2013 ; Moran, 2016; Shi et al., 2019). Estos resultados se articulan teóricamente gracias a la teoría del control atencional propuesta por Eysenck et al., (2007).

Por último, quiero indicar que se registraron dos variables dependientes para evaluar dos de los niveles principales de las respuestas de estrés, para poder caracterizar los patrones de respuestas de estrés de los individuos con alta y baja ansiedad inicial, así como con alta y baja reserva cognitiva (estudiados en una matriz 2x2). Estos niveles de respuestas de estrés estudiados fueron: por un lado, la actividad electrodermal (EDA), reflejo directo de la actividad del sistema simpático, la cual fue registrada desde principio

hasta el fin de cada uno de los dos protocolos de inducción de estrés. Por otro, la actividad neuroendocrina a través de la obtención de muestras de saliva en determinados momentos específicos de ambos protocolos de inducción de estrés, para estudiar las respuestas fásicas de cortisol secretadas antes y posteriormente a éstos.

Nuestros resultados sugieren un rol protector de la reserva cognitiva frente a las respuestas de estrés evocadas por los paradigmas de inducción de estrés.

Dicho rol se refleja en una amortiguación de las respuestas fásicas de cortisol en saliva, junto a la tendencia hacia una capacidad de recuperación más eficiente. Éste es más potente en los individuos que manifiestan una alta ansiedad al inicio de los paradigmas. El anterior sería el resultado principal obtenido, sin embargo, se obtienen otros de gran interés que marcan futuras líneas de estudio a testar, los cuales vamos a enumerar a continuación:

En primer lugar, nuestros resultados indican una interacción (relación) entre la reserva cognitiva y la ansiedad de estado manifestada por los participantes antes de iniciar los paradigmas de inducción de estrés. Esta interacción fue evaluada, tanto en el protocolo de condicionamiento observacional del miedo como en la tarea de altas demandas cognitiva y sociales, mediante el estudio de los niveles de cortisol en saliva.

Así, el poseer una alta reserva cognitiva, operativizada a través de la escala de León, García & Roldan-Tapia (2011), parece prevenir respuestas endocrinas de estrés exacerbadas ante eventos estresantes con un componente social y de anticipación de un posible estímulo físico aversivo. Hipotéticamente, esto podría conllevar una limitación de los efectos negativos, a medio y a largo plazo, derivados de la carga alostática. Lo cual, a su vez, prevendría del desarrollo de patrones de comportamiento reactivos y/o ineficientes en su recuperación.

A continuación, vamos a indicar dos líneas más de resultados que sugieren un rol relevante de la reserva cognitiva. Cada una de ellas se corresponde con uno de los dos estudios realizados. El orden de presentación no se relaciona con su relevancia o con su potencial impacto para la reserva cognitiva, si no con la ocurrencia en el primer y segundo estudio, respectivamente.

En segundo lugar, en el primer estudio realizado mediante un protocolo de condicionamiento observacional del miedo (como paradigma de inducción de estrés), además de evaluar las respuestas de estrés a través de los niveles de cortisol en saliva, se evaluó la capacidad de aprendizaje vía observacional de los participantes y la transferencia de dicho aprendizaje a la posterior experiencia directa. Esta capacidad de aprendizaje se operativizó a través de las respuestas de conductancia eléctrica de la piel (*skin conductance responses, SCRs*), el cual es un índice de aprendizaje altamente validado (Dvir, Horovitz, Aderka & Shechner, 2019; Knight, Lewis & Wood, 2011).

Así, debido a la premisa conocida de que tanto el estrés como la ansiedad pueden afectar negativamente a la capacidad de aprendizaje (Moran, 2016; Nelson & Harwood, 2010; Pattwell & Bath, 2017; Shields, Sazma, McCullough & Yonelinas, 2017; Shields, Sazma & Yonelinas, 2016; Shi, Sharpe & Abbott, 2019), se llevó a cabo un estudio de correlaciones, tanto bivariadas como parciales, para profundizar en las relaciones observadas entre 1) la capacidad de aprendizaje de claves emocionales, operativizada mediante las respuestas de conductancia eléctrica de la piel (*SCRs*); 2) los niveles de ansiedad estado iniciales; y 3) las puntuaciones en reserva cognitiva.

Tal y como se explica en el primer estudio, de este análisis de correlaciones se observó que la reserva cognitiva mostraba una relación indirecta con la capacidad de aprendizaje de claves emocionales. Esta relación era de tipo indirecto debido a que solo se producía a través de la ansiedad de estado. De este modo, cuando controlabas el efecto de la ansiedad de estado, a través del empleo de una correlación parcial, desaparecía la relación entre la reserva cognitiva y la capacidad de aprendizaje de claves emocionales. Este resultado sugiere un efecto protector de la reserva cognitiva frente el efecto negativo de la ansiedad sobre la capacidad de aprendizaje.

Sin embargo, este resultado y la explicación que se deriva solo pueden considerarse en un estado de tentativa provisional. Esto se debe a que, tal y como se indica en la teoría del control atencional propuesta por Eysenck et al., (2007), la ansiedad afecta negativamente al nivel arousal de los individuos y, por ende, a las capacidades atencionales y ejecutivas de los mismos (Moran, 2016; Nelson & Harwood, 2010; Shi, Sharpe & Abbott, 2019). Así, como es conocida la relación positiva existente entre la reserva cognitiva y las funciones ejecutivas (Opdebeeck, Martyr, & Clare, 2015), no

podríamos determinar si el efecto indirecto de la reserva cognitiva sobre la capacidad de aprendizaje de claves emocionales a través de la ansiedad sería tal, esto es, debido a una mejor regulación de las respuestas de estrés debido a su postulado rol como factor de resiliencia.

Esto es debido a que existiría otra posible explicación y es que este efecto indirecto de la reserva cognitiva fuese a debido a su relación con las funciones ejecutivas. Por tanto, sería relevante replicar el primer estudio e introducir la aplicación de pruebas neuropsicológicas, tales como una *go/no-go*, una tarea de flancos y/o test asociativos con estímulos no emocionales, que permitiesen evaluar las funciones atencionales y ejecutivas para controlar su influencia.

Antes de comentar el tercer bloque de resultados, el cual hace referencia al estudio exploratorio de la señal electrodermal y a las ideas que provee respecto al posible rol de la reserva cognitiva como factor de resiliencia en contextos de afrontamiento al estrés, debemos hacer una reflexión sobre el aparente rol de la reserva cognitiva en los resultados, de los bloques primero y segundo, ya indicados.

Tal y como se mencionaba en la introducción de la presente tesis, el tipo de estrés que ha mostrado tener unas peores consecuencias para la salud es aquel de tipo psicológico, unido a una cronicidad, una impredecibilidad y una falta de controlabilidad (Dickerson & Kemeny, 2004; Russell & Lightman, 2019). Además, se explicitaba que la mayor parte de este tipo de estrés psicológico no era debido a una carga mental si no que, por el contrario, se debía a los efectos negativos del lenguaje y la capacidad que nos provee de elaborar expectativas de futuro. Expectativas que en su mayoría no llegan a materializarse, quedando en el plano de la anticipación a nivel psicológico y emocional.

Como indiqué previamente, estas expectativas eran capaces de generar la activación de respuestas de estrés, a nivel cerebral, fisiológico y endocrino, incluso careciendo de un estímulo físico cuya ocurrencia pudiese cesar en un momento determinada, lo cual le hacía que mostrara una tendencia a perpetuarse en el tiempo (Agorastos et al., 2018; Pulpulos, Baeken, & De Raedt, 2020; Pulpulos, Vanderhasselt, & De Raedt, 2018). Esto era denominado estrés psicológico de carácter crónico.

A este respecto, debemos destacar que el primer paradigma de inducción de estrés empleado, este es, el protocolo de condicionamiento observacional del miedo se caracteriza por emplear el uso de dicho tipo de estímulo estresor de carácter psicológico.

Así, durante la primera parte del protocolo, los participantes aprenden vía observacional la asociación entre un estímulo neutro (cuadrado de color) y un estímulo estresor aversivo (descarga eléctrica). Al ser vía observacional, los participantes aprenden dicha asociación gracias a la observación de su ocurrencia en un modelo/actor, el cual la experimenta directamente. Posteriormente, en una segunda fase del protocolo, se le indica al participante que ahora él ocupará el lugar del modelo/actor, induciéndole la expectativa de que recibirá la descarga eléctrica asociada a la presentación del cuadrado de color. Sin embargo, nunca se le administrará dicha descarga eléctrica durante la segunda fase del protocolo.

Por tanto, las respuestas de estrés que emite el participante, tanto a nivel electrofisiológico (mediante la conductancia eléctrica de la piel, SCR) como a nivel endocrino (mediante la secreción de cortisol) son evocadas por un estímulo estresor de carácter psicológico, y no físico, consistente en la expectativa de anticipación de dicha descarga eléctrica.

Además, el estudio de correlaciones realizado indica que aquellos individuos que presentan una alta reserva cognitiva ven protegida su capacidad de aprender la contingencia del estímulo neutro (cuadrado de color) y del estímulo incondicionado aversivo (descarga eléctrica), pese a manifestar altos niveles de ansiedad de estado antes del inicio del protocolo de condicionamiento observacional del miedo. Esto, nos hace desechar la hipótesis de que dichos individuos no llegaron a aprender la contingencia.

Los resultados anteriores, respecto al rol protector de la reserva cognitiva en el afrontamiento del estrés, son de gran relevancia y aplicabilidad clínica. Esta afirmación se fundamenta en que, por un lado, tener una alta reserva cognitiva parece posibilitar el aprendizaje de contingencias emocionales en individuos con altos niveles de ansiedad y, por otro, previene o amortigua las respuestas de estrés, en términos de cortisol, ante la expectativa de anticipación de dichas contingencias. Esto, tal y como parece indicar, podría tener una gran repercusión clínica al situar la potenciación de la reserva cognitiva

como un objetivo de intervención vital para hacer frente a los efectos negativos de la carga alostática para la salud.

En tercer lugar, el segundo estudio que conforma esta tesis doctoral contiene un primer análisis exploratorio de la actividad electrofisiológica, en concreto, de la actividad electrodermal generada por el sistema simpático de los participantes. Esta actividad fue registrada durante la realización de la tarea de altas demandas cognitivas y de presión social comparativa.

La intención de realizar este análisis exploratorio fue por dos motivos: 1) para profundizar en la comprensión de los mecanismos de las respuestas de estrés, en este caso, a nivel electrofisiológico y específicamente del sistema simpático. Así, podríamos estudiar su posible relación (tipo y dirección) con el nivel endocrino; y 2) para aportar más información sobre el rol protector de la reserva cognitiva observado previamente, en el primer estudio de investigación, en las respuestas de estrés endocrinas a través de los niveles de cortisol. Este análisis exploratorio de la señal electrodermal arrojó dos resultados principales:

El primer resultado consistió en la existencia de un modelo electrofisiológico de dicha señal, compuesto por tres variables extraídas de esta (Van der Mee, Duivestein, Gevonden, Westerink & de Geus, 2020). Las tres variables que constituían dicho modelo son:

En primer lugar, una variable dependiente, denominada como “tendencia del nivel de conductancia eléctrica de la piel – *skin conductance level, SCL* –” que representa, tal y como su nombre indica, la tendencia que muestra el nivel de conductancia eléctrica de la piel (SCL) a lo largo de toda la sesión que dura la tarea de altas demandas, el cual es el paradigma de inducción de estrés empleado en el segundo estudio. En segundo lugar, una variable independiente, denominada como “respuestas de conductancia eléctrica de la piel no específicas – *non specific skin conductance response, NS-SCR* –” que representan aquellos picos discretos o respuestas fásicas de la actividad electrodermal, las cuales superaban un umbral de respuesta y, a su vez, no eran asociadas a la presentación de un estímulo específico (por ello, el término de “no específicas”). En tercer lugar, una variable moderadora de la relación entre las dos variables citadas previamente, denominada como

“capacidad de recuperación o de resiliencia del nivel de conductancia eléctrica de la piel, tras la ocurrencia de una NS-SCR”. Así, dicha variable representa la capacidad del sistema simpático para volver a los niveles basales de conductancia eléctrica (SCL) previos a la ocurrencia de un pico o NS-SCR, e incluso a valores menores.

Así, tras la descripción anterior, el modelo electrofisiológico muestra, por un lado, como las respuestas de conductancia eléctrica de la piel no específicas (NS-SCRs) se relacionan con una tendencia positiva de los niveles de conductancia eléctrica (SCL) a lo largo de la sesión. Esta relación positiva también fue observada, previamente, a través de una matriz de correlaciones. Y, por otro, como la capacidad de recuperación o de resiliencia de los niveles de SCL tras las NS-SCRs muestra un efecto moderador sobre la relación anterior. Lo anterior se traduce en que en altas puntuaciones de dicha capacidad de resiliencia no se observa el efecto o relación positiva de las NS-SCRs sobre la tendencia de la SCL, a lo largo de la sesión del paradigma de inducción de estrés.

El segundo resultado, derivado del análisis exploratorio de la señal electrodermal, fue la identificación de una similitud entre el modelo electrofisiológico, que acabo de sintetizar, y el ya mencionado modelo conductual-endocrino observado en ambos estudios. Este modelo conductual-endocrino está conformado por las siguientes variables: como variable dependiente, las respuestas fásicas de cortisol; y, como variables factor, los niveles de ansiedad de estado y las puntuaciones de reserva cognitiva.

Al realizar una matriz de correlaciones se observó la similitud entre ambos modelos (par a par), la cual consiste en tres correlaciones positivas estadísticamente significativas:

En primer lugar, entre la tendencia del nivel de conductancia eléctrica (SCL) y las respuestas fásicas de cortisol. Lo cual significa que cuanto mayor es la tendencia positiva de la SCL mayor es la secreción fásica de cortisol tras la finalización del protocolo de estrés por altas demandas cognitivas. En segundo lugar, entre los niveles de ansiedad y el número de respuestas de conductancia eléctrica no específicas (NS-SCRs). Lo cual puede entenderse como que a mayores niveles de ansiedad se observa una mayor variabilidad en la señal electrodermal, con una mayor tasa de respuestas sin un estímulo específico contingente. Y, en tercer lugar, entre la capacidad de recuperación o de resiliencia de la

SCL tras las NS-SCRs y la reserva cognitiva. Lo cual se entiende como un mecanismo del sistema fisiológico de respuestas de estrés para mantenerse en los niveles basales, mostrando una mayor eficiencia de la capacidad de regulación.

Así, una explicación tentativa de ambos modelos en conjunto indicaría que, una tendencia positiva de la SCL durante la sesión del paradigma de inducción de estrés representaría una “acumulación de estrés” en los niveles de actividad del sistema simpático la cual se relaciona positivamente con una mayor activación a nivel de las respuestas endocrina de estrés, lo cual se refleja en la secreción de mayor cantidad de cortisol en saliva. Además, los participantes que mostraron unos niveles mayores de ansiedad de estado se relacionan con una mayor variabilidad de la señal electrodermal, esto es, con una mayor “reactividad” del sistema simpático, al registrarse un mayor número de respuestas de conductancia eléctrica no específica.

Finalmente, el resultado de mayor interés es que aquellos participantes con alta reserva cognitiva muestran una mayor capacidad de resiliencia o de recuperación de los niveles de conductancia eléctrica de la piel tras la ocurrencia de los NS-SCRs. Esto les permite volver a niveles basales de actividad electrodermal, e incluso llegar a niveles menores. Estos resultados parecen indicar un posible mecanismo de la reserva cognitiva, a través del cual ésta ejerce un rol protector frente a las respuestas fásicas de cortisol ante situaciones de estrés.

Éstos tienen gran relevancia debido a que son los primeros datos empíricos que postulan un posible mecanismo explicativo al rol protector de la reserva frente al daño cerebral, dando una primera respuesta tentativa a la cuestión: *¿qué es lo que hace a la reserva cognitiva como una variable protectora frente al daño cerebral?*

Así, la capacidad de recuperación o de resiliencia de los niveles de conductancia eléctrica evitarían la “la acumulación de estrés”, esto es, evitarían superar un umbral de forma sostenida de actividad del sistema simpático y, esto a su vez, evitaría una secreción masiva de cortisol a nivel sistémico. Este cortisol sistémico tónico elevado sería el responsable de potenciar el daño cerebral, ante la presencia de distintos tipos de vulnerabilidad (Udeh-Momoh et al., 2019; Van Wamelen, Wan, Chaudhuri & Jenner, 2020).

Además, estos resultados derivados de la hipótesis de trabajo que dio origen a esta tesis doctoral dan respuesta a dos cuestiones de gran relevancia:

Por un lado, dan respuesta a la pregunta: *¿podemos equiparar la reserva cognitiva con determinados procesos cognitivos demandados por las actividades estimulantes realizadas?* Siendo la respuesta a esta cuestión un NO rotundo.

La pregunta anterior obtiene una respuesta afirmativa desde la corriente imperante actual, debido a que están presos de la tautología (indicada anteriormente). Su nivel de definición conceptual y operativo se valen del otro para explicarse. Así, mediante la propuesta pionera de la reserva cognitiva como factor de resiliencia podemos obtener una caracterización de la capacidad de recuperación y/o de eficiencia de los sistemas de respuestas al estrés. Además, situamos el foco de la reserva cognitiva en un mecanismo transversal común a todas las actividades estimulantes como contextos de afrontamiento de estrés, en lugar de equiparar a la reserva cognitiva con distintos procesos cognitivos que son demandados para la ejecución de actividades cognitivas, físicas y/o sociales estimulantes.

Por otro, nos permite entender que la siguiente cuestión: *¿Cómo pueden las personas modificar su riesgo de padecer un deterioro cognitivo mediante la realización de actividades mental y físicamente estimulantes?* no está correctamente planteada, ya que se asume una propuesta explicativa de partida errónea.

El organismo no es partidario de trabajar mediante sistemas aislados o compartimentos estancos si no que, por el contrario, ha evolucionado a partir de la integración e interconexión de los sistemas que lo conforman. Tanto el descubrimiento de la simbiosis de las células eucariotas y las mitocondrias como los estudios sobre la comunicación bidireccional del eje cerebro-estómago, vienen a corroborar dicha tendencia a la asociación y a la comunicación recíproca.

Las personas pueden modificar su riesgo de padecer un deterioro cognitivo a través de actividades cognitivas, físicas y/o sociales estimulantes, en tanto que estas son contextos de afrontamiento de estrés. Esto aumenta los recursos del sistema para hacer frente a futuros eventos estresantes como son, así mismo, los daños cerebrales.

Cuando hablamos de estrés, es importante destacar que, dicho estrés es entendido, no en su versión clínica asociada a la depresión y la ansiedad, si no en aquella versión originaria de las ciencias técnicas que lo identifican como una situación en la cual un sistema se ve alterado (alejado de su equilibrio) debido a la exposición a determinados estímulos, siendo la respuesta innata de dicho sistema el tratar de volver al estado previo a la exposición a dichos estímulos. De este proceso de alteración-recuperación del equilibrio el sistema se ve fortalecido o debilitado. Así, la reserva cognitiva podría representar esa capacidad de resistir la alteración y/o de una recuperación más eficiente del equilibrio perdido.

3. Estado de la cuestión sobre la Reserva Cognitiva y el Estrés: niveles de estudio posibles sobre el afrontamiento al estrés y la carga alostática.

Debido a la negligencia mostrada por la corriente imperante actual respecto a la conceptualización de la reserva cognitiva, se ha privado a ésta de una evolución útil tanto en su definición conceptual como en la operativa. A causa de, por un lado, su conceptualización cognitivista e intelectualizada y, por otro, al contexto de aplicación en el cual surgió y ha persistido de forma obstinada hasta la actualidad, nos encontramos con una carencia de estudios que hayan analizado las potenciales relaciones entre la reserva cognitiva y el estrés.

Unido a esto, los autores del ámbito han obviado el nivel de definición relacional de este constructo, por lo que no han podido superar la tautología explicativa de sus definiciones conceptual y operativa, y así poder llegar a otros ámbitos de estudio aplicado, como si ha ocurrido en otros constructos de aplicación versátil como el enriquecimiento ambiental como paradigma en los modelos animales.

Una vez somos conscientes de este hándicap, podemos explicitar distintos niveles de estudio sobre el rol potencial de la reserva cognitiva en el estrés y, especialmente, en su afrontamiento y ante las consecuencias derivadas de éste. Con este objetivo, a continuación, voy a indicar los distintos niveles en los cuales debemos explorar el rol

moderador de la reserva cognitiva, con una lógica que va desde la investigación de carácter más básico hasta aquella con repercusiones dirigidas a la clínica aplicada.

El modelo simplificado comienza con un nivel básico, en cual se debería de testar el potencial rol moderador de la reserva cognitiva en las respuestas de estrés ante diversos tipos de paradigmas de inducción de estrés. Por un lado, estos paradigmas deberán mostrar la mayor validez ecológica posible y demostrar su capacidad para inducir diversos tipos de estrés relevantes como, por ejemplo:

- 1) la expectativa de anticipación de estímulos aversivos de carácter físico, como en los paradigmas de condicionamiento observacional del miedo (Olsson and Phelps, 2007);
- 2) la expectativa de anticipación de estímulos aversivos, de carácter social (Katz & Peckins, 2017);
- 3) la carga mental por realización de tareas de altas demandas cognitivas, como en los modelos de “*The Montreal Imaging Stress Task*” (Allen, Kennedy, Dockray, Cryan, Dinan & Clarke, 2017; Dedovic, Renwick, Mahani, Engert, Lupien & Pruessner, 2005);
- 4) la presión social evaluativa y/o comparativa (Katz & Peckins, 2017);
- 5) la indefensión aprendida, ante estímulos tanto físicos, intelectuales (mediante problemas irresolubles) así como de reprobación o de evaluaciones sociales negativas no contingentes ni controlables; etc. (Chambers & Hammonds, 2014).

La clave es tratar de identificar paradigmas de inducción de estrés, principalmente de carácter psicológico, impredecibles e incontrolables. Esto es debido a que son este tipo de estímulos, experimentados de forma crónica, los que generan una mayor carga alostática en los seres humanos ya que no estamos evolutivamente adaptados para su afrontamiento eficiente (Dickerson & Kemeny, 2004; McEwen, 2006, 2014, 2016; Russell & Lightman, 2019).

En esta línea, por tanto, podríamos prescindir del empleo de paradigmas de estrés que empleen estímulos físicos agudos de forma directa, tal y como se emplea en los modelos de *Cold Pressor Test*. Estas pruebas de inducción de estrés carecen de validez ecológica, debido a su lejanía respecto a los estímulos estresores de carácter psicológico

experimentados en nuestra vida cotidiana, y, es de sobra conocida nuestra gran capacidad de adaptación, en concreto, de nuestro sistema de respuestas de estrés ante estímulos físicos agudos (Dedovic, Renwick, Mahani, Engert, Lupien & Pruessner, 2005; Domingues, Fonseca, Ziviane, Domingues & Vassalo, 2010; Schwabe & Schächinger, 2018).

Por otro, la reactividad y la eficiencia de la capacidad de recuperación de nuestro patrón de respuestas de estrés debería evaluarse, al menos, en tres niveles clave: el nivel cerebral, el nivel fisiológico y el nivel endocrino. En el nivel cerebral deberíamos de monitorizar *in vivo* la actividad de los circuitos que permiten los procesos de toma de decisiones y de regulación emocional, los cuales están sustentados en estructuras del sistema límbico y de las áreas prefrontales, de las cortezas orbitofrontales, de las ventromediales, de la cíngulada anterior, de las parietales posteriores, de los ganglios basales, del tronco encéfalo y del cerebelo, etc. En el nivel fisiológico podremos evaluar actividades tales como la tasa cardiaca, la presión sanguínea, el consumo de oxígeno, la temperatura, etc. Sin embargo, será imprescindible que registremos y que analicemos la actividad electrodermal ya que, a diferencia del resto, es la única que permite el estudio del sistema simpático de forma aislada, esto es, sin la influencia de la actividad del sistema parasimpático. Por último, el nivel endocrino deberá ser analizado mediante el estudio de los niveles de cortisol. Aquí debo aclarar que las muestras de saliva son una estrategia útil para registrar y analizar las respuestas fásicas, mientras que las muestras de cabello son más apropiadas para estudiar los niveles tónicos del mismo (lo cual nos permitiría establecer una línea base más precisa, así como comprobar la eficacia de un programa de intervención aplicado a largo plazo).

Además, sería interesante el evaluar los niveles de proteína C reactiva (PCR) a nivel plasmático, como índice de respuestas de estrés a nivel inmunológico (Marsland, Walsh, Lockwood & John-Henderson, 2017). Esta podría ser una variable que explicase mayor varianza que el cortisol en los efectos del estrés psicológico, crónico e incontrolable (en términos de carga alostática).

Una vez hallamos caracterizado el potencial rol protector de la reserva cognitiva frente a los eventos estresantes, en los tres principales niveles del sistema de respuestas de estrés, debemos ascender un peldaño en el modelo. Cuando hablo de

caracterizar quiero decir que, tras los estudios pertinentes a este nivel básico, sabremos ante qué tipo de estímulos estresores, en qué niveles del sistema de respuestas de estrés y de qué forma, muestra la reserva cognitiva dicho rol protector.

Entonces, explicitado lo anterior, *¿Cuál es ese siguiente nivel en el que explorar los efectos moderadores de la reserva cognitiva?* Dicho nivel es aquel en el cual se evalúan patrones estables de las respuestas de estrés (como índices de carga alostática) como, por ejemplo, los niveles tónicos de cortisol en cabello o la reactividad del sistema simpático. Estos patrones estables se relacionan con una, mayor o menor, probabilidad de desarrollar patologías ante las cuales se presenta una cierta vulnerabilidad. En este contexto, se evaluaría si la reserva cognitiva ejerce un efecto moderador que limite los efectos negativos de la carga alostática sobre el desarrollo (manifestación y/o evolución) de patologías en individuos vulnerables.

Este nivel de análisis cuenta con un estudio pionero desarrollado por Udeh-Momoh et al., (2019), para evaluar la posible relación entre la reserva cognitiva y la carga alostática. En concreto, el objetivo de este fue comprobar si la reserva cognitiva era capaz de moderar los efectos promotores de la enfermedad asociados a la carga alostática en individuos vulnerables. Así, estos autores analizaron el efecto de la presencia de altos niveles basales (tónicos) de cortisol como índice de carga alostática y, a su vez, como predictor de la progresión clínica de la Enfermedad de Alzheimer (EA), en conjunción con alteraciones del amiloide- β ($A\beta$) como factor de vulnerabilidad.

Los autores observaron que la hipersecreción de cortisol aceleraba la transición clínica hacia el deterioro cognitivo leve y hacia la EA en individuos cognitivamente sanos pero vulnerables, ya que mostraban una presencia patológica de $A\beta_{42}$. Sus resultados afirmaron que la reserva cognitiva parecía tener un efecto moderador en esta progresión patológica, ya que los individuos de alto riesgo o vulnerables que tenían puntuaciones altas en reserva cognitiva mostraban una demora en la aparición y/o una progresión más lenta de la evolución de la demencia.

Así, la demora en la aparición de la sintomatología clínica sería un ejemplo representativo de este segundo nivel de análisis, mientras que la progresión más lenta en la evolución de la demencia sería ejemplo de un tercer nivel de análisis. Estos segundo y

tercer niveles son los que habitualmente han sido objeto de estudio y, en los que se han contrastado los efectos protectores de la reserva frente al declive cognitivo en el ámbito del envejecimiento normal y en de las enfermedades neurodegenerativas, respectivamente.

Una vez detallados estos tres niveles parece más obvio que los investigadores afiliados a la corriente imperante de la reserva cognitiva solo han logrado rascar la superficie de las aplicaciones clínicas de dicho constructo, estando lejos de la comprensión de los mecanismos básicos que permiten dicha aplicabilidad clínica, esto es, del por qué la reserva cognitiva muestra un rol protector frente al daño cerebral.

4. La reserva como factor de resiliencia: Repercusión y relevancia clínica de los resultados de los estudios que conforman esta tesis.

Tal y como se ha presentado en la entrada inicial de esta discusión, dicha tesis se sustenta en la propuesta explicativa pionera de la reserva cognitiva como factor de resiliencia la cual se potencia a través de las experiencias exitosas en contextos de afrontamiento de estrés o, también conocidos como, actividades cognitivas, físicas y/o sociales estimulantes o desafiantes. Los resultados derivados de los dos estudios, que posibilitan la defensa de esta tesis, aportan datos pioneros sobre el mecanismo que podría explicar el contrastado rol protector de la reserva cognitiva frente al declive cognitivo asociado a la edad, a las enfermedades neurodegenerativas, a los daños cerebrales y/o a los trastornos del comportamiento.

Este mecanismo tentativo consiste en un patrón de menor reactividad a nivel endocrino y de mayor capacidad de recuperación de la actividad simpática, a niveles basales tras la ocurrencia de respuestas de conductancia electrodermales no específicas.

Así, estos resultados permiten postular un mecanismo explicativo a nivel básico para entender el rol protector de la reserva en niveles clínicos ulteriores (tal y como se ha indicado en el apartado anterior), dando respuesta a la cuestión clave en el ámbito de la reserva cognitiva: *¿qué es lo que hace a la reserva cognitiva como una variable protectora frente al daño cerebral?* La cual, como hemos explicado en el apartado

anterior, hasta ahora parecía circunscribirse al tercer nivel de análisis de las relaciones entre la reserva cognitiva y el estrés. Sin embargo, realmente esta cuestión está poniendo su foco en el nivel básico inicial de resiliencia en las respuestas de estrés frente a eventos desafiantes, pues es esta capacidad la que evita los efectos de acumulación del estrés o, también conocidos como, efectos de la carga alostática.

Llegados a este punto, previo al énfasis en las repercusiones clínicas que suponen los resultados de estos estudios, procederé a realizar una síntesis en orden lógico de los principales puntos a resaltar del presente trabajo. Estos se enumeran a continuación:

En primer lugar, la importancia de la propuesta explicativa de la reserva cognitiva como factor de resiliencia frente a la perspectiva imperante actual, la cual peca de un carácter excesivamente cognitivista y/o intelectualizado. Esta propuesta permite buscar las diferencias biológicas entre los individuos baja *versus* alta reserva en otros contextos de mayor relevancia y validez ecológica, esto es, más allá de las pruebas neuropsicológicas de laboratorio para la evaluación de diversos tipos de procesos cognitivos, tales como las funciones ejecutivas, las capacidades atencionales, la memoria semántica, la fluidez verbal, etc.

En segundo lugar, la reserva cognitiva como factor de resiliencia surgió gracias a un proceso de análisis crítico del *estatus quo* actual respecto a este constructo. El empleo del nivel de definición relacional, como medio para superar la tautología de las definiciones conceptual y operativa, es una estrategia de gran relevancia caracterizada por la aplicación del *Canon de Morgan* o *Ley de la Parsimonia* en la búsqueda de los principios básicos o de los mecanismos transversales que están a la raíz de la funcionalidad. Así, dicha tesis parte desde una motivación integradora con foco en entender qué hay detrás de cada concepto o constructo, analizando críticamente su calidad en términos de su función y/ de su utilidad.

A este respecto, el constructo de reserva cognitiva, desde su perspectiva intelectualizada, dejó de ser útil para avanzar en el conocimiento de por qué hay individuos que pese a presentar cierto nivel de patología cerebral son capaces de manifestar una ejecución cognitiva-comportamental adaptada, normativa o no sintomatológica.

En tercer lugar, el presente trabajo permite tomar consciencia de las perversiones del lenguaje. Estas nos inducen a una comprensión errónea de la reserva cognitiva y de su proceso de conformación a lo largo del ciclo vital.

El empleo de la recurrente expresión “...*las actividades estimulantes a nivel cognitivo, físico y/o social...*” y, otras variantes similares, nos inducen a una representación mental de la reserva cognitiva en forma de compartimentos estancos o, expresado de otro modo, de sistemas y/o de circuitos cerebrales aislados con una nula o escasa interacción entre ellos. Así, las actividades cognitivas estimularían ciertas regiones cerebrales que no tienen por qué coincidir con aquellas regiones potenciadas por las actividades físicas y/o las de tipo social.

Pese a que desde la Neurociencia y la Psicología se ha tratado de superar este pensamiento de compartimentos estancos y aislados, es un esquema de pensamiento recurrente en el ser humano ya que provee de mayor simplicidad en los análisis. Esto se debe a que reduce el número de variables o de factores posibles a explorar.

Es un hecho que el ser humano tiende a realizar taxonomías, como forma de ordenar su realidad y de aportar certidumbre. Sin embargo, el investigador en Neurociencia como ser humano “no promedio” debido a su formación. Éste debe ser consciente de la no linealidad y de la multicausalidad que caracteriza a los procesos naturales orgánicos y, en especial, aquellos asociados a la explicación del comportamiento humano.

En cuarto lugar, y como extensión del anterior, se propone la expresión de “...*actividades cognitivas, físicas y/o sociales estimulantes...*” como aquella que recoge la naturaleza transversal del mecanismo tentativo que se observa en los resultados de los estudios de la presente tesis. Así, todos estos tipos de actividades; tales como la lectura, la resolución de problemas, la interacción con otros semejantes en el contexto escolar, las actividades de ocio de carácter social y físico, la participación en equipos deportivos de fútbol y/o karate, etc. se conciben como estimulantes o, mejor dicho, desafiante al ser entendidos como contextos de afrontamiento de estrés.

Si tomamos la definición técnica de estrés en lugar de la clínica, comúnmente extendida, entendemos como todas estas actividades o contextos someten al individuo a un estado transitorio de alteración alostática debido a las demandas que le solicitan. A partir de ahí, se movilizarán todos los recursos disponibles del individuo para tratar de superar las demandas de dichas actividades y poder volver a llevar al sistema a un equilibrio o alostasis (dentro de unos rangos estandarizados, pero, a la vez, idiosincráticos).

De forma simplificada, si esta actividad desafiante es afrontada exitosamente. Esto es, superada debido a un balance positivo de recursos – demandas se fortalecen los sistemas de respuesta al estrés. Este fortalecimiento se da en términos de una menor reactividad y de una mayor capacidad de recuperación (tanto en velocidad como en cantidad). Esto se conoce como reserva o resiliencia *versus* la denominada como carga alostática, la cual se caracteriza por un patrón de respuestas de estrés más volátil consistente en una mayor reactividad y una menor capacidad de recuperación. Esta carga alostática es el resultado prolongado de un balance negativo de recursos – demandas.

En quinto lugar, antes de entrar con las ventajas y la potencial repercusión de la reserva cognitiva en la práctica clínica, vamos a culminar destacando la relevancia del análisis realizado en el apartado anterior sobre los tres niveles posibles de análisis de los potenciales efectos moderadores de la reserva cognitiva.

Por un lado, los resultados de los estudios que conforman esta tesis son pioneros en evaluar el rol protector de la reserva cognitiva frente a las respuestas de estrés en sí mismas. En el principal resultado al respecto, se observa que la reserva cognitiva previene de una mayor reactividad de las respuestas endocrinas de secreción fásica de cortisol ante estímulos de carácter psicológico, como es la expectativa de anticipación de un estímulo aversivo físico. Siendo este efecto protector mayor en aquellos individuos que manifiestan una gran ansiedad, previa al inicio de la evaluación.

Además, se observa que la reserva cognitiva permite la capacidad de aprender las contingencias de tipo emocional, la cual se ve alterada en los individuos con alta ansiedad.

Así mismo, es necesario destacar que la reserva cognitiva muestra una importante relación con la capacidad de resiliencia o de recuperación de los niveles de conductancia eléctrica (SCL) tras la ocurrencia de picos o respuestas de conductancia eléctrica no específicas (NS-SCRs).

Por otro, el estudio de Udeh-Momoh et al., (2019) evalúa la posible relación entre la reserva cognitiva y la carga alostática, comprobando que la reserva cognitiva era capaz de moderar los efectos promotores de la enfermedad asociados a la carga alostática en individuos vulnerables. Así, estos individuos de alto riesgo que, además, tenían puntuaciones altas en reserva cognitiva mostraban una demora en la aparición y/o una progresión más lenta de la evolución de la demencia.

Estos resultados hacen referencia a los dos niveles superiores de las potenciales relaciones de la reserva cognitiva y el estrés, y derivado de esto, de sus efectos protectores frente al declive y/o el daño cognitivo asociado al envejecimiento, a las enfermedades neurodegenerativas, a los daños cerebrales adquiridos y diversos trastornos del comportamiento.

En sexto, y último lugar, debo hacer especial énfasis en la utilidad que en el día a día de la práctica clínica puede tener la mejora o entrenamiento de la reserva cognitiva *versus* otros constructos, tales como funciones ejecutivas, etc. como objetivo de trabajo central en la concepción y planificación de programas de intervención para la prevención y la promoción de la salud integral.

Los actuales programas de intervención para distintos tipos de patologías; como por ejemplo para poblaciones con trastornos de hiperactividad y de déficits de atención, aquellas con cuadros de ansiedad y/o depresión, con trastornos de tipos de memoria y/o de fluidez verbal, etc.; muestran una escasa capacidad de impactar positivamente en las vidas de los pacientes que se someten a ellos. Estos programas de entrenamiento y/o de rehabilitación se basan en una propuesta modular que aísla los distintos procesos a mejorar. Esta propuesta modular se lleva a cabo con el objetivo de ganar control, de aumentar la capacidad de monitorización y de capacidad de valoración de la evolución del progreso de forma discreta. Sin embargo, esto, que a priori, provee de sistematicidad

y de orden a los investigadores les impide, al mismo tiempo, ganar capacidad de transferencia de las mejoras obtenidas a la vida cotidiana.

Una visión integradora no es sinónimo de elaborar un programa exhaustivo que abarque todos los procesos posibles, si no que consiste en elaborar, en planificar y en desarrollar un conjunto de actividades dirigidas a la potenciación de los procesos cognitivos objetivo con una lógica graduación, tanto en términos del grado de dificultad como en el grado de realismo y/o de capacidad de transferencia al ámbito de las actividades de la vida cotidiana.

Esta discrepancia en el concepto de exhaustividad lleva a que distintas poblaciones clínicas pueden obtener, tras la ejecución de un programa de intervención actual, un efecto techo en distintas pruebas o subtest de escalas que demandan los procesos cognitivos objetivo y, por el contrario, no mostrar una mejora fáctica en la sintomatología que solían manifestar en su vida cotidiana.

La reserva cognitiva o, mejor dicho, las actividades cognitivas, físicas y sociales estimulantes o desafiantes que la potencian se desarrollan en el transcurso del ciclo vital durante la realización de las actividades cotidianas. Es un hecho que no hay parangón posible en términos de validez ecológica *versus* las pruebas neuropsicológicas ejecutadas en el laboratorio. Sin embargo, el control que ofrece un contexto experimental debe ser tenido en cuenta y empleado de forma certera. Así, si somos responsables de la evaluación y de la rehabilitación de un paciente con problemas de fluidez verbal podemos comenzar con un control experimental más férreo, para caracterizar el alcance de la gravedad de dicha patología, en niveles de validez ecológica nulos (esto es, nivel de estrés cero). Sin embargo, cuando hallamos realizado dicho proceso inicial de caracterización, el cual servirá como una primera fase de entrenamiento y de familiarización con el entorno experimental, debemos introducir un contexto de mayor validez ecológica (previo a la evaluación funcional durante su vida ordinaria).

Una forma útil de establecer un nivel intermedio, previo a la ejecución supervisada de actividades objetivo en su vida cotidiana, sería introducir dicha tarea de fluidez verbal en un contexto de laboratorio pero que incluya componentes de afrontamiento al estrés.

A este respecto, son extendidos los paradigmas de inducción de estrés de tipo cognitivo y social evaluativo, la mayoría derivados del *Trier Social Stress Test* (TSST), que solicitan al participante la realización de un *speech* o discurso sobre alguna experiencia cotidiana. En estos, el participante debe de realizar la *performance* o ejecución de este ante un público o un jurado (como sería la simulación de una presentación en tu primer día de colegio o de una entrevista de trabajo), el cual puede realizar conductas verbales y/o no verbales de aprobación y/o de rechazo.

Con el ejemplo anterior se posibilita un nivel de entrenamiento previo a la evaluación en el contexto real o cotidiano. En este nivel intermedio, se introducen los elementos que aumenten la capacidad de estimulación o de desafío del individuo de forma integral, entendiendo como prioritario la potenciación pautada de su sistema de respuestas al estrés con el objetivo de potenciar su resiliencia y/o reserva cognitiva.

Las posibilidades de graduación de las demandas de los contextos son infinitas y se podrá controlar que estas estén siempre en los límites de su zona de desarrollo real, para que el balance recursos – demandas sea siempre positivo.

Para tal fin, el desarrollo tecnológico de los instrumentos de realidad virtual y de realidad aumentada son herramientas con un potencial aplicado enorme (Helminen, Morton, Wang, & Felver, 2019; Liu & Zhang, 2020; Maples-Keller, Yasinski, Manjin & Rothbaum, 2017; Meese, O'Hagan & Chang, 2021; Moreno, Wall, Thangavelu, Craven, Ward, & Dissanayaka, 2019). Estas posibilitarían un entrenamiento en estos niveles intermedios que podrían alcanzar una validez ecológica sin precedentes, lo cual repercutirá en la transferencia de las ganancias obtenidas sin el hándicap de la pérdida de control experimental.

5. Síntesis de Limitaciones de los estudios realizados y siguientes pasos.

Antes de realizar una propuesta de los siguientes pasos a dar, que permitan avanzar en el proceso de refutación de la propuesta de trabajo de la reserva cognitiva como factor de resiliencia en contextos de estrés, debemos indicar una serie de limitaciones, comunes y específicas, de los dos estudios incluidos en esta tesis doctoral.

Estas limitaciones, en parte, dan pie a las propuestas de “siguientes pasos” lógicos para profundizar en los resultados obtenidos hasta ahora y, por otro lado, poder avanzar en la comprensión de los mecanismos neurológicos, fisiológicos y endocrinos que hacen de la reserva cognitiva una variable de protección frente al daño cerebral.

En primer lugar, las muestras de ambos estudios son pequeñas. Este número reducido de participantes, alrededor de cincuenta en cada una, nos limita el alcance o poder de generalización de las conclusiones derivadas de los resultados obtenidos.

Más allá de los *p values*, las potencias observadas en los análisis estadísticos son óptimas. Sin embargo, somos (el equipo del que formo parte) conscientes que debemos replicar los estudios con una muestra que triplique (al menos) la empleada para comenzar a tener consistencia en los resultados obtenidos y para ganar poder de generalización de los mecanismos observados. Además, estas muestras están compuesta solo por hombres de mediana edad. El rango de edades empleados es de entre 36 y 65 años, siendo la media alrededor de los 50 años. Aquí, debemos de indicar dos variables que limitan el poder de generalización: por un lado, el empleo de solo el género masculino y, por otro, el empleo del rango de edad indicado.

El primer hándicap, el empleo intencional de hombres se debe a la contrastada influencia del género en la actividad endocrina y, principalmente, en las respuestas endocrinas de estrés (Liu & Zhang, 2020). La dificultad de seleccionar a mujeres en el mismo periodo de ovulación, para tener un mínimo de control hormonal, nos llevó a la no inclusión de un grupo femenino. Además, las limitaciones de recursos y de logística determinaron el empleo exclusivo de hombres para la conformación de las muestras experimentales. Sin embargo, se considera relevante la creación de una muestra conformada por mujeres para estudiar si se replican en este género los resultados obtenidos. Para ello, se deberán de realizar los controles oportunos con el objetivo de garantizar la homogeneidad del periodo del ciclo menstrual en el que son evaluadas.

El segundo hándicap, respecto al empleo de un intervalo de edad entre los 35 y los 65 años, se debió a dos motivos: por un lado, al establecimiento de un umbral a partir del cual, se considerase la inclusión en la muestra al, haber tenido un ciclo vital suficiente como para haber desarrollado un periodo profesional y no solo escolar. Por otro, la

consideración de dicho rango de edad como un periodo de mayor homogeneidad *versus* otros periodos que van desde los 18-35 años y en aquellos individuos > 65 años.

Es cierto que estos rangos y sus límites son determinados arbitrariamente, pero son categorías habitualmente empleadas en la literatura. Pese a ello, nuestra muestra fue homogénea y se obtuvo una media de 50 años, con desviación estándar de ± 8 años.

En segundo lugar, la hipótesis de la reserva cognitiva como factor de resiliencia en contextos de estrés solo ha sido testada en dos paradigmas de inducción de estrés. Por un lado, en el primer estudio, se empleó un paradigma de condicionamiento observacional del miedo. Pese a que dicho paradigma ha sido tradicionalmente empleado para estudiar el aprendizaje vía observacional y su transferencia a la experiencia directa, se decidió incluirlo debido a la inclusión de elementos con capacidad para inducir respuestas de estrés.

Un análisis crítico de dicho protocolo muestra que es una modalidad de paradigma de inducción de estrés tremendamente útil y con gran validez. La literatura del estrés muestra que los seres humanos estamos adaptados a dar respuestas de estrés a estímulos físicos de carácter agudo, sin embargo, nuestro sistema no está optimizado para emitir y regular respuestas de estrés a eventos que generan estrés de carácter psicológico y se experimentan de forma repetida o crónica. Además, este tipo de eventos estresantes no son contingentes debido al empleo de las expectativas derivadas del lenguaje. Por tanto, su capacidad de control es menor, así como su predictibilidad.

El paradigma de condicionamiento observacional del miedo se divide en dos fases: en la primera, se observa a un modelo recibir descargas eléctricas asociadas a la presentación de un cuadrado de color. Aquí, el estímulo aversivo es la observación de como un semejante recibe dichas descargas eléctricas en su brazo. Sin embargo, en la segunda fase se indica al participante que será él quien reciba dichas descargas asociadas al cuadrado de color. Con ello, se genera en el participante una expectativa de anticipación de una descarga eléctrica o estímulo físico aversivo que nunca se le llega a administrar. Mediante la monitorización de su actividad electrodermal se determina si: por un lado, este participante ha aprendido la contingencia o asociación entre la descarga y el cuadrado y, por otro, si emite una respuesta de conductancia eléctrica de la piel ante la presentación

del cuadrado de color. Esto significaría que dicha respuesta electrodermal reflejaría una anticipación del sistema de estrés ante la inminente descarga eléctrica. Por tanto, dicho paradigma emplea la expectativa de anticipación para evaluar la respuesta de estrés ante un estímulo de carácter psicológico y no físico.

Por otro lado, en el segundo estudio de investigación, se empleó un paradigma de inducción de estrés que basado en una tarea de altas demandas cognitivas y de presión social comparativa. Esta tarea fue una adaptación del protocolo *Trier Social Stress Test*, el cual ha sido extensamente empleado para la inducción de estrés psicológico. Nuestra adaptación incluye pruebas de memorización y de recuerdo, así como operaciones aritméticas. Estas tareas han demostrado la capacidad de inducir respuestas de estrés en los sistemas cerebrales, fisiológicos y endocrinos.

Sin embargo, pese al empleo de dos paradigmas relevantes para la inducción de respuestas de estrés mediante estímulos de carácter psicológico, no son suficientes para poder generalizar el mecanismo observado de la reserva cognitiva como amortiguadora de las respuestas endocrinas de estrés, principalmente en individuos con alta ansiedad. Por tanto, serían necesarios el empleo de otros paradigmas que incluyan experiencias que sean capaces de inducir respuestas de estrés principalmente de carácter psicológico e incontrolables. Esto es debido a que son este tipo de estímulos, experimentados de forma crónica, los que generan una mayor carga alostática en los seres humanos al no estar evolutivamente adaptados para su afrontamiento eficiente. Y aquí es donde debemos testar el rol protector de la reserva cognitiva como variable de resiliencia.

Algunos ejemplos de paradigmas relevantes son aquellos que incluyan la expectativa de anticipación de estímulos aversivos, de carácter social; otros paradigmas relevantes, relacionados con el anterior, son aquellos que generen una indefensión aprendida, ante estímulos tanto de tipo físico, intelectual mediante problemas irresolubles, así como de reprobación o de evaluaciones sociales negativas no controlables; etc. Estos paradigmas son relevantes ya que simulan condiciones experimentadas en la vida cotidiana de los individuos, generadoras de la carga alostática.

En tercer lugar, en el primer estudio de investigación se realizó un análisis de correlaciones bivariadas y parciales, junto a un análisis de regresión lineal, para

profundizar en la comprensión de las relaciones entre la capacidad de aprendizaje de contingencias emocionales, la ansiedad y la reserva cognitiva. Mediante dicho análisis de correlaciones se observó una relación indirecta de la reserva cognitiva y la capacidad de aprendizaje de contingencias, la cual solo se producía a través de la ansiedad. Esto es, solo en niveles altos de ansiedad se observaba un efecto de la reserva cognitiva que favorecía la capacidad de aprendizaje de contingencias emocionales.

Dicha capacidad de aprendizaje de contingencias emocionales fue medida a través de las respuestas de conductancia eléctrica de la piel. Sin embargo, debido a la muestra reducida (debido a la inclusión dos variables factor, con dos niveles cada una, formando una matriz 2x2) nos impedía estudiar dicha relación en profundidad, así como el posible efecto de generalización a estímulos no condicionados en el grupo de alta ansiedad y de baja reserva cognitiva.

Por otro lado, esta relación indirecta de la reserva cognitiva y de la capacidad de aprendizaje a través de los niveles de ansiedad no es concluyente. Es conocida la relación de la reserva cognitiva con las funciones ejecutivas y atencionales. Por ello, es necesaria la replicación de dicho estudio con la inclusión de varias pruebas neuropsicológicas que evalúen las capacidades atencionales, ejecutivas y de asociación de estímulos “no emocionales” de los participantes. Así, podremos determinar si dicho rol posibilitador del aprendizaje de contingencias emocionales de la reserva cognitiva se debe a su relación con las funciones ejecutivas y atencionales o, por el contrario, se debe a su rol de resiliencia y de eficiencia en el manejo del estrés durante la ejecución de la tarea.

En cuarto lugar, respecto al segundo estudio de investigación debemos de resaltar que el paradigma de inducción de estrés empleado se concibió como una experiencia estresante en términos globales, pese a que estaba compuesta por tareas y estímulos discretos. Se emplearon dos tareas, una de memorización y otra de recuerdo, junto a una tarea de operaciones aritméticas intercalada a modo de distractor para dificultar la retención entre la fase de memorización y la de recuerdo. La tarea de memorización estaba compuesta por cuarenta palabras de uso poco común que dificultaba la realización de estrategias asociativas. Además, estas se presentaron todas a la vez en cuatro columnas. Por su parte, la tarea de operaciones aritméticas estaba conformada por doce operaciones

de varios grados de dificultad, que se presentaron en conjunto por orden de dificultad alterno.

La clave de esta tarea de altas demandas cognitivas, tal y como fue concebida, era la presentación de un número “inmanejable” de estímulos para crear una sensación de “desborde” o de carga mental *versus* a la presentación secuencial de palabras u operaciones, la cual puede percibirse de forma menos desafiante y con mayor capacidad de control. Por tanto, pese a que nuestro protocolo se concibió como “un todo” para estudiar las respuestas de estrés de los participantes, se considera útil la realización de una adaptación en la cual se presenten los estímulos de forma discreta para analizar las respuestas (en concreto, las respuestas de conductancia eléctrica de la piel o SCR) específicas a cada estímulo.

Para no disminuir la capacidad de generación de estrés psicológico, por parte de dicha variante, se podrían manipular otros aspectos tales como el tiempo de presentación de cada palabra, disminuir el tiempo para realizar cada operación aritmética, emplear palabras de mayor longitud o pseudopalabras, etc. Sin embargo, tal y como se ha mencionado, dicha variante sería de gran relevancia para un análisis de detallado de cómo responden los participantes a cada estímulo a nivel de la actividad electrodermal. Este complementaría el análisis de la tendencia de los niveles de conductancia de la piel y/o a la respuesta endocrina global ante todo el protocolo.

En quinto lugar, debo hacer mención crítica al estudio de la respuesta máxima de cortisol y de la capacidad de recuperación ante dicha respuesta endocrina de estrés.

Respecto a la capacidad de recuperación, en el primer estudio, en el cual se empleó el protocolo de condicionamiento observacional del miedo, si se obtuvo una muestra de saliva para estudiar los niveles de cortisol a los 30 minutos del comienzo de dicho paradigma. Por el contrario, en el segundo estudio con la tarea de altas demandas no se pudo obtener dicha muestra de saliva.

Específicamente, en el primer estudio, el paradigma comenzó a los 12 minutos de la llegada de los participantes a la sala experimental. La muestra que esperaba registrar los niveles máximos de cortisol se obtuvo a los 25 minutos de la llegada de los

participantes a la sala experimental, mientras que la muestra de saliva para estudiar la capacidad de recuperación se obtuvo a los 45 minutos de la llegada de los participantes a la sala experimental. En nuestro caso, se concibió que desde el momento que los participantes llegaban a la sala experimental para “la evaluación de sus niveles de estrés” (tal y como se le indicó para su colaboración) ya se iniciaban las respuestas de estrés al encontrarse en una situación evaluativa con capacidad potencial para generar estrés.

Para un futuro estudio se debería de registrar la respuesta máxima de cortisol sobre los 25-35 minutos desde el comienzo del paradigma de inducción, y no desde la llegada a la sala experimental, con el objetivo de estudiar la respuesta máxima específica ante el paradigma experimental *per se*. Además, sería relevante que se realizase alguna variante del protocolo que promoviese la generación de un estrés psicológico más acusado, no tanto en un nivel moderado.

Por otro lado, en el primer estudio, la muestra de saliva para el análisis de la capacidad de recuperación se obtuvo a los 45 minutos de la llegada a la sala experimental (y/o a los 30 minutos desde el inicio del paradigma). Los análisis estadísticos determinaron una tendencia a la significación debido a que para el grupo de individuos con baja reserva cognitiva y alta ansiedad de estado, quienes mostraron un incremento significativo en la respuesta máxima de cortisol, no transcurrió el tiempo suficiente como para que sus niveles de cortisol en saliva se igualasen a los individuos con baja ansiedad de estado.

Por tanto, sería interesante la obtención de un mayor número de muestras de saliva en momentos específicos para estudiar la curva de los niveles de cortisol, de forma más analítica, tanto en la respuesta máxima como en la capacidad de recuperación a niveles basales tras respuestas fásicas. Así mismo, sería necesario la obtención de dichas muestras de saliva, para estudiar la capacidad de recuperación de la respuesta endocrina de estrés en el segundo estudio.

En este caso, sería relevante obtener una muestra mayor de participantes para seleccionar aquellos individuos con alta ansiedad que, pese a tener una alta reserva cognitiva, mostrasen un incremento significativo en los niveles fásicos de cortisol. Así, podríamos estudiar si dichos individuos reactivos a nivel endocrino, pese a tener altas

puntuaciones en reserva, muestran una capacidad de recuperación mayor que los lleve a niveles basales para no permanecer de forma crónica con altos niveles tónicos.

En esta línea, se observa la relación de la reserva cognitiva con la capacidad de resiliencia o de recuperación de los niveles de conductancia eléctrica de la piel tras la ocurrencia de los NS-SCRs. Esto permitiría ayudar a entender si el nivel fisiológico determina al endocrino o, por el contrario, son niveles que actúan en paralelo y su influencia secuencial no es determinante.

En sexto, y último lugar, debo destacar la necesidad de realizar estudios que evalúen la hipótesis de la reserva cognitiva como factor de resiliencia en contextos de estrés en los tres principales niveles de las respuestas de estrés: cerebral, fisiológico y endocrino (incluso, a nivel inmunológico).

En esta tesis, pese a la necesidad de emplear otros paradigmas de inducción de estrés y de un mayor número de participantes, se han estudiado las respuestas de estrés a nivel fisiológico, en concreto a nivel simpático, y a nivel endocrino. A nivel fisiológico podría añadirse el estudio de la tasa cardiaca y de su variabilidad. También podrían explorarse, a largo plazo, la relación de la reserva cognitiva con las respuestas de estrés a nivel inmunológico. Sin embargo, es vital que se puedan realizar estudios en los que se evalué la actividad cerebral *in vivo* durante la realización de paradigmas de inducción y de afrontamiento de estrés. Este nivel supraordenado constituye el centro de mando desde el cual podríamos determinar los mecanismos que hacen a la reserva cognitiva como una variable de protección frente al daño cerebral.

Este órgano es el que determina qué experiencias se concibe como desafiantes y/o estresantes y en qué medida. Además, junto al estudio de los niveles fisiológico y endocrino podríamos caracterizar, de forma más precisa, a aquellos individuos que muestran una alta resiliencia frente al estrés y determinar si esta se relaciona con la realización de actividades cognitivas, físicas y sociales estimulantes realizadas en los contextos cotidianos, escolar, laboral y/o de ocio.

F. Conclusiones:

De forma clara y directa, las principales conclusiones de esta tesis son:

1. Formulación de una hipótesis pionera sobre la reserva cognitiva, entendida como factor de resiliencia en contextos de afrontamiento de estrés o, también conocidos como, actividades cognitivas, físicas y/o sociales estimulantes o desafiantes.
2. Las “...*actividades cognitivas, físicas y/o sociales estimulantes...*” se entienden como contextos desafiantes o de afrontamiento de estrés, ya que someten al individuo a un estado transitorio de alteración alostática debido a las demandas que le solicitan.
3. La hipótesis original permite la búsqueda de diferencias biológicas entre individuos con baja *versus* alta reserva en contextos de mayor relevancia y validez ecológica (contextos de afrontamiento de estrés), esto es, más allá de las pruebas neuropsicológicas de laboratorio.
4. Se obtienen datos empíricos que apoyan un mecanismo, o patrón de respuestas de estrés, asociado a altas puntuaciones de reserva cognitiva. Este se caracteriza por una menor reactividad a nivel endocrino y una mayor eficiencia en la capacidad de recuperación de la actividad simpática a niveles basales tras un evento estresante.
5. Se observa un efecto protector de la reserva cognitiva frente a la actividad física endocrina y simpática, ante paradigmas inductores de estrés psicológico, en individuos con alta ansiedad. Además, la reserva cognitiva permite la capacidad de aprender contingencias de tipo emocional, la cual se ve alterada en los individuos con alta ansiedad.
6. La hipótesis de trabajo y los datos empíricos obtenidos refuerzan la idea de la reserva cognitiva como un objetivo vital de entrenamiento con mayor relevancia, efectividad, capacidad de transferencia y validez ecológica *versus* otras capacidades cognitivas, en programas de intervención para la prevención y/o la promoción de la salud integral en toda la población.

G. Referencias Bibliográficas:

1. Aberg, M.A., Aberg, N.D., Hedbacker, H., Oscarsson, J., Eriksson, P.S. (2000). Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 20: 2896–2903.
2. Abrams, R. M. (2015). Sleep Deprivation. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 42(3), 493–506. doi:10.1016/j.ogc.2015.05.013
3. Ackerman, K. D., Heyman, R., Rabin, B. S., Anderson, B. P., Houck, P. R., Frank, E., & Baum, A. (2002). Stressful Life Events Precede Exacerbations of Multiple Sclerosis. *Psychosomatic Medicine*, 64(6), 916–920. doi:10.1097/00006842-200211000-00009
4. Adam, S., Bonsang, E., Grotz, C. & Perelman, S. (2013). Occupational activity and cognitive reserve: implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer’s disease. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:377–90. doi.org/10.2147/CIA.S39921 PMID: 23671387
5. Adam, E.K., Quinn, M.E, Tavernier, R., McQuillan, M.T., Dahlke, K.A., Gilbert, K.E. (2017). Diurnal Cortisol Slopes and Mental and Physical Health Outcomes:A Systematic Review and Meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 83:25-41. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.05.018
6. Agorastos, A., Heinig, A., Stiedl, O., Hager, T., Sommer, A., Müller, C., ... Demiralay, C. (2018). Vagal effects of endocrine HPA axis challenges on resting autonomic activity assessed by heart rate variability measures in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.12.01
7. Akbaraly, T.N., Portet, F., Fustinoni, S. et al. (2009). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly results from the Three-City Study. *Neurology* 73: 854–861.
8. Allen, A. P., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2014). Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 38: 94–124. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.11.005
9. Allen, A. P., Kennedy, P. J., Dockray, S., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2017). The Trier Social Stress Test: Principles and practice. *Neurobiology of Stress*, 6, 113–126. doi:10.1016/j.ynstr.2016.11.001
10. Amodio, P., Montagnese, S., Spinelli, G., Schiff, S., & Mapelli, D. (2017). Cognitive reserve is a resilience factor for cognitive dysfunction in hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*. 32: 1287–1293. doi:10.1007/s11011-017-0032-2
11. Andersen, S. L. (2019). Stress, sensitive periods, and substance abuse. *Neurobiology of Stress*, 10, 100140. doi:10.1016/j.ynstr.2018.100140
12. Antoni, M. H., & Dhabhar, F. S. (2019). The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer*. doi:10.1002/cncr.31943

13. Arenaza-Urquijo, E.M., & Vemuri, P. (2018). Resistance vs resilience to Alzheimer disease: clarifying terminology for preclinical studies. *Neurology*. 90:695–703
14. Arnsten, A. F. T. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*. 10: 410–422. doi:10.1038/nrn2648
15. Arnsten, A. F. T. (2015). Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. *Nature Neuroscience*. 18:1376–1385. doi:10.1038/nn.4087
16. Babanataj, R., Mazdarani, S., Hesamzadeh, A., Gorji, M. H., & Cherati, J. Y. (2018). Resilience training: Effects on occupational stress and resilience of critical care nurses. *International Journal of Nursing Practice*. 25(1): e12697. doi:10.1111/ijn.12697
17. Babić, R., Babić, M., Rastović, P., Ćurlin, M., Šimić, J., Mandić, K & Pavlović, K. (2020). Resilience in Health and Illness. *Psychiatr Danub*. 32(Suppl 2):226-232.
18. Bahi, A., & Dreyer, J.-L. (2019). Environmental enrichment decreases chronic psychosocial stress-impaired extinction and reinstatement of ethanol conditioned place preference in C57BL/6 male mice. *Psychopharmacology*. doi:10.1007/s00213-019-05408-8
19. Balsalobre-Fernández, C., Tjero-González, C.M., & Campo-Vecino, J. (2014). Relationships between Training Load, Salivary Cortisol Responses and Performance during Season Training in middle and Long Distance Runners. *PLOS ONE*. 9:8. doi: 10.1371/journal.pone.0106066
20. Baltes, M. M., & Kindermann, T. (1985). Die Bedeutung der Plastizität für die klinische Beurteilung des Leistungsverhaltens im Alter (The significance of plasticity for clinical assessment in old age). In D. Bente, H. Coper, & S. Kanowski (Eds.), *Hirnorganische Psychosyndrome im Alter II* (pp. 171-184). Heidelberg: Springer.
21. Baltes, M. M., & Kuhl, K. -p. (1992). Testing for Limits of Cognitive Reserve Capacity: A Promising Strategy for Early Diagnosis of Dementia? *Journal of Gerontology*, 47(3), P165–P167. doi:10.1093/geronj/47.3.p165
22. Barulli D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn Sci*. 17: 502–509. doi.org/ 10.1016/j.tics.2013.08.012.
23. Barulli DJ et al. (2013). The influence of cognitive reserve on strategy selection in normal aging. *J Int Neuropsychol Soc* 19: 1–4.
24. Barry, T. J., Murray, L., Fearon, P., Moutsiana, C., Johnstone, T., & Halligan, S. L. (2017). Amygdala volume and hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to social stress. *Psychoneuroendocrinology*. 85: 96–99. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.07.487
25. Becoña, E. (2006), Resiliencia: Definición, características y utilidad del concepto. *Revista de psicopatología y psicología clínica*, 11 (3), 125-146.

26. Berggren, N., & Derakshan, N. (2013). Attentional control deficits in trait anxiety: Why you see them and why you don't. *Biological Psychology*. 92(3), 440–446. doi:10.1016/j.biopsycho.2012.03.007
27. Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2020.06.002
28. Bilodeau-Houle, A., Bouchard, V., Morand-Beaulieu, S., Herringa, R. J., Milad, M. R., & Marin, M.F. (2020). Anxiety Sensitivity Moderates the Association Between Father-Child Relationship Security and Fear Transmission. *Frontiers in Psychology*. 11. doi:10.3389/fpsyg.2020.579514
29. Bloss, E.B. et al. (2010). Interactive effects of stress and aging on structural plasticity in the prefrontal cortex. *J. Neurosci*. 30: 6726–6731.
30. Boucsein, W. et al. (2012). Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*. 49: 1017–1034.
31. Boyle PA, Wilson RS, Schneider JA et al. (2008). Processing resources reduce the effect of Alzheimer pathology on other cognitive systems. *Neurology* 70: 1534–1542.
32. Boyle PA et al. (2013). Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies. *Ann Neurol* 74: 478–489. <https://doi.org/10.1002/ana.23964>.
33. Bowes, L., & Jaffee, S. (2013). Biology, genes, and resilience: Toward a multidisciplinary approach. *Trauma, Violence, & Abuse*, 14(3), 195-208
34. Brady, J. V., Porter, R. W., Conrad, D. G., & Mason, J. W. (1958). Avoidance Behavior and the Development of Duodenal Ulcers. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1(1), 69–72. doi:10.1901/jeab.1958.1-69
35. Brayne C et al. (2010). Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? ECLIPSE Collaborative Members. *Brain* 133: 2210–2216.
36. Brickman, A.M., Siedlecki, K.L., Muraskin, J. et al. (2009). White matter hyperintensities and cognition: testing the reserve hypothesis. *Neurobiol Aging*. 32: 1588–1598.
37. Brown, G. & Harris, T. *Social Origins of Depression* (Nueva York: Free Press, 1978).
38. Brown, G. & Harris, T., & Hepworth, C. (1995). Loss, humiliation, and entrapment among women developing depression: a patient and non-patient comparison. *Psychological Medicine*, 25, 7.
39. Budnick, C. J., Anderson, E. M., Santuzzi, A. M., Grippo, A. J., & Matuszewich, L. (2018). Social anxiety and employment interviews: does nonverbal feedback differentially predict cortisol and performance? *Anxiety, Stress, & Coping*, 1–15. doi:10.1080/10615806.2018.1530349
40. Buela-Casal, G., Guillén-Riquelme, A. & Seisedos Cubero, N. 9ª ed. TEA Ediciones; Madrid: 2016. *Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo: Adaptación española*. [Google Scholar].

41. Carlson, A.B. (1986). *Communication Systems: An Introduction to Signals and Noise in Electrical Communication*. McGraw-Hill. ISBN 978-0-07-009960-9.
42. Carro, E., Nunez, A., Busiguina, S., Torres-Aleman, I. (2000). Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 20: 2926–2933
43. Cavigelli SA, McClintock MK. Fear of novelty in infant rats predicts adult corticosterone dynamics and an early death. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 16131–16136, 2003.
44. Chambers, S., & Hammonds, F. (2014). Vicariously Learned Helplessness: The Role of Perceived Dominance and Prestige of a Model. *The Journal of General Psychology*, 141(3), 280–295. doi:10.1080/00221309.2014.913545
45. Chandler, N., Jacobson, S., Esposito, P., Connolly, R., & Theoharides, T. C. (2002). Acute stress shortens the time to onset of experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16(6), 757–763. doi:10.1016/s0889-1591(02)00028-4
46. Chapko, D., McCormack, R., Black, C., Staff, R., & Murray, A. (2017). Life-course determinants of cognitive reserve (CR) in cognitive aging and dementia – a systematic literature review. *Aging & Mental Health*, 1–12. doi:10.1080/13607863.2017.1348471
47. Cheetham-Blake, T.J., Turner-Cobb, J.M., Family, H.E., Turner, J.E. (2019). Resilience characteristics and prior life stress determine anticipatory response to acute social stress in children aged 7-11 years. *British Journal of Health Psychology*. 24:282-297. doi:10.1111/bjhp.12353
48. Cheng, S.T. (2016). Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Current Psychiatry Reports*. 18:9. doi:10.1007/s11920-016-0721-2
49. Cizza, G., Ravn, P., Chrousos, G., & Gold, P. (2001). Depression: a major, unrecognized risk factor for osteoporosis? *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 12.
50. Clewett D, Lee TH, Greening S et al. (2015). Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *NeurobiolAging* 30: 1e10.
51. Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112 : 155- 159. doi:10.1037/0033-2909.112.1.155
52. Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
53. Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W. J., Miller, G. E., Frank, E., Rabin, B. S., & Turner, R. B. (2012). Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(16), 5995–5999. doi:10.1073/pnas.1118355109
54. Colangeli, S., Boccia, M., Verde, P., Guariglia, P., Bianchini, F., & Piccardi, L. (2016). Cognitive Reserve in Healthy Aging and Alzheimer’s Disease. *American Journal of Alzheimer’s Disease & Other Dementiasr*, 31(5), 443–449. doi:10.1177/1533317516653826

55. Colcombe, S.J. et al. 2004. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101: 3316– 3321.
56. Connor, K. M., & Davidson, J. R. T. (2003). Development of a new resilience scale: The Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depression and Anxiety*, 18(2), 76–82. doi:10.1002/da.10113
57. Costa, R., Carvalho, M. S. M., Brandão, J. D. P., Moreira, R. P., Cunha, T. S., Casarini, D. E., & Marcondes, F. K. (2021). Modulatory action of environmental enrichment on hormonal and behavioral responses induced by chronic stress in rats: Hypothalamic renin-angiotensin system components. *Behavioural Brain Research*, 397, 112928. doi:10.1016/j.bbr.2020.112928
58. Convit, A., Wolf, O.T., Tarshish, C. & de Leon, M.J. (2003). Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 2019–2022
59. Craik, F.I. (2006). Brain–behavior relations across the lifespan: a commentary. *Neurosci Biobehav Rev* 30: 885–892.
60. Crockett, M. A., Martínez, V., & Jiménez-Molina, Á. (2020). Subthreshold depression in adolescence: Gender differences in prevalence, clinical features, and associated factors. *Journal of Affective Disorders*. doi:10.1016/j.jad.2020.03.111
61. Cutuli, D., Ladrón de Guevara-Miranda, D., Castilla-Ortega, E., Santín, L.J., Sampedro-Piquero, P. (2019). Highlighting the Role of Cognitive and Brain Reserve in the Substance use Disorder Field. *Curr Neuropharmacol*. 17:1056-1070. doi: 10.2174/1570159X17666190617100707.
62. Dandi, E., Kalamari, A., Touloumi, O., Lagoudaki, R., Nousiopoulou, E., Simeonidou, C., ... Tata, D. A. (2018). Beneficial effects of environmental enrichment on behavior, stress reactivity and synaptophysin/BDNF expression in hippocampus following early life stress. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 67, 19–32. doi:10.1016/j.ijdevneu.2018.03.003
63. Darby, R.R., Brickhouse, M., Wolk, D.A., Dickerson, B.C. (2017). Effects of cognitive reserve depend on executive and semantic demands of the task. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 88: 794-802. doi:10.1136/jnnp-2017-315719
64. Datta, D., & Arnsten, A. F. T. (2019). Loss of Prefrontal Cortical Higher Cognition with Uncontrollable Stress: Molecular Mechanisms, Changes with Age, and Relevance to Treatment. *Brain Sciences*. 9:113. doi:10.3390/brainsci9050113
65. Davies, P. F. (2008). Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 6(1), 16–26. doi:10.1038/ncpcardio1397
66. Davis, M. (1992). The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Trends in Pharmacological Sciences*. 13:35–41. doi:10.1016/0165-6147(92)90014-w

67. De Godoy, L. L., Alves, C. A. P. F., Saavedra, J. S. M., Studart-Neto, A., Nitrini, R., da Costa Leite, C., & Bisdas, S. (2020). Understanding brain resilience in superagers: a systematic review. *Neuroradiology*. doi:10.1007/s00234-020-02562-1
68. Dedovic, K., Renwick, R., Mahani, N.K., Engert, V., Lupien, S.J. & Pruessner, J.C. (2005). The Montreal Imaging Stress Task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *J Psychiatry*, 30(5): 319-325.
69. Dekhtyar, S., Marseglia, A., Xu, W., Darin-Mattsson, A., Wang, H., & Fratiglioni, L. (2019). Genetic risk of dementia risk mitigated by cognitive reserve: a cohort study. *Annals of Neurology*. 86:68-78. doi:10.1002/ana.25501
70. Deng, W., Aimone, J.B., Gage, F.H. (2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci* 11: 339–350.
71. Den Heuvel, L.L., Acker, D., Plessis, S., Stalder, T., Suliman, S., Thorne, M.Y. et al. (2019). Hair cortisol as a biomarker of stress and resilience in South African mixed ancestry females. *Psychoneuroendocrinology*, 113, 104543. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.104543
72. Diano, S., Farr, S.A., Benoit, S.C., McNay, E.C., da Silva, I., Horvath, B., Gaskin, F.S., Nonaka, N., Jaeger, L.B., Banks, W.A., Morley, J.E., Pinto, S., Sherwin, R.S., Xu, L., Yamada, K.A., Sleeman, M.W., Tschop, M.H. & Horvath, T.L. (2006). Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nature Neurosci* 9: 381–388.
73. Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute Stressors and Cortisol Responses: A Theoretical Integration and Synthesis of Laboratory Research. *Psychological Bulletin*, 130(3), 355–391. doi:10.1037/0033-2909.130.3.355
74. Domingues, R. B., Fonseca, K. B., Ziviane, L. F., Domingues, S. A., & Vassalo, D. (2010). Altered Cardiovascular Reactivity to Mental Stress But Not to Cold Pressure Test in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 50(1), 133–137. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01567.x
75. Donahue, C.P., Kosik, K.S. & Shors, T.J. (2006). Growth hormone is produced within the hippocampus where it responds to age, sex, stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 6031–6036.
76. Dvir, M., Horovitz, O., Aderka, I. M., & Shechner, T. (2019). Fear conditioning and extinction in anxious and non-anxious youth: A meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 103431. doi:10.1016/j.brat.2019.103431
77. Elnazer, H. Y., & Baldwin, D. S. (2014). Investigation of Cortisol Levels in Patients with Anxiety Disorders: A Structured Review. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 191–216. doi:10.1007/7854_2014_299
78. Enkel, T., Spanagel, R., Vollmayr, B., & Schneider, M. (2010). Stress triggers anhedonia in rats bred for learned helplessness. *Behavioural Brain Research*, 209(1), 183–186. doi:10.1016/j.bbr.2010.01.042

79. Espín, L., Marquina, M., Hidalgo, V., Salvador, A., & Gómez-Amor, J. (2016). No effects of psychosocial stress on memory retrieval in non-treated young students with Generalized Social Phobia. *Psychoneuroendocrinology*, 73, 51–62. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.07.211
80. Eysenck, M.W., Derakshan, N., Santos, R. & Calvo, M.G. (2007). Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion*. 7, 336–353.
81. Farooqi, N. A. I., Scotti, M., Lew, J. M., Botteron, K. N., Karama, S., McCracken, J. T., & Nguyen, T.V. (2018). Role of DHEA and cortisol in prefrontal-amygdalar development and working memory. *Psychoneuroendocrinology*. 98:816–94. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.08.010
82. Farinpour, R., Miller, E.N., Satz, P. et al. (2003). Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: findings from the multicenter AIDS cohort study (MACS). *J Clin Exp Neuropsychol*. 25: 654–670. doi: 10.1076/jcen.25.5.654.14577.
83. Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.G. (2009). Statistical analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41, 1149-1160.
84. Feart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, et al. (2009). Adherence to a mediterranean diet, cognitive decline and risk of dementia. *JAMA* 302: 638-48.
85. Feldman, M., Walker, P., Green, J. L., & Weingarden, K. (1986). Life events stress and psychosocial factors in men with peptic ulcer disease. *Gastroenterology*, 91(6), 1370–1379. doi:10.1016/0016-5085(86)90189-7
86. Felitti, V.J., Anda, R.F., Nordenberg, D., Williamson, D.F., Spitz, A.M., Edwards, V., Koss, M.P. & Marks, J.S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The adverse childhood experiences (ACE) study. *Am J Prev Med* 14: 245–258, 1998.
87. Fiksdal, A., Hanlin, L., Kuras, Y., Gianferante, D., Chen, X & Rohleder, N. (2018). Associations Between Symptoms of Depression and Anxiety and Cortisol Responses to and Recovery from Acute Stress. *Psychoneuroendocrinology*. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.11.035
88. Fowles, D.C., Christie, M.J., Edelberg, R., Grings, W.W., Lykken, D.T., & Venables, P.H. (1981). Committee report. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology* 18, 232–239. doi: 10.1111/j.1469-8986.1981.tb03024.x.
89. Francis, D., Diorio, J., Liu, D. & Meaney, M.J. (1999). Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 286: 1155–1158.
90. Fratiglioni, L., & Qiu, C. (2011). Prevention of cognitive decline in ageing: dementia as the target, delayed onset as the goal. *The Lancet Neurology*, 10(9), 778–779. doi:10.1016/s1474-4422(11)70145-4
91. Frimodt-Møller, K. E., Møllegaard Jepsen, J. R., Feldt-Rasmussen, U., & Krogh, J. (2019). Hippocampal Volume, Cognitive Functions, Depression, Anxiety, and Quality of Life in Patients With

- Cushing Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(10), 4563–4577. doi:10.1210/jc.2019-00749
92. Gaine, M. E., Chatterjee, S., & Abel, T. (2018). Sleep Deprivation and the Epigenome. *Frontiers in Neural Circuits*, 12. doi:10.3389/fncir.2018.00014
93. Gambarana, C., Masi, F., Tagliamonte, A., Scheggi, S., Ghiglieri, O., & Graziella De Montis, M. (2008). A Chronic Stress that Impairs Reactivity in Rats Also Decreases Dopaminergic Transmission in the Nucleus Accumbens: A Microdialysis Study. *Journal of Neurochemistry*, 72(5), 2039–2046. doi:10.1046/j.1471-4159.1999.0722039.x
94. Gangwisch, J.E., Malaspina, D., Boden-Albala, B., Heymsfield, S.B. (2005). Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep* 28: 1289–1296.
95. García-León, M. Á., Caparrós-González, R. A., Romero-González, B., González-Perez, R., & Peralta-Ramírez, I. (2019a). Resilience as a protective factor in pregnancy and puerperium: Its relationship with the psychological state, and with Hair Cortisol Concentrations. *Midwifery*, 75, 138–145. doi:10.1016/j.midw.2019.05.006
96. García-León, M. Á., Pérez-Mármol, J. M., Gonzalez-Perez, R., del Carmen García-Ríos, M., & Peralta-Ramírez, M. I. (2019b). Relationship between resilience and stress: Perceived stress, stressful life events, HPA axis response during a stressful task and hair cortisol. *Physiology & Behavior*. 202, 87-93. doi:10.1016/j.physbeh.2019.02.001
97. García-Moreno, J.A., Cañadas-Pérez, F., García-García, J. & Roldán-Tapia, M.D. (2021). Cognitive Reserve and Anxiety Interactions Play a Fundamental Role in the Response to the Stress. *Front. Psychol.* <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.673596>
98. García-Moreno, J.A., Cañadas-Pérez, F., García-García, J. & Roldán-Tapia, M.D. (2022). Cognitive reserve as a protective variable against psychological stress in high anxiety individuals. *Psychophysiology* (Artículo original de investigación pendiente de publicar).
99. Garibotto V, Borroni B, Kalbe E et al. (2008). Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD FDG-PET evidence. *Neurology* 71: 1342–1349.
100. Gater, R., Tansella, M., Korten, A., Tiemens, B., Mavreas, V. & Olatawura, M. (1998). Sex differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorders in general health care settings: report from the World Health Organization Collaborative Study on psychological problems in general health care. *Archives of General Psychiatry*, 55, 405.
101. Gazendam, F. J., Kamphuis, J. H. & Kindt, M. (2013). Deficient safety learning characterizes high trait anxious individuals. *Biol. Psychol.* 92, 342–52.
102. Gerlach, J., McEwen, B.S. (1972). Rat brain binds adrenal steroid hormone: radioautography of hippocampus with corticosterone. *Science* 175: 1133–1136.

103. González-Pardo, H., Arias, J.L., Vallejo, G & Conejo, N.M. (2019). Environmental enrichment effects after early stress on behavior and functional brain networks in adult rats. *PLoS One*. 12;14(12): e0226377. doi: 10.1371/journal.pone.0226377
104. Ginty, A. T., Kraynak, T. E., Fisher, J. P., & Gianaros, P. J. (2017). Cardiovascular and autonomic reactivity to psychological stress: Neurophysiological substrates and links to cardiovascular disease. *Autonomic Neuroscience*, 207, 2–9. doi:10.1016/j.autneu.2017.03.003
105. Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5(3), 243–251. doi:10.1038/nri1571
106. Golbidi, S., Frisbee, J. C., & Laher, I. (2015). Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 308(12), H1476–H1498. doi:10.1152/ajpheart.00859.2014
107. Gold, P. & Chrousos, G. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high versus low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*, 7, 254-275.
108. Griffiths, B.B. & Hunter, R.G. (2014). Neuroepigenetics of stress. *Neuroscience* 275: 420–435.
109. Grillon, C. (2002). Associative Learning Deficits Increase Symptoms of Anxiety in Humans. *Biol. Psychiatry*. 51, 851–858
110. Grippoa, A., & Johnson, A. (2002). Biological mechanism in the relationship between depression and heart disease. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, 26, 941.
111. Gunnar, M. R., Talge, N. M., & Herrera, A. (2009). Stressor paradigms in developmental studies: What does and does not work to produce mean increases in salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*. 34: 953–967. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.010
112. Guzman-Marin, R., Suntsova, N., Stewart, D.R., Gong, H., Szymusiak, R., McGinty, D. (2003). Sleep deprivation reduces proliferation of cells in the dentate gyrus of the hippocampus in rats. *J Physiol* 549.2: 563–571.
113. Haaker, J., Golkar, A., Selbing, I., & Olsson, A. (2017). Assessment of social transmission of threats in humans using observational fear conditioning. *Nature Protocols*. 12:1378–1386. doi:10.1038/nprot.2017.027
114. Habeck, C., Razlighi, Q., Gazes, Y., Barulli, D., Steffener, J., & Stern, Y. (2016). Cognitive Reserve and Brain Maintenance: Orthogonal Concepts in Theory and Practice. *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/bhw208
115. Hairston, I.S., Little, M.T.M., Scanlon, M.D., Barakat, M.T., Palmer, T.D., Sapolsky, R.M., Heller, H.C. (2005). Sleep restriction suppresses neurogenesis induced by hippocampus-dependent learning. *J Neurophysiol* 94: 4224–4233.

- 116.Haleem, D. J. (2020). Glucocorticoids in the Physiological and Transcriptional Regulation of 5-HT1A Receptor and the Pathogenesis of Depression. *The Neuroscientist*, 107385842097571. doi:10.1177/1073858420975711
- 117.Harbus, M. (2003). Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysregulation in patients with rheumatoid arthritis after the dexamethasone/corticotrophin releasing factor test. *Journal of Endocrinology*, 178(1), 55–60. doi:10.1677/joe.0.1780055
- 118.Harvey, J., Shanley, L.J., O'Malley, D. & Irving, A.J. (2005). Leptin: a potential cognitive enhancer? *Biochem Soc Trans* 33: 1029–1032
- 119.Harrison, S. L., Sajjad, A., Bramer, W. M., Ikram, M. A., Tiemeier, H., & Stephan, B. C. M. (2015). Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 37:253–264. doi:10.1080/13803395.2014.1002759
- 120.Heim, C., Nemeroff, C.B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiat* 49: 1023–1039.
- 121.Helsen, K., Goubert, L., Peters, M. L., & Vlaeyen, J. W. S. (2011). Observational Learning and Pain-Related Fear: An Experimental Study With Colored Cold Pressor Tasks. *The Journal of Pain*. 12(12), 1230–1239. doi:10.1016/j.jpain.2011.07.002
- 122.Helzner, E.P., Scarmeas, N., Cosentino, S., Portet, F. & Stern, Y. (2007). Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 64: 1749-54.
- 123.Henry, J. (1993). Biological Basis of the Stress Response. *Physiology*, 8(2), 69–73. doi:10.1152/physiologyonline.
- 124.Herbert, T. B., & Cohen, S. (1993). Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, 55(4), 364–379. doi:10.1097/00006842-199307000-00004
- 125.Herhaus, B., & Petrowski, K. (2018). Cortisol stress reactivity to the trier social stress test in obese adults. *Obes Facts*. 11: 491-500. doi: 10.1159/000493533
- 126.Hermann, J.P. & Cullinan, W.E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 20: 78–84
- 127.Herzig, S., Hedrick, S., Morante, I., Koo, S.-H., Galimi, F., & Montminy, M. (2003). CREB controls hepatic lipid metabolism through nuclear hormone receptor PPAR- γ . *Nature*, 426(6963), 190–193. doi:10.1038/nature02110
- 128.Hindle, J. V., Martyr, A., & Clare, L. (2014). Cognitive reserve in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(1), 1–7. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.08
- 129.Hölzel, B.K. et al. (2010). Stress reduction correlates with structural changes in the amygdala. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci*. 5: 11–17.

130. Hostinar, C. E., McQuillan, M. T., Mirous, H. J., Grant, K. E., & Adam, E. K. (2014). Cortisol responses to a group public speaking task for adolescents: Variations by age, gender, and race. *Psychoneuroendocrinology*, 50:155–166. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.08.015
131. Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2243–2257. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.04.0
132. House, J., Landis, K., & Umberson, D. (1988). Social relationships and health. *Science*, 241(4865), 540–545. doi:10.1126/science.3399889
133. Hughes T, Ganguli M. (2010). Factores de riesgo de demencia en la vejez modificables en las etapas medias de la vida. *Rev Neurol*. 51: 259-62.
134. Hyde, J. S., & Mezulis, A. H. (2020). Gender Differences in Depression. *Harvard Review of Psychiatry*, 28(1), 4–13. doi:10.1097/hrp.000000000000230
135. Ifantopoulou, P., Artemiadis, A. K., Bakirtzis, C., Zekiou, K., Papadopoulos, T.S., Diakogiannis, I., & Orologas, A. (2019). Cognitive and Brain Reserve in Multiple Sclerosis. A Cross-Sectional Study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 35:128-134. doi:10.1016/j.msard.2019.07.027
136. Ihle, A., Rimmel, U., Oris, M., Maurer, J., Kliegel, M. (2019). The Longitudinal Relationship of Perceived Stress Predicting Subsequent Decline in Executive Functioning in Old Age Is Attenuated in Individuals with Greater Cognitive Reserve. *Gerontology*. 66: 65-73. doi:10.1159/000501293
137. Irwin, M. (2001). Depression and immunity, en Ader, R., Felten, D, Cohen, N. eds., *Psychoneuroimmunology*, 3^a ed. (San Diego, Academic Press), vol. 2, 383.
138. Jacobson, L. & Sapolsky, R. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 12: 118–134
139. Jefferon, A. L., Gibbons, L. E., Rentz, D. M., Carcalho, J. O., Manly, J., Bennett, D. A., & Jones, R. N. (2011). A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*. 59:1403–1411. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03499.x
140. Joachim, R. A., Quarcio, D., Arck, P. C., Herz, U., Renz, H., & Klapp, B. F. (2003). Stress Enhances Airway Reactivity and Airway Inflammation in an Animal Model of Allergic Bronchial Asthma. *Psychosomatic Medicine*, 65(5), 811–815. doi:10.1097/01.psy.0000088582.504
141. Jones, R.N., Manly, J., Glymour, M.M., Rentz, D.M., Jefferson, A.L. & Stern, Y. (2011). Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *J Int Neuropsychol Soc*. 17(4):593–601. <https://doi.org/10.1017/S1355617710001748> PMID: 21411036
142. Kaplan, J.R., Manuck, S.B., Adams, M.R. et al. (1987). The effects of beta-adrenergic blocking agents on atherosclerosis and its complications. *Eur Heart J* 8:928-44

143. Kaplan, J.R., Shively, C.A., Fontenot, M.B. et al. (1994). Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosom Med* 56:479-84
144. Kastin, A.J. & Akerstrom, V. (2001). Glucose and insulin increase the transport of leptin through the blood-brain barrier in normal mice but not in streptozotocin-diabetic mice. *Neuroendocrinology*, 73: 237- 242
145. Kartschmit, N., Mikolajczyk, R., Schubert, T., & Lacruz, M. E. (2019). Measuring Cognitive Reserve (CR) – A systematic review of measurement properties of CR questionnaires for the adult population. *PLOS ONE*, 14(8), e0219851. doi:10.1371/journal.pone.0219851
146. Katz, D. A., & Peckins, M. K. (2017). Cortisol and salivary alpha-amylase trajectories following a group social-evaluative stressor with adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, 86, 8–16. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.08.02
147. Katzman, R., Terry, R., Deteresa, R. et al. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*; 23: 138-44.
148. Kaufman, J. & Charney, D.S. (1999). Neurobiological correlates of child abuse. *Biol Psychiat* 45: 1235–1236.
149. Kaufman, J., Plotsky, P.M. & Nemeroff, C.B. (2000) Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiat* 48: 778–790.
150. Kelley, A. E., & Berridge, K. C. (2002). The Neuroscience of Natural Rewards: Relevance to Addictive Drugs. *The Journal of Neuroscience*, 22(9), 3306–3311. doi:10.1523/jneurosci.22-09-03306.2002
151. Kelly, M. M., & Forsyth, J. P. (2007). Observational fear conditioning in the acquisition and extinction of attentional bias for threat: An experimental evaluation. *Emotion*. 7(2), 324–335. doi:10.1037/1528-3542.7.2.324
152. Kempermann, G., & Kronenberg, G. (2003). Depressed new neurons-adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biological Psychiatry*. 54, 499.
153. Keskin, G. (2019). Approach to stress endocrine response: somatization in the context of gastroenterological symptoms: a systematic review. *African Health Sciences*, 19(3), 2537–2545. doi:10.4314/ahs.v19i3.29
154. Kiecolt-Glaser, J. K., Garner, W., Speicher, C., Penn, G. M., Holliday, J., & Glaser, R. (1984). Psychosocial Modifiers of Immunocompetence in Medical Students. *Psychosomatic Medicine*, 46(1), 7–14. doi:10.1097/00006842-198401000-00003
155. Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. *Progress in Brain Research*, 105–129. doi:10.1016/b978-0-444-53702-7.00007-5

156. Kim, A.Y., Jang, E.H., Choi, K.W., Jeon, H.J., Byun, S., Sim, J.Y. et al. (2019). Skin conductance responses in Major Depressive Disorder (MDD) under mental arithmetic stress. *PLoS ONE*. 14: e0213140. doi:10.1271/journal.pone.0213140
157. Kirschbaum, C., Pirke, K.M., & Hellhammer, D. H. (1993). The “Trier Social Stress Test” – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*. 28: 76–81. doi:10.1159/000119004
158. Kliegl, R., & Baltes, P. B. (1987). Theory-guided analysis of mechanisms of development and aging through testing-the-limits and research on expertise. In C. Schooler & K. W. Schaie (Eds.), *Social structure and individual aging processes*. Norwood, NJ: Ablex
159. Klumbies, E., Braeuer, D., Hoyer, J., & Kirschbaum, C. (2014). The Reaction to Social Stress in Social Phobia: Discordance between Physiological and Subjective Parameters. *PLoS ONE*, 9(8), e105670. doi:10.1371/journal.pone.0105670
160. Knight, D. C., Lewis, E. P., & Wood, K. H. (2011). Conditioned diminution of the unconditioned skin conductance response. *Behavioral Neuroscience*, 125(4), 626–631. doi:10.1037/a0024324
161. Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 201(2), 239–243. doi:10.1016/j.bbr.2009.03.004
162. Koob, G. F., & Schulkin, J. (2018). Addiction and Stress: An Allostatic View. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.09.0
163. Kruk, J., Aboul-Enein, B. H., Bernstein, J., & Gronostaj, M. (2019). Psychological Stress and Cellular Aging in Cancer: A Meta-Analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–23. doi:10.1155/2019/1270397
164. Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., & Wüst, S. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*. 34: 2–18. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.10.004
165. Kuznetsova, M., Wilson, C., Hannan, A. J., & Renoir, T. (2020). How the enriched get richer? Experience-dependent modulation of microRNAs and the therapeutic effects of environmental enrichment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 172940. doi:10.1016/j.pbb.2020.172940
166. LaBar, K.S., Gatenby, J.C., Gore, J.C., LeDoux, J.E., & Phelps, E.A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron*. 20: 937–45. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80475-4.
167. Labuschagne, I., Grace, C., Rendell, P., Terrett, G., & Heinrichs, M. (2019). An Introductory Guide to Conducting the Trier Social Stress Test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 107:686-695. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.09.032

168. Lai, T., Payne, M.E., Byrum, C.E., Steffens, D.C., & Krishnan, K.R. (2000). Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biological Psychiatry*. 48, 971.
169. Landfield, P.W., Baskin, R.K., Pitler, T.A. (1981). Brain aging correlates: Retardation by hormonal-pharmacological treatments. *Science* 214: 581–584
170. Laudenslager, M., Capitano, J. & Reite, M. (1985) Possible effects of early separation experiences on subsequent immune function in adult macaque monkeys. (1985). *American Journal of Psychiatry*, 142(7), 862–864. doi:10.1176/ajp.142.7.862
171. Lavrencic, L. M., Churches, O. F., & Keage, H. A. D. (2017). Cognitive reserve is not associated with improved performance in all cognitive domains. *Applied Neuropsychology: Adult*, 25(5), 473–485. doi:10.1080/23279095.2017.1329146
172. Lazarov, O., Robinson, J., Tang, Y.P. et al. (2005). Environmental enrichment reduces Ab levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 120: 701–713.
173. Lehrer, H. M., Steinhardt, M. A., Dubois, S. K., & Laudenslager, M. L. (2019). Perceived Stress, Psychological Resilience, Hair Cortisol Concentration, and Metabolic Syndrome Severity: A Moderated Mediation Model. *Psychoneuroendocrinology*, 104510. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.10451
174. León-Estrada, I., Garcia-Garcia, J., & Roldan-Tapia, L. (2017). [Cognitive Reserve Scale: testing the theoretical model and norms]. *Rev Neurol*. 64:7-16. PMID: 28000907
175. León, I., Garcia, J., Roldan-Tapia, L. (2011). [Development of the scale of cognitive reserve in Spanish population: a pilot study]. *Rev Neurol*. 52(11):653–60. PMID: 21563116
176. León, I., García-García, J., Roldán-Tapia, L. (2014). Estimating cognitive reserve in healthy adults using the Cognitive Reserve Scale. *PLoS One*. 22:9. doi: 10.1371/journal.pone.0102632. eCollection 2014.
177. Leproult, R., Copinschi, G., Buxton, O., & Van Cauter, E. (1997). Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 20: 865–870
178. Levine S, Haltmeyer G, Kara G, Denenberg V. Physiological and behavioral effects of infantile stimulation. *Physiol Behav* 2: 55–59, 1967.
179. Lissek, S. et al. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. *Behav. Res. Ther.* 43, 1391–424
180. Lissek, S. et al. (2014). Generalized anxiety disorder is associated with overgeneralization of classically conditioned fear. *Biol. Psychiatry*. 75, 909–15
181. Liston, C. & Gan, W.B. (2011). Glucocorticoids are critical regulators of dendritic spine development and plasticity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108: 16074–16079.

182. Liston, C. et al. (2013). Circadian glucocorticoid oscillations promote learning-dependent synapse formation and maintenance. *Nat. Neurosci.* 16: 698–705
183. Lin, Y., Jiang, M., Chen, W., Zhao, T., & Wei, Y. (2019). Cancer and ER stress: Mutual crosstalk between autophagy, oxidative stress and inflammatory response. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 118, 109249. doi:10.1016/j.biopha.2019.109249
184. Liu, Q., & Zhang, W. (2020). Sex Differences in Stress Reactivity to the Trier Social Stress Test in Virtual Reality. *Psychol Res Behav Manag.* 13:859-869. doi: 10.2147/PRBM.S268039
185. Liyanarachchi, K., Ross, R., & Debono, M. (2017). Human studies on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 31(5), 459–473. doi:10.1016/j.beem.2017.10.011
186. Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., ... Merz, C. J. (2017). Don't fear "fear conditioning": Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 77, 247–285. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.02.026
187. Lowy, M.T., Gault, L. & Yamamoto, B.K. (1993). Adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular glutamate concentrations in the hippocampus. *J Neurochem* 61: 1957–1960.
188. 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., Meaney, M.J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neurosci* 1: 69–73
189. Lykken, D.T. & Venables, P.H. (1971). Direct measurement of skin conductance: a proposal for standardization. *Psychophysiology.* 8: 656–672.
190. Lynch, J.W., Kaplan, G.A. & Shema, S.J. (1997). Cumulative impact of sustained economic hardship on physical, cognitive, psychological, social functioning. *N Engl J Med* 337: 1889–1895.
191. Maciejewski, P., Prigerson, H., & Mazure, C. (2000). Self-efficacy as a mediator between stressful life events and depressive symptom: differences based on history of prior depression. *British Journal of Psychiatry*, 176, 373
192. Maples-Keller, J. L., Yasinski, C., Manjin, N., & Rothbaum, B. O. (2017). Virtual Reality-Enhanced Extinction of Phobias and Post-Traumatic Stress. *Neurotherapeutics*, 14(3), 554–563. doi:10.1007/s13311-017-0534-y
193. Marsland, A. L., Walsh, C., Lockwood, K., & John-Henderson, N. A. (2017). The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 64, 208–219. doi:10.1016/j.bbi.2017.01.011
194. Martins-Klein, B., Bamonti, P. A., Owsiany, M., Naik, A., & Moye, J. (2019). Age differences in cancer-related stress, spontaneous emotion regulation, and emotional distress. *Aging & Mental Health*, 1–10. doi:10.1080/13607863.2019.1693972

195. Masand, P. (2001). Impact of stressful life events, depression, social support, coping, and cortisol on progression to AIDS. *Current Psychiatry Reports*, 3(3), 218–218. doi:10.1007/s11920-001-0056-4
196. Mayer, E. A. (2000). The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*, 47(6), 861–869. doi:10.1136/gut.47.6.861
197. McEwen, B. S. (1998). Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and Allostatic Load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840(1), 33–44. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
198. McEwen, B. S. (2007). Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
199. McEwen, B. S. (2016). In pursuit of resilience: stress, epigenetics, and brain plasticity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1373(1), 56–64. doi:10.1111/nyas.13020
200. McEwen, B. S. (2006). Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Progress in Brain Research*, 25–34. doi:10.1016/s0079-6123(08)62128-7
201. McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., & Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*. 18: 1353–1363. doi:10.1038/nn.4086
202. McEwen, B.S. & Chattarji, S. (2004). Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *Eur Neuropsychopharmacol* 14: S497–S502.
203. McEwen, B.S., Gray, J., & Nasca, C. (2015). Recognizing resilience: learning from the effects of stress on the brain. *Neurobiol Stress*. 1: 1–11. doi: 10.1016/j.ynstr.2014.09.001.
204. McEwen, B.S. & J.C. Wingfield. 2003. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm. Behav.* 43: 2–15.
205. McEwen, B.S., Weiss, J., Schwartz, L. (1968). Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature* 220: 911–912.
206. Meaney, M.J., Tannenbaum, B., Francis, D., Bhatnagar, S., Shanks, N., Viau, V., O'Donnell, D., Plotsky, P.M. (1994). Early environmental programming hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Semin Neurosci* 6: 247–259.
207. Meese, M.M., O'Hagan, E.C. & Chang, T.P. (2021). Healthcare Provider Stress and Virtual Reality Simulation: A Scoping Review. *Simul Healthc*, 1; 16(4): 269-274
208. Meng, X. & D'Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One* 7: e38268.
209. Micheli, L., Ceccarelli, M., D'Andrea, G., & Tirone, F. (2018). Depression and adult neurogenesis: positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Research Bulletin*. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.

210. Miller, R., & Kirschbaum, C. (2018). Cultures under stress: A cross-national meta-analysis of cortisol responses to the Trier Social Stress Test and their association with anxiety-related value orientations and internalizing mental disorders. *Psychoneuroendocrinology*. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.12.236
211. Mitchell, P., Parker, G., Gladstone, G., Wilhelm, K. & Austin, V. (2003). Severity of stressful life events in first and subsequent episodes of depression: the relevance of depression subtype. *Journal of Affective Disorders*, 73, 245.
212. Mizock, B. A. (1995). Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *The American Journal of Medicine*, 98(1), 75–84. doi:10.1016/s0002-9343(99)80083-7
213. Mogg, K., & Bradley, B.P. (2016). Anxiety and Attention to Threat: Cognitive Mechanisms and Treatment with Attention Bias Modification. *Behaviour Research and Therapy*. 87:76-108. doi:10.1016/j.brat.2016.08.001
214. Mogg, K., & Bradley, B.P. (2018). Anxiety and Threat-Related Attention: Cognitive-Motivational Framework and Treatment. *Trends in Cognitive Sciences*. 22: 225-240. doi:10.1016/j.tics.2018.01.001
215. Mogg, K., Waters, A.M., & Bradley, B.P. (2017). Attention Bias Modification (ABM): Review of Effects of Multisession ABM Training on Anxiety and Threat-Related Attention in High-Anxious Individuals. *Clinical Psychological Science*, 5:698-717. doi:10.1177/2167702617696359
216. Moghaddam, B., Bolinao, M.L., Stein-Behrens, B. & Sapolsky, R. (1994). Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res* 655: 251–254.
217. Moran, T. P. (2016). Anxiety and working memory capacity: A meta-analysis and narrative review. *Psychological Bulletin*, 142(8), 831–864. doi:10.1037/bul0000051
218. Morcom AM, Johnson W (2015). Neural reorganization and compensation in aging. *J Cogn Neurosci*.
219. Moreno, A., Wall, K. J., Thangavelu, K., Craven, L., Ward, E., & Dissanayaka, N. N. (2019). A systematic review of the use of virtual reality and its effects on cognition in individuals with neurocognitive disorders. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 5, 834–850. doi:10.1016/j.trci.2019.09.016
220. Morgan, C., Darragh, J., Gordon, A. M., Harbourne, R., Spittle, A., Johnson, R., & Fetters, L. (2016). Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 58(9), 900–909. doi:10.1111/dmcn.13105
221. Morgan, C., Novak, I., & Badawi, N. (2013). Enriched Environments and Motor Outcomes in Cerebral Palsy: Systematic Review and Meta-analysis. *PEDIATRICS*, 132(3), e735–e746. doi:10.1542/peds.2012-3985
222. Mortimer, J. A. (1997). Brain reserve and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Geriatrics* 52 (Suppl. 2), S50–S53.

223. Mortimer JA et al. (2003). Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *J Clin Exp Neuropsychol* 25: 671–679.
224. Murphy, M., Sobol, A., Neff, R., Oliver, D., & Leighton, A. (1984). Stability of prevalence. *Archives of General Psychiatry*. 41, 990.
225. Nelson, J. M., & Harwood, H. (2010). Learning Disabilities and Anxiety: A Meta-Analysis. *Journal of Learning Disabilities*, 44(1), 3–17. doi:10.1177/0022219409359939
226. Ng, Q. X., Soh, A. Y. S., Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D. Y., & Yeo, W.-S. (2018). Systematic Review with Meta-analysis: The Association between Post-traumatic Stress Disorder (PTSD) and Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. doi:10.1111/jgh.14446
227. Nithianantharajah J, & Hannan AJ (2009). The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog Neurobiol* 89: 369–382.
228. Nithianantharajah J, & Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(9):697–709
229. Normann, M. C., McNeal, N., Dagner, A., Ihm, E., Woodbury, M., & Grippo, A. J. (2018). The Influence of Environmental Enrichment on Cardiovascular and Behavioral Responses to Social Stress. *Psychosomatic Medicine*, 1. doi:10.1097/psy.0000000000000558
230. Novak, I., Morgan, C., Fahey, M., Finch-Edmondson, M., Galea, C., Hines, A., ... Badawi, N. (2020). State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 20(2). doi:10.1007/s11910-020-1022-z
231. Nucci, M., Mapelli, D. & Mondini, S. (2012) Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res*. 24(3):218–26. <https://doi.org/10.3275/7800>
232. Nuttall, A.H. (1981). "Some Windows with Very Good Sidelobe Behavior". *IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing*. 29: 84–91. doi:10.1109/TASSP.1981.1163506
233. Nyberg, F. (2000). Growth hormone in the brain: characteristics of specific brain targets for the hormone and their functional significance. *Front Neuroendocrinol* 21: 330–348.
234. Olsson, A., Nearing, K.I. & Phelps, E.A. (2007). Learning fears by observing others: the neural systems of social fear transmission. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci*. 2, 3–11. doi: 10.1093/scan/nsm005.
235. Olsson, A. & Phelps, E.A. (2007). Social learning of fear. *Nat. Neurosci*. 10, 1095–1102. doi: 10.1038/nn1968.
236. Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2015). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 23(1), 40–60. doi:10.1080/13825585.2015.1041450

237. Orem, T.R., Wheelock, M.D., Goodman, A.M., Harnett, N.G., Wood, K.H., Gossett, E.W., et al. (2019). Amygdala and prefrontal cortex activity varies with individual differences in the emotional response to psychosocial stress. *Behav Neurosci.* 133, 203-211. doi: 10.1037/bne0000305.
238. Paillard, T., Rolland, Y. & de Souto-Barreto, P. (2015). Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review. *J Clin Neurol* 11: 212–219.
239. Paillard-Borg, S., Fratiglioni, L., Winblad, B. et al. (2009). Leisure activities in late life in relation to dementia risk: principal component analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 28: 136–144.
240. Paneni, F., Diaz Cañestro, C., Libby, P., Lüscher, T. F., & Camici, G. G. (2017). The Aging Cardiovascular System. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(15), 1952–1967. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.064
241. Pariante, C. M. (2009). Risk Factors for Development of Depression and Psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1179(1), 144–152. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04978.x
242. Pariante, C. & Miller, A. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*, 49, 391.
243. Park, C., Rosenblat, J., Brietzke, E., Pan, Z., Lee, Y., Cao, B., ... McIntyre, R. S. (2019). Stress, Epigenetics and Depression: A Systematic Review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.04.0
244. Pattwell, S. S., & Bath, K. G. (2017). Emotional learning, stress, and development: An ever-changing landscape shaped by early-life experience. *Neurobiology of Learning and Memory*, 143, 36–48. doi:10.1016/j.nlm.2017.04.014
245. Penninx, B., Beckman, A., Honing, A., Deeg, D., Schoevers, R., Van Eijk, J., & Van Tilburg, W. (2001). Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Archives of General Psychiatry*, 58, 229.
246. Peña-Gonzalez, P., Mondragón-Maya, A., Silva-Pereyra, J., Roa-Rojas, P. & Barbieri, M. (2020). Cognitive Reserve and Executive Functions in Adults with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 6:1–7. doi:10.1155/2020/7941543
247. Pereira, G. C., Roversi, K., Trevisan, G., Burger, M. E., & Bochi, G. V. (2020). Glucocorticoid and brain-derived neurotrophic factor relationship. *Behavioural Pharmacology*, 31(4), 407–412. doi:10.1097/fbp.0000000000000547
248. Pettigrew, C., & Soldan, A. (2019). Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(1). doi:10.1007/s11910-019-0917-z
249. Phelps, E.A., & LeDoux, J.E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*. 48: 175–87. doi: 10.1016/j.neuron.2005.09.025.

250. Piazza, P. V., & Le Moal, M. (1997). Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications. *Brain Research Reviews*, 25(3), 359–372. doi:10.1016/s0165-0173(97)00025-8
251. Piazza, P. V., & Le Moal, M. (1998). The role of stress in drug self-administration. *Trends in Pharmacological Sciences*, 19(2), 67–74. doi:10.1016/s0165-6147(97)01115-2
252. Pietrelli, A., Matković, L., Vacotto, M., Lopez-Costa, J. J., Basso, N., & Brusco, A. (2018). Aerobic exercise upregulates the BDNF-Serotonin systems and improves the cognitive function in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. doi:10.1016/j.nlm.2018.05.007
253. Pulpulos, M. M., Baeken, C., & De Raedt, R. (2020). Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Hormones and Behavior*, 117, 104587. doi:10.1016/j.yhbeh.2019.104587
254. Pulpulos, M. M., Vanderhasselt, M.-A., & De Raedt, R. (2018). Association between changes in heart rate variability during the anticipation of a stressful situation and the stress-induced cortisol response. *Psychoneuroendocrinology*, 94, 63–71. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.05.00
255. Qiu, C., & Fratiglioni, L. (2011). Epidemiology of the dementias. In: P McNamara (Ed.), *Dementia history and incidence*, vol. 1. ABC-CLIO Press, Inc., Santa Barbara, CA.
256. Qiu, C., Blackman, L., Winblad, B. et al. (2001). The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch Neurol* 58: 2034–2039.
257. Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When Not Enough Is Too Much: The Role of Insufficient Glucocorticoid Signaling in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 160(9), 1554–1565. doi:10.1176/appi.ajp.160.9.1554
258. Rami, L., Valls-Pedret, C., Bartres-Faz, D., Caprile, C., Sole-Padullés, C., Castellvi, M., et al. (2011). [Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*. 52(4):195–201. PMID: 21312165
259. Reinhardt, T., Schmahl, C., Wüst, S., & Bohus, M. (2012). Salivary cortisol, heart rate, electrodermal activity and subjective stress responses to the Mannheim Multicomponent Stress Test (MMST). *Psychiatry Research*, 198, 106–111. doi:10.1016/j.psychres.2011.12.009
260. Repetti, R.L., Taylor, S.E. & Seeman, T.E. (2002). Risky families: family social environments and the mental and physical health of offspring. *Psychol Bull* 128: 330–366.
261. Robertson, I.H. (2013). A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 34: 298–308.
262. Robles, T. F., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2003). The physiology of marriage: pathways to health. *Physiology & Behavior*, 79(3), 409–416. doi:10.1016/s0031-9384(03)00160-4

263. Roldán-Tapia, M.D., Cánovas, R., León, I. & García-García, J. (2017). Cognitive Vulnerability in Aging May Be Modulated by Education and Reserve in Healthy People. *Front Aging Neurosci.* 24:340. doi: 10.3389/fnagi.2017.00340.
264. Roldán-Tapia, L., García, J., Cánovas, R., & León, I. (2012). Cognitive reserve, age, and their relation to attentional and executive functions. *Applied Neuropsychology.* 19:2–8. doi:10.1080/09084282.2011.595458
265. Ruisoto, P., & Contador, I. (2019). The role of stress in drug addiction. An integrative review. *Physiology & Behavior.* doi:10.1016/j.physbeh.2019.01.022
266. Russell, G., & Lightman, S. (2019). The human stress response. *Nature Reviews Endocrinology.* doi:10.1038/s41574-019-0228-0
267. Russo, S.J., Murrough, J.W., Han, M., Charney, D.S., & Nestler, E.J. (2012). Neurobiology of resilience. *Nat. Neurosci.* 15: 1475–1484. doi: 10.1038/nn.3234. Epub 2012 Oct 14.
268. Sachdev, P.S. & Valenzuela, M. (2009). Brain and cognitive reserve. *Am J Geriatr Psychiatry* 17: 175–178.
269. Sale, A., Berardi, N. & Maffei, L. (2009). Enrich the environment to empower the brain. *Trends Neurosci.* 32(4):233–239
270. Sandry, J. & Sumowski, J.F. (2014). Working memory mediates the relationship between intellectual enrichment and long-term memory in multiple sclerosis: an exploratory analysis of cognitive reserve. *J Int Neuropsychol Soc.* 20: 868–872.
271. Santangelo, G., Altieri, M., Gallo, A., & Trojano, L. (2019). Does Cognitive Reserve play any role in Multiple Sclerosis? A meta-analytic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 30:265-276. doi:10.1016/j.msard.2019.02.017
272. Sapienza, J., & Masten, A. (2011). Understanding and promoting resilience in children and youth. *Current Opinion in Psychiatry,* 24(4), 267-273.
273. Sapolsky, R. (1992). *Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death.* (MIT Press, Cambridge).
274. Sapolsky, R., Krey, L., & McEwen, B.S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 7: 284–301
275. Sapolsky, R., Krey, L. & McEwen, B.S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 7: 284–301
276. Sauter, J., Widmer, E., Baeriswyl, M., Ballhausen, N., Vallet, F., Fagot, D., et al. (2020). Interactional Effects Between Relational and Cognitive Reserves on Decline in Executive Functioning. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 22. doi:10.1093/geronb/gbaa054

277. Scarmeas, N. et al. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 57: 2236–2242.
278. Scarmeas, N., Luchsinger, J.A., Schupf, N., Brickman, A.M., Cosentino, S., Tang, M.X., et al. (2009). Physical activity, diet and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, 302: 627-37.
279. Scarola, S. J., Perdomo Trejo, J. R., Granger, M. E., Gerecke, K. M., & Bardi, M. (2019). Immunomodulatory Effects of Stress and Environmental Enrichment in Long–Evans Rats (*Rattus norvegicus*). *Comparative Medicine*. doi:10.30802/aalas-cm-18-000025
280. Schlotz, W., Hellhammer, J., Schulz, P., & Stone, A.A. (2004). Perceived Work Overload and Chronic Worrying Predict Weekend–Weekday Differences in the Cortisol Awakening Response. *Psychosomatic Medicine*. 66 : 207–214. doi:10.1097/01.psy.0000116715.78238.56
281. Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., BangWet, et al. (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in communitydwelling older persons. *Neurology* 69: 2197–2204.
282. Schneider, E. B., Sur, S., Raymont, V., Duckworth, J., Kowalski, R. G., Efron, D. T., ... Stevens, R. D. (2014). Functional recovery after moderate/severe traumatic brain injury: A role for cognitive reserve? *Neurology*, 82(18), 1636–1642. doi:10.1212/wnl.0000000000000379
283. Schoultz, M., Beattie, M., Gorely, T., & Leung, J. (2020). Assessment of causal link between psychological factors and symptom exacerbation in inflammatory bowel disease: a systematic review utilising Bradford Hill criteria and meta-analysis of prospective cohort studies. *Systematic Reviews*, 9(1). doi:10.1186/s13643-020-01426-2
284. Schwabe, L., & Schächinger, H. (2018). Ten years of research with the Socially Evaluated Cold Pressor Test: Data from the past and guidelines for the future. *Psychoneuroendocrinology*, 92, 155–161. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.03.01
285. Schwabe, L., & Wolf, O. T. (2009). Stress Prompts Habit Behavior in Humans. *Journal of Neuroscience*. 29: 7191–7198. doi:10.1523/jneurosci.0979-09.2009
286. Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661–671. doi:10.1038/35007534
287. Selbing, I., & Olsson, A. (2019). Anxious behaviour in a demonstrator affects observational learning. *Scientific Reports*. 9(1). doi:10.1038/s41598-019-45613-1
288. Selye, H. (1936). A síndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138, 32.
289. Selye H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *Journal of Clinical Endocrinology*. 6: 177 - 231.
290. Shansky, R.M. et al. (2010). Estrogen promotes stress sensitivity in a prefrontal cortex–amygdala pathway. *Cereb. Cortex*. 20: 2560–2567. doi: 10.1093/cercor/bhq003.

291. Sheline, Y., Gado, M. & Kraemer, H. (2003). Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry*. 160, 1516.
292. Shin, M., Sohn, M. K., Lee, J., Kim, D. Y., Lee, S.-G., Shin, Y.I., et al. (2019). Effect of Cognitive Reserve on Risk of Cognitive Impairment and Recovery After Stroke. *Stroke*. 51:99-107. doi:10.1161/strokeaha.119.026829
293. Shi, R., Sharpe, L., & Abbott, M. (2019). A meta-analysis of the relationship between anxiety and attentional control. *Clinical Psychology Review*, 72, 101754. doi:10.1016/j.cpr.2019.101754
294. Shields, G. S., Sazma, M. A., McCullough, A. M., & Yonelinas, A. P. (2017). The effects of acute stress on episodic memory: A meta-analysis and integrative review. *Psychological Bulletin*, 143(6), 636–675. doi:10.1037/bul0000100
295. Shields, G. S., Sazma, M. A., & Yonelinas, A. P. (2016). The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 651–668. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.06.0
296. Siedlecki KL, Stern Y, Reuben A et al. (2009). Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: the northern Manhattan Study. *J Int Neuropsychol Soc* 15: 558–569.
297. Sisto, A., Vicinanza, F., Campanozzi, L. L., Ricci, G., Tartaglini, D., & Tambone, V. (2019). Towards a Transversal Definition of Psychological Resilience: A Literature Review. *Medicina*, 55(11), 745. doi:10.3390/medicina55110745
298. Soloveva, M. V., Jamadar, S. D., Poudel, G., & Georgiou-Karistianis, N. (2018). A critical review of brain and cognitive reserve in Huntington's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 88, 155–169. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.03.003
299. Song, X. & Vilares, I. (2021). Assessing the relationship between the human learned helplessness depression model and anhedonia. *PloS One*. 30, 16(3). 10.1371/journal.pone.0249056
300. Southwick, S.M., Bonanno, G.A., Masten, A.S., Panter-Brick, C., & Yehuda, R. (2014). Resilience definitions, theory, and challenges: interdisciplinary perspectives. *Eur J Psychotraumatol* 5, 25-33, 10.3402/ejpt.v5.25338
301. Spiegel, K., Leproult, R. & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354: 1435–1439.
302. Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P., & Van Cauter, E. (2004). Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 141: 846–850.
303. Spielberger, C. D. (1989). *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography* (2nd ed.). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

304. Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
305. Steffener, J. & Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta* 1822: 467–473. Steffener J, Barulli D, Habeck C et al. (2014). The role of education and verbal abilities in altering the effect of age-related gray matter differences on cognition. *PLoS One* 9: e91196.
306. Stein-Behrens, B.A., Lin, W.J. & Sapolsky, R.M. (1994). Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus. *J Neurochem* 63: 596–602.
307. Stenberg, J., Håberg, A. K., Follestad, T., Olsen, A., Iverson, G. L., Terry, D. P., & Vik, A. (2019). Cognitive reserve moderates cognitive outcome after mild traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 101: 72-80. doi:10.1016/j.apmr.2019.08.477
308. Sterling, P. & J. Eyer. (1988). “Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology.” In *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. S. Fisher & J. Reason, Eds.: 629–649. New York: John Wiley & Sons.
309. Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 47(10):2015–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004> PMID: 19467352
310. Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*, 8: 448–460. PMID: 11939702
311. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I et al. (1995). Relationship between lifetime occupation and parietal flow implications for a reserve against Alzheimer’s disease pathology. *Neurology* 45: 55–60.
312. Stern, Y, Arenaza-Urquijo, EM, Bartres-Faz, D, Belleville, S, Cantilon, M, Chetelat, G. (2018). *Conceptual Frameworks, W, Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. Alzheimers Dement.*
313. Stern, Y, Arenaza-Urquijo, EM, Bartres-Faz, D, Belleville, S, Cantilon, M, Chetelat, G, (2018). *Conceptual Frameworks, W, Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. Alzheimers Dement.*
314. Stern, Y., Barnes, C. A., Grady, C., Jones, R. N., & Raz, N. (2019). Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of Aging*, 83, 124–129. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019
315. Stern, Y. et al. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 53: 1942–1957.
316. Stern, R. A., Silva, S. G., Chaisson, N., & Evans, D. L. (1996). Influence of Cognitive Reserve on Neuropsychological Functioning in Asymptomatic Human Immunodeficiency Virus-1 Infection. *Archives of Neurology*, 53(2), 148–153. doi:10.1001/archneur.1996.00550020052015

317. Stern, Y., & Barulli, D. (2019). Cognitive reserve. *Geriatric Neurology*, 181–190. doi:10.1016/b978-0-12-804766-8.00011-x
318. Stern, Y., Habeck, C., Steffener, J., et al. (2014). The reference ability neural network study: motivation, design, and initial feasibility analyses. *NeuroImage* 103: 139–151.
319. Stern Y, Gazes Y, Razlighi Q, Steffener J, Habeck C. (2018b). A task-invariant cognitive reserve network. *Neuro-Image*. 178:36–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.033> PMID: 29772378
320. Tafet, G. & Bernardini, R. (2003). Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 27, 893.
321. Tang, A.C., Akers, K.G., Reeb, B.C., Romeo, R.D., & McEwen, B.S. (2007). Programming social, cognitive, neuroendocrine development by early exposure to novelty. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103: 15716–15721.
322. Udeh-Momoh, C. T., Su, B., Evans, S., Zheng, B., Sindi, S., & Tzoulaki, I. (2019). Cortisol, Amyloid- β , and Reserve Predicts Alzheimer's Disease Progression for Cognitively Normal Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*. 1–10. doi:10.3233/jad-181030
323. Umarova, R. M., Sperber, C., Kaller, C. P., Schmidt, C. S. M., Urbach, H., Klöppel, S., & Karnath, H.O. (2019). Cognitive reserve impacts on disability and cognitive deficits in acute stroke. *Journal of Neurology*. 266:2495-2504. doi:10.1007/s00415-019-09442-6
324. Ungar, M., & Theron, L. (2019). Resilience and mental health: how multisystemic processes contribute to positive outcomes. *The Lancet Psychiatry*. doi:10.1016/s2215-0366(19)30434-1
325. Valenzuela, M.J. & Sachdev, P. (2007). Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med*. 37(7):1015–25. <https://doi.org/10.1017/S003329170600938X> PMID: 17112402
326. Van der Mee, D. J., Duivestijn, Q., Gevonden, M. J., Westerink, J. H. D. M., & de Geus, E. J. C. (2020). The short Sing-a-Song Stress Test: A practical and valid test of autonomic responses induced by social-evaluative stress. *Autonomic Neuroscience*, 224, 102612. doi:10.1016/j.autneu.2019.102612
327. Van Loenhoud, A.C., Wink, A.M., Groot, C., Verfaillie, S.C.J., Twisk, J. & Barkhof, F. (2017). A neuroimaging approach to capture cognitive reserve: Application to Alzheimer's disease. *Human brain mapping*. 38:4703– 4715. doi.org/10.1002/hbm.23695
328. Van Wamelen, D.J., Wan, Y.M., Chaudhuri, K.R. & Jenner, P. (2020). Stress and cortisol in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 152: 131-156. doi: 10.1016/bs.irm.2020.01.005
329. Vaughan, K.B., & Lanzetta, J.T. (1980). Vicarious Instigation and conditioning of facial expressive and autonomic responses to a model's expressive display of pain. *Journal of Personality and Social Psychology*. 38, 909–23. doi: 10.1037//0022-3514.38.6.909.

330. Venero, C. & Borrell, J. (1999). Rapid glucocorticoid effects on excitatory amino acid levels in the hippocampus: a microdialysis study in freely moving rats. *Eur J Neurosci* 1: 2465–2473.
331. Vermetten, E., Schmahl, C., Lindner, S., Loewenstein, R.J., & Bremner, J.D. (2006). Hippocampal and amygdalar volumes in dissociative identity disorder. *Am J Psychiat* 163: 630–636.
332. Vgontzas, A.N., Zoumakis, E., Bixler, E.O., Lin, H.M., Follett, H., Kales, A. & Chrousos, G.P. (2004). Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 2119–2126.
333. Warren, J., & Marshall, B. (1983). Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet*, 1, 1273.
334. Weaver, I.C.G., Cervoni, N., Champagne, F.A., D’Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., Dymov, S., Szyf, M., Meaney, M.J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neurosci* 7: 847–854.
335. Weitlauf, A. S., Sathe, N., McPheeters, M. L., & Warren, Z. E. (2017). Interventions Targeting Sensory Challenges in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics*, 139(6), e20170347. doi:10.1542/peds.2017-0347
336. Weng, S.-F., Hsu, H.-R., Weng, Y.-L., Tien, K.-J., & Kao, H.-Y. (2020). Health-Related Quality of Life and Medical Resource Use in Patients with Osteoporosis and Depression: A Cross-Sectional Analysis from the National Health and Nutrition Examination Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(3), 1124. doi:10.3390/ijerph17031124
337. Whalley, L.J., Deary, I.J., Appleton, C.L. et al. (2004). Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev* 3: 369–382.
338. Whalley, L.J., Staff, R.T., Fox, H.C. et al. (2016). Cerebral correlates of cognitive reserve. *Psychiatry Res Neuroimaging* 247: 65–70.
339. Whitehead, W. E., Crowell, M. D., Robinson, J. C., Heller, B. R., & Schuster, M. M. (1992). Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut*, 33(6), 825–830. doi:10.1136/gut.33.6.825
340. Wium-Andersen, M. K., Wium-Andersen, I. K., Prescott, E. I. B., Overvad, K., Jørgensen, M. B., & Osler, M. (2019). An attempt to explain the bidirectional association between ischaemic heart disease, stroke and depression: a cohort and meta-analytic approach. *The British Journal of Psychiatry*, 1–8. doi:10.1192/bjp.2019.130
341. Zahodne, L.B., Schofield, P.W., Farrell, M.T. et al. (2014). Bilingualism does not alter cognitive decline or dementia risk among Spanish-speaking immigrants. *Neuropsychology* 28: 238.
342. Zeinomar, N., Oskar, S., Kehm, R. D., Sahebzada, S., & Terry, M. B. (2020). Environmental exposures and breast cancer risk in the context of underlying susceptibility: A systematic review of the epidemiological literature. *Environmental Research*, 187, 109346. doi:10.1016/j.envres.2020.109346

343. Zorn, J. V., Schür, R. R., Boks, M. P., Kahn, R. S., Joëls, M., & Vinkers, C. H. (2017). Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *77*, 25–36. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.11.036
344. Xu, W., Yao, X., Zhao, F., Zhao, H., Cheng, Z., Yang, W., ... Li, B. (2020). Changes in Hippocampal Plasticity in Depression and Therapeutic Approaches Influencing These Changes. *Neural Plasticity*, *2020*, 1–16. doi:10.1155/2020/8861903
345. Yoon, J. C., Puigserver, P., Chen, G., Donovan, J., Wu, Z., Rhee, J., ... Spiegelman, B. M. (2001). Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature*, *413*(6852), 131–138. doi:10.1038/35093050