



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**Efectos del aislamiento social y la soledad en el perfil
cognitivo de adultos de mediana edad**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE
BACHILLER EN MEDICINA HUMANA**

Autores:

Arana Nombera Harold Alessandro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-7901>

Utrilla Fernandez Emily Rubi

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9595-7269>

Asesor:

Ph.D. Jonathan Adrian Zegarra Valdivia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0497-5270>

Línea de Investigación

**Calidad de vida, promoción de la salud del individuo y la
comunidad para el desarrollo de la sociedad**

Sublínea de Investigación

**Nuevas alternativas de prevención y promoción de salud en
enfermedades crónicas y/o no transmisibles**

Pimentel – Perú

2024

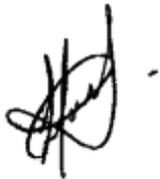
DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Quienes suscribimos la **DECLARACIÓN JURADA**, somos **HAROLD ALESSANDRO ARANA NOMBERA y EMILY RUBI UTRILLA FERNANDEZ** egresado (s) del Programa de Estudios de **Medicina Humana** de la Universidad Señor de Sipán S.A.C, declaramos bajo juramento que somos autores del trabajo titulado:

EFFECTOS DE LA SOLEDAD Y EL AISLAMIENTO SOCIAL EN EL PERFIL COGNITIVO DE ADULTOS DE MEDIANA EDAD

El texto de mi trabajo de investigación responde y respeta lo indicado en el Código de Ética del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Señor de Sipán, conforme a los principios y lineamientos detallados en dicho documento, en relación con las citas y referencias bibliográficas, respetando el derecho de propiedad intelectual, por lo cual informo que la investigación cumple con ser inédito, original y autentico.

En virtud de lo antes mencionado, firman:

Arana Nombera Harold Alessandro	DNI: 71413208	
Utrilla Fernandez Emily Rubi	DNI: 73234489	

Pimentel, 08 de Noviembre de 2024.



16% Similitud general

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

Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto mencionado
- Coincidencias menores (tramos de 8 palabras)

Fuentes principales

- 70% Fuentes de Internet
- 5% Publicaciones
- 11% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión

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

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar coincidencias que permitan distinguir de una entrega normal. Si encontramos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarse.

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

Dedicatoria

A quienes enfrentan la soledad en silencio, y a aquellos que buscan comprender el impacto profundo que el aislamiento puede tener en nuestras mentes y corazones. A todas las personas que trabajan para tender puentes y conectar almas en tiempos de desconexión. Que este trabajo sea una pequeña contribución para iluminar los caminos hacia una sociedad más compasiva y consciente de la importancia del vínculo humano en nuestra salud mental.

Agradecimiento

En primer lugar, queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento al Dr. Jonathan Zegarra por su incansable apoyo y orientación a lo largo de este trabajo. Su conocimiento y entusiasmo han sido fundamentales en cada etapa del proyecto. Su experiencia y conocimiento han sido esenciales para el éxito de este proyecto.

A nuestra familia y amigos, gracias por su paciencia y comprensión durante los momentos en que nos ausentamos, tanto física como emocionalmente, para poder dedicarnos plenamente a este trabajo. Su amor y apoyo me recordaron el valor de la conexión humana, precisamente el tema central de esta investigación.

RESUMEN

El aislamiento social y la soledad son factores que están afectando cada vez a más personas en el mundo y la evidencia sugiere que están relacionados con el deterioro de procesos cognitivos. El objetivo del presente artículo es revisar la evidencia disponible acerca del efecto del aislamiento social y la soledad en el perfil cognitivo de adultos de mediana edad. **Métodos:** Se efectuó una extensa búsqueda estructurada en las bases de datos de PubMed, Scopus, Science Direct y EBSCO. En primera instancia los resultados fueron importados a Mendeley, gestor de referencias, donde fueron eliminados los duplicados, para posteriormente extraer los artículos relevantes al tema de acuerdo al título y abstract que cumplieran los criterios de inclusión. **Resultados:** La soledad persistente se asoció a puntajes cognitivos más bajos y a menor volumen del lóbulo temporal, hipocampo y ventrículos laterales más grandes, sin embargo, cuando se consideran factores como la edad, la depresión y el gen APOEε4, la asociación tiende a disminuir, con un panorama similar para la combinación de soledad y el aislamiento, mas no para el aislamiento social. **Conclusión:** La soledad más que el aislamiento social son factores que independientemente o en combinación se han asociado a una función cognitiva más baja cuando se comparan con aquellos en ausencia de estos factores, sin embargo, los resultados deben ser analizados cautelosamente debido a la existencia de múltiples factores que pueden intervenir o mediar esta relación. Se necesitan más estudios enfocados en población de mediana edad para dilucidar mejor esta relación.

Palabras clave: aislamiento social, soledad, cognición, adultos, mediana edad.

ABSTRACT

Loneliness and social isolation are factors that are increasingly affecting more people around the world, and evidence suggests they are associated with cognitive decline. The aim of this article is to review the available information on the effect of loneliness and social isolation on the cognitive profile of middle-aged adults. **Methods:** An extensive structured search was carried out in the PubMed, Scopus, Science Direct and EBSCO databases. First, the results were imported into Mendeley, a reference manager, where duplicates were eliminated, and then the articles relevant to the topic were extracted according to the title and abstract that met the inclusion criteria. **Results:** Persistent loneliness was associated with lower cognitive scores and smaller volumes of the temporal lobe, hippocampus and larger lateral ventricles; however, when factors such as age, depression and the APOEε4 gene are considered, the association tends to decrease, with a similar picture for the combination of loneliness and isolation, but not for social isolation. **Conclusion:** Loneliness rather than social isolation are factors that, independently or in combination, have been associated with lower cognitive function when compared with those in the absence of these factors. However, the results should be analyzed with caution due to the existence of multiple factors that may intervene or mediate this relationship. More studies focused on the middle-aged population are needed to better elucidate this relationship.

Key words: loneliness, social isolation, cognition, adults, middle aged.

TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria.....	4
Agradecimiento	5
RESUMEN.....	6
I.- INTRODUCCIÓN.....	10
1.1.- Realidad problemática.....	10
1.2.- Formulación del problema.....	12
1.3.- Objetivos	12
1.4.- Teoría relacionada al tema	12
II.- METODOLOGÍA	13
2.1.- Diseño de estudio.....	13
2.2.- Criterios de elegibilidad	13
2.3.- Fuentes de recolección de datos	14
2.4.- Selección de estudios.....	14
2.5.- Evaluación de calidad.....	14
2.6.- Análisis de datos y elaboración de informes.....	15
2.7.- Criterios éticos	15
2.8.- Criterios de rigor científico	16
III.- RESULTADOS.....	17
3.1. Selección de estudios y riesgo de sesgo.....	17
3.2. Características de los estudios revisados	19
3.3.- La soledad como factor de riesgo de deterioro cognitivo y demencia.....	20
3.4.- El impacto del aislamiento social en la función cognitiva	24
3.5.- Soledad y aislamiento social: sinergia de factores en el deterioro cognitivo.....	25
3.6.- Soledad, Aislamiento Social y Función cognitiva: Perspectiva de los Factores Asociados	25
3.7.- La Depresión como Mediadora de la Soledad en la Función Cognitiva.....	26
3.8.- Cambios a nivel estructural en aquellos con soledad y aislamiento social.....	27

IV.- DISCUSIÓN	27
V.- CONCLUSIÓN.....	30
VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
VII. ANEXOS.....	36

I.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Realidad problemática

La soledad y el aislamiento social son elementos clave de las relaciones humanas que pueden afectar la calidad de vida de las personas volviéndolos vulnerables a una serie de problemas físicos y mentales (1). Se ha demostrado que estos factores incrementan el riesgo de mortalidad entre un 26% y un 29%, alcanzando niveles similares a los asociados con el consumo de tabaco o alcohol (2). Una revisión sistemática y metaanálisis en 2022 evidenció niveles preocupantes de soledad en una amplia proporción de la población a nivel global (3). En este contexto, el informe Cigna 2020 en Estados Unidos mostró una mayor prevalencia en adultos jóvenes y de mediana edad (4), mientras que el informe sobre la soledad en Australia reportó puntuaciones más elevadas en adultos de mediana edad (5).

El aumento de personas que viven solas, la disminución de matrimonios, menos hijos y una menor afiliación religiosa, contribuyen al incremento global de los índices de soledad (6). Esta tiende a elevarse temporalmente alrededor de los 30 a 60 años, así como en la vejez (7). Más de un tercio de los adultos mayores de 45 años reportan sentirse solos, y casi una cuarta parte de los mayores de 65 años viven en aislamiento social (8). Aunque ambos factores ya representaban un desafío en la sociedad, la pandemia del COVID-19 los intensificó a nivel global, generando un impacto significativo en la salud mental de la población (9). En diversos países, se observó un aumento en la prevalencia de soledad severa, pasando del 6% al 21% debido a la pandemia. Asimismo, el 21% reportó sentirse desconectada de sus contactos habituales (10).

El deterioro cognitivo es uno de los problemas de salud a los que más comúnmente están expuestos los adultos que viven en soledad y aislamiento social prolongados (11), debido a la falta de estimulación cognitiva (12) y a que estos factores se comporten como una importante fuente de estrés psicosocial generando disfunción neuropsicológica (13). Este deterioro en la cognición aumenta el riesgo de desarrollar

demencia hasta en 20% (14), la cual supone una significativa carga emocional, física y económica para los mismos pacientes como para sus cuidadores y la sociedad (15).

Durante el confinamiento por COVID-19, un estudio en México reportó un 84% de soledad, asociada negativamente con la función cognitiva (16). En Japón, los confinamientos leves repetidos mostraron efectos acumulativos negativos en la salud mental, acentuando el aislamiento social y la soledad (17). Asimismo, se ha visto que estos factores afectan en mayor proporción a quienes enfrentan vulnerabilidades funcionales sensoriales, y económicas (18).

La presencia de depresión y/o ansiedad aumentan la percepción de aislamiento y soledad y pueden afectar la función cognitiva en una etapa inicial (19). La pérdida auditiva, se asocia positivamente con la soledad y el aislamiento, y actúan como mediadores cognitivos, reduciendo la memoria episódica (20). Un estudio transversal en aquellos con niveles socioeconómicos bajos, encontró que estos factores pueden tanto contribuir al deterioro cognitivo como derivar de él (21).

Un estudio longitudinal contribuye a la evidencia, encontrando que la falta de estimulación social puede reducir la reserva cognitiva y la capacidad de recuperación cerebral, aumentando el riesgo de deterioro cognitivo (22). En 2021, un estudio encontró asociación entre la soledad y el aislamiento social con la memoria en adultos mayores, sin embargo, tras considerar otros factores intervinientes, solo la soledad conservó su relación (23), por otro lado, en China, un estudio evidenció que el aislamiento social más que la soledad, afecta la esperanza de vida libre de deterioro cognitivo, pero que su coexistencia reducía aún más este tiempo, especialmente en mujeres (24). Además, se encontró mayor prevalencia de aislamiento y soledad en aquellos con demencia ya establecida, en los que incluso se vieron vinculadas las alucinaciones como mecanismo compensatorio ante la desconexión social (25).

1.2.- Formulación del problema

¿Son la soledad y/o el aislamiento social factores asociados a cambios en el perfil cognitivo de adultos de mediana edad?

1.3.- Objetivos

Objetivo general

- Examinar la asociación entre la soledad y/o el aislamiento social y los cambios en el perfil cognitivo en adultos de mediana edad en base a la evidencia científica disponible.

Objetivos específicos

- Analizar la relación entre la intensidad o duración de la soledad y/o el aislamiento social como variables independientes y combinadas en el grado de afectación en funciones cognitivas.
- Explorar las diferencias en los resultados cognitivos asociados a la soledad y/o el aislamiento social según variables moderadoras.
- Identificar los mecanismos propuestos que vinculan la soledad y/o el aislamiento social con los cambios en el perfil cognitivo en adultos de mediana edad.

1.4.- Teoría relacionada al tema

Para fundamentar esta revisión, se emplea el Modelo Biopsicosocial, que considera cómo las interacciones entre factores sociales, psicológicos y biológicos afectan la salud, brindando un abordaje integral, dejando atrás el modelo biomédico que separaba el cuerpo de la mente (26). En el contexto del aislamiento social y la soledad, estas condiciones pueden actuar como factores de riesgo para el deterioro cognitivo al generar estrés crónico, desencadenar respuestas inflamatorias sistémicas, conllevar a estados de hipercortisolismo (27) y reducir la estimulación cognitiva y emocional (22).

Aunque relacionados, la soledad y el aislamiento social son distintos. La soledad es un aislamiento social percibido, falta de relaciones significativas, incluso rodeado de

personas, mientras que el aislamiento social es un indicador objetivo medible por el contacto con el círculo social y familiar; sin embargo, este último puede en algún momento causar soledad (28). Los casos de soledad transitoria, se asocian a una desregulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) generando peor rendimiento en la atención, velocidad de procesamiento, función ejecutiva y memoria verbal inmediata (29), mientras que en casos de soledad persistente, el deterioro está mediado a través del incremento en la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1 β , IL-6 (30). Este estado inflamatorio crónico afecta la señalización de dopamina, altera el ritmo circadiano y disminuye los niveles de serotonina, noradrenalina y dopamina, reduciendo la plasticidad sináptica y la supervivencia neuronal, acelerando la neurodegeneración (31).

II.- METODOLOGÍA

2.1.- Diseño de estudio

La presente revisión sistemática fue realizada siguiendo los lineamientos establecidos en la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) en su versión actualizada de 2020 (32). Además, fue registrada a través de la plataforma PROSPERO, un registro internacional de revisiones sistemáticas, ID 626948 (Se adjunta evidencia en anexos).

2.2.- Criterios de elegibilidad

Se incluyeron todos los estudios observacionales (cohortes, casos y controles y transversales) que evaluaron el impacto de la soledad y/o el aislamiento social en la función cognitiva de adultos de mediana edad tras considerar si cumplían con la pregunta de investigación basada en la estrategia PEO (Población: Adultos de mediana edad, Exposición: Soledad y/o aislamiento social, Outcome: Cambios en el perfil cognitivo). Todos los artículos seleccionados fueron publicados en los últimos 5 años (2019 – 2024). Se excluyeron artículos de revisión, meta-análisis, carta al editor, editoriales o estudios cualitativos, artículos no relacionados al tema o enfocados en otra

población o en poblaciones fuera del rango de edad referencial e investigaciones sin medidas específicas para la función cognitiva o soledad/aislamiento.

2.3.- Fuentes de recolección de datos

Se realizó una exhaustiva búsqueda a través de las bases de datos PubMed (n=68), Scopus (n=57), Science Direct (n=16) y EBSCO (n=9) con el objetivo de identificar estudios relevantes en relación al efecto del aislamiento social y la soledad en el perfil cognitivo y la función ejecutiva de adultos de mediana edad. Se emplearon términos de búsqueda combinados con operadores booleandos y sinónimos relevantes. Los términos específicos utilizados fueron: “loneliness”, “social isolation”, “cognition”, “executive functions”, “middle aged”. Las estrategias de búsqueda en las bases de datos utilizadas se detallan en la **Tabla S1**.

2.4.- Selección de estudios

Una vez identificados los artículos en las bases de datos, se exportaron en formato RIS al gestor bibliográfico Mendeley para la eliminación de duplicados. La selección de los estudios se realizó de manera independiente por cada uno de los autores (H.A.N. y E.U.F.), y toda discrepancia fue resuelta por el asesor (J.Z.V.), durante esta etapa se tomaron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente, así como la disponibilidad del texto completo de las publicaciones. En la siguiente etapa, los artículos elegidos se importaron en formato CSV para proceder a la evaluación por texto completo, donde ambos autores leyeron los artículos de manera independiente, y tras resolver toda discrepancia por el asesor/revisor, se decidió que artículos serían incluidos para la revisión **Figura 1**.

2.5.- Evaluación de calidad

Para evaluar la calidad y el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, se empleó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS), que valora estudios observacionales / no aleatorizados desde tres perspectivas: la selección de los grupos de estudio, la comparabilidad de los grupos y el resultado interés o outcome, ofreciendo puntos o

estrellas dentro de cada dominio, calificando posteriormente a los estudios como de calidad buena (8-9 puntos/estrellas), calidad regular (5-7 puntos/estrellas) y calidad mala (<5 puntos/estrellas), relacionándose con riesgo de sesgo bajo, moderado y alto respectivamente (33) **Figura 2.**

2.6.- Análisis de datos y elaboración de informes

El análisis de los datos se llevará a cabo mediante un enfoque cualitativo basado en la síntesis narrativa. Este método permitirá integrar y comparar los hallazgos de los estudios incluidos, destacando patrones, discrepancias y áreas de consenso en la relación entre la soledad, el aislamiento social y el perfil cognitivo de adultos de mediana edad. La extracción de datos incluirá información clave sobre la población estudiada, los métodos utilizados para medir la soledad, el aislamiento social y las funciones cognitivas, así como los principales hallazgos de cada estudio, los cuales inicialmente serán organizados en una tabla para facilitar su análisis y comparación.

Los resultados del análisis serán presentados en un informe estructurado, incluyendo un resumen de las características principales de los estudios incluidos, la síntesis narrativa de los hallazgos y la discusión sobre las implicaciones de los resultados, las limitaciones de los estudios incluidos y las recomendaciones para futuras investigaciones.

2.7.- Criterios éticos

- **Uso de datos secundarios:** Todos los datos analizados provienen de estudios previamente publicados en revistas científicas revisadas por pares. No se recopilaron datos primarios ni se intervino directamente con participantes humanos.
- **Cumplimiento de normativas internacionales:** Se garantizó el uso responsable de la información, siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki para la investigación en salud, y las directrices éticas internacionales de las revisiones sistemáticas.

- **Transparencia y trazabilidad:** Los procesos de selección y análisis de datos fueron documentados de manera detallada y transparente, para garantizar la reproducibilidad y confiabilidad de los resultados.
- **Evitar el plagio:** Se respetaron los derechos de autor de las investigaciones incluidas, citando adecuadamente todas las fuentes según las normas Vancouver.
- **Impacto social:** El propósito de esta investigación es contribuir al entendimiento científico del impacto del aislamiento social y la soledad en el perfil cognitivo, brindando evidencia útil para la elaboración de políticas y programas preventivos.

2.8.- Criterios de rigor científico

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA 2020, lo que garantiza la transparencia y exhaustividad en la identificación, selección, evaluación y síntesis de los estudios incluidos. Para asegurar el rigor científico, se establecieron los siguientes criterios:

- **Definición clara de la pregunta de investigación:** La pregunta fue estructurada bajo el modelo PEO (Población, Intervención, Comparación y Resultado) para delimitar los objetivos del estudio.
- **Estrategia de búsqueda reproducible:** Se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para bases de datos como PubMed, Scopus, EBSCO y Science Direct, utilizando palabras clave y operadores booleanos adaptados a cada plataforma.
- **Criterios de inclusión y exclusión:** Los estudios fueron seleccionados con base en criterios predefinidos, tales como estudios observacionales de los últimos 5 años que evalúen el aislamiento social y/o la soledad, y su impacto en el perfil cognitivo, excluyendo otros tipos de estudios con metodologías no rigurosas, no relacionados al tema o con poblaciones diferentes.

- **Evaluación de calidad de los estudios:** La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada mediante herramientas validadas. En la presente revisión se utilizó el instrumento Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudios observacionales.
- **Minimización del sesgo:** Para mitigar posibles sesgos, se realizó la revisión por pares en los procesos de inclusión y extracción de datos con ayuda del asesor metodológico.
- **Revisión crítica y síntesis narrativa:** Los datos recopilados fueron analizados críticamente y sintetizados de manera que se refleje con precisión la calidad y relevancia de la evidencia disponible.

III.- RESULTADOS

3.1. Selección de estudios y riesgo de sesgo

Después de realizar la búsqueda en las 4 bases de datos, se encontró un total de 150 registros, los cuales fueron exportados al gestor bibliográfico Mendeley. A través de la herramienta "Check for duplicate", se identificaron 47 registros duplicados los cuales fueron eliminados, quedando 103 registros cribados para la selección de estudios en base al título o abstract. Tomando como base los criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron 73 publicaciones que no estuvieron relacionadas directamente al tema, no fueron artículos observacionales o no estuvieron enfocados en humanos, quedando 30 publicaciones para ser buscadas para su recuperación, de las cuales 9 no fueron recuperadas por no contar con el texto completo. Posteriormente, las 21 publicaciones restantes fueron seleccionadas para su revisión por texto completo, donde se excluyeron 14 publicaciones enfocadas en otra población o en las que las edades objetivo no estaban incluidas, quedando 7 estudios para ser incluidos en la síntesis cualitativa de la presente revisión **Figura 1**.

Con respecto al riesgo de sesgo de los estudios observacionales incluidos, se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios de cohorte, encontrando que

dos de los siete artículos incluidos eran de calidad regular con riesgo de sesgo moderado, mientras que los cinco restantes era de calidad buena y por ende el riesgo de sesgo era bajo **Figura 2**.

Figura 1. Diagrama PRISMA del flujo de selección de artículos de la revisión.

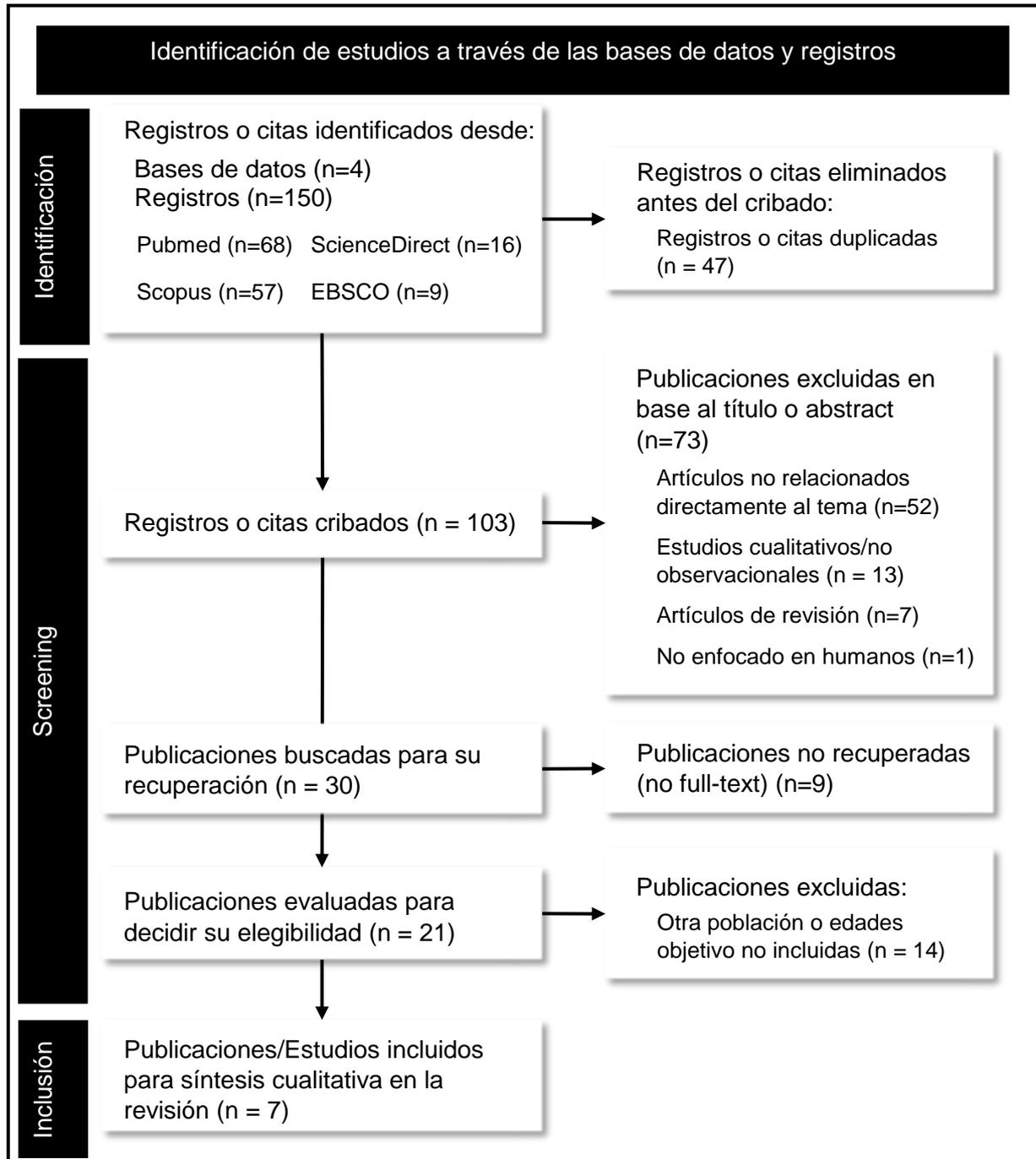


Figura 2. Diagrama Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para valoración de calidad y sesgo en estudios observacionales

Estudios	Selección	Comparabilidad	Outcome	Conclusión
Lara et al., 2019	★★★	★	★★	Riesgo moderado
Luchetti et al., 2020	★★★★	★	★★★	Riesgo bajo
Rafnsson et al., 2020	★★★★	★	★★★	Riesgo bajo
Yu et al., 2020	★★★	★	★★	Riesgo moderado
Akhter-Khan et al., 2021	★★★	★★	★★★	Riesgo bajo
Tao et al., 2022	★★★★	★★	★★	Riesgo bajo
Kang et al., 2024	★★★	★★	★★★	Riesgo bajo

3.2. Características de los estudios revisados

En esta revisión sistemática se incluyeron un total de 7 estudios observacionales que evaluaron el impacto de la soledad y el aislamiento social a nivel cognitivo en adultos de mediana edad a través de grandes cohortes internacionales con seguimientos que iban desde 3 hasta 18 años. Los artículos incluidos se desarrollaron en diferentes países o regiones: España (34), Europa (35), Londres (36), China (37), USA (30, 38), Canadá (39). Cinco estudios longitudinales reportaron que más que el aislamiento social, fue la soledad la que tuvo mayor impacto en el perfil cognitivo de adultos de mediana edad (30, 34-36, 38), por otro lado, un estudio en población China encontró mayores cambios a nivel cognitivo en aquellos con mayor aislamiento social (37), mientras que para otro, fue la combinación de ambos factores la que tuvo mayor impacto en la cognición (39).

En los 7 estudios se incluyen un total de 49,940 participantes, tres artículos incluyeron todo el rango de edad de población adulta de mediana edad (30, 38, 39), mientras que los otros cuatro artículos (34-37), incluyeron edades dentro de este rango más no desde su inicio, considerado desde 45 años (40). En relación a los instrumentos utilizados para evaluar la soledad, dos estudios hicieron uso netamente de la escala de 3 ítems de UCLA (34, 36), otros cuatro hicieron uso de preguntas incluidas en el CES-

D (Center for Epidemiological Studies Depression Scale) (30, 37-39) y solamente uno, incluyó ambos instrumentos en su evaluación de la soledad (35); en relación a la evaluación del aislamiento social, cinco estudios utilizaron de 3 (37) a 5 ítems del índice de aislamiento social (34-36, 39). Un estudio además, incluyó información en relación a la relación de la soledad y el aislamiento social con el volumen cerebral (38).

Las características de cada estudio, como su país o región, tiempo de seguimiento de la cohorte, tamaño de muestra, variables y covariables incluidas, instrumentos utilizados, resultados y conclusiones se detallan en la **Tabla 1**.

3.3.- La soledad como factor de riesgo de deterioro cognitivo y demencia

La soledad ha sido identificada como un factor asociado al deterioro cognitivo y al riesgo de demencia en estudios longitudinales. Un seguimiento de cuatro años mostró que la soledad estaba significativamente relacionada con el deterioro en la función cognitiva, incluso después de ajustar por factores de confusión como edad, sexo, nivel educativo, área de residencia, enfermedades crónicas y discapacidad (37). Al evaluar la escala de soledad de UCLA de forma continua, por cada punto adicional el riesgo de deterioro cognitivo aumentó en 31% (35), con puntajes más bajos en el score cognitivo total, el recuerdo inmediato y la fluencia verbal (34).

Se ha reportado que la soledad persistente muestra el doble de riesgo de deterioro cognitivo en comparación con quienes no experimentaban soledad, independientemente de factores clínicos, conductuales, aislamiento social y síntomas depresivos (35). Este impacto fue evidente en múltiples dominios cognitivos, donde se evidenció puntuaciones más bajas en pruebas de recuerdo y retención, más no en el score cognitivo total (34, 38). Aunque la fuerza de la asociación tiende a disminuir hasta en un 50% tras ajustes completos por múltiples covariables, permanece significativa, especialmente en mayores de 65 años (35).

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos en la revisión

Publicación	País/ Región	Seguimiento	Tamaño de muestra	Variables	Covariables	Instrumentos	Resultados	Conclusiones
Lara et al., 2019 (34)	España	3 años	1691 participantes (≥ 50 años)	Soledad Aislamiento social Función cognitiva	Edad Sexo Nivel educativo Actividad física Consumo de alcohol Discapacidad Depresión ACV Diabetes	<u>Soledad</u> 3-item UCLA Loneliness Scale <u>Aislamiento social</u> 5-item Social Isolation Index <u>Función cognitiva</u> Immediate verbal recall Delayed verbal recall Digit span forward and backwards Animal naming task	Tras ajustar por covariables la soledad se asoció a una puntuación cognitiva compuesta más baja ($\beta = -3.16$; 95% IC, -4.95 a -1.37), así como en cada una de las evaluaciones cognitivas. El aislamiento social también se asoció a una baja puntuación cognitiva compuesta ($\beta = -0.85$; 95% IC, -1.55 a -0.1), sin embargo, no se observó efectos del aislamiento social en las pruebas de immediate and delayed recall.	Tanto la soledad como el aislamiento social se asocian con una disminución de la función cognitiva durante un período de seguimiento de 3 años.
Luchetti et al., 2020 (35)	Europa	11 años (evaluación cada 2-3 años)	14,114 participantes (≥ 50 años)	Soledad Deterioro cognitivo Aislamiento social	Edad Sexo Nivel educacional IMC Hipertensión Diabetes Actividad física Estado de fumador Limitaciones relacionadas con la salud Depresión Viudez	<u>Soledad</u> 3-item UCLA Loneliness Scale Un ítem de la versión abreviada del "Center for Epidemiological Studies Depression Scale" <u>Aislamiento social</u> 5-item Social Isolation Index <u>Función cognitiva</u> Memory recall task Animal fluency task	La soledad se asoció a mayor riesgo de deterioro cognitivo (HR = 1,31, IC del 95 % = 1,19–1,44), esta asociación disminuyó después de tener en consideración todas las covariables, sin embargo, permaneció siendo significativa.	La soledad es un factor modificable sobre el que se puede intervenir antes del desarrollo de una discapacidad grave o demencia.

Rafnsson et al., 2020 (36)	Londres	6 años (evaluación cada 2 años)	6,677 participantes (52 - >90 años)	Soledad Aislamiento Social Función cognitiva	Edad Sexo Nivel socioeconómico Nivel educativo Estado civil Nivel de cognición inicial Enfermedades previas Depresión	<u>Soledad</u> 3-item UCLA Loneliness Scale <u>Aislamiento social</u> 5-item Social Isolation Index <u>Función cognitiva</u> Immediate and delayed recall 3 preguntas del Mini-Mental State Examination enfocadas en memoria y orientación temporal <u>Evaluación de demencia</u> Diagnóstico médico Versión corta del "IQCODE questionnaire"	<p>Mayor soledad se asocia con mayor riesgo de desarrollar demencia en el futuro (HR 1.44, 95% IC, 1.11-1.88, p = 0.006), incluso, tras considerar las covariables, la asociación, si bien menor, permaneció (HR 1.33), sin embargo, el aislamiento social no fue un predictor independiente de demencia.</p> <p>La proporción de individuos dentro del rango de mediana edad que desarrolló demencia fue el menor (0.6%).</p>	El riesgo de demencia se asocia con la soledad y el tener menos relaciones cercanas en la edad adulta, sin embargo, los mecanismos subyacentes quedan por dilucidar, pero los esfuerzos para mejorar la calidad de las relaciones pueden ser relevantes para el riesgo de demencia.
Yu et al., 2020 (37)	China	4 años	7,761 participantes (≥50 años)	Soledad Aislamiento social Deterioro cognitivo	Edad Género Educación Lugar de residencia (rural/urbano) Alcoholismo Tabaquismo Limitaciones funcionales Hipertensión Diabetes Enfermedades cardíacas Depresión	<u>Soledad</u> Un ítem de la versión abreviada del "Center for Epidemiological Studies Depression Scale" <u>Aislamiento social</u> 3-item Social Isolation Index <u>Función cognitiva</u> Memoria episódica: Immediate and delayed recall Orientación: día, mes, año, día de la semana Capacidad visuoespacial: volver a dibujar imagen mostrada Habilidad numérica: sustracciones consecutivas	<p>Tras 4 años de seguimiento, la soledad se asoció significativamente con el deterioro cognitivo (memoria episódica $\beta = -0.03$; $p = 0.002$; estado mental $\beta = -0.03$; $p = 0.002$), sin embargo, cuando se tomaron en cuenta los síntomas depresivos, la asociación dejó de ser significativa (memoria episódica $\beta = -0.02$; $p = 0.179$, estado mental $\beta = -0.02$; $p = 0.088$), por otro lado, mayor aislamiento social se asoció a scores más bajos a nivel cognitivo (memoria episódica $\beta = -0.04$; $p < 0.001$, estado mental $\beta = -0.03$; $p = 0.003$), incluso tras ajustar por todas las covariables.</p>	El aislamiento social está asociado con el deterioro cognitivo en los adultos mayores chinos y estas relaciones son independientes de la soledad.

Akhter-Khan et al., 2021 (30)	USA	18 años	2,880 participantes (>45 años)	Soledad Demencia Enfermedad de Alzheimer	Edad Sexo Educación Viudez Índice de redes sociales Situación de vida Actividades de la vida diaria Enfermedades cardiovasculares Apolipoproteína ε4	<u>Soledad</u> 20-items Center for Epidemiological Studies Depression Scale <u>Demencia y EA</u> La demencia y la EA fue diagnosticada por expertos en base a criterios del DSM-IV y del NINCDS-ADRDA.	Luego de ajustar los resultados por covariables, comparados con aquellos con ausencia de soledad, se encontró que la soledad persistente se asociaba a un mayor riesgo de aparición de demencia y EA (HR 1,91, IC del 95 %: 1,25–2,90; P < 0,01), mientras que la soledad transitoria a un menor riesgo (HR, 0,34; IC del 95 %: 0,14–0,84; P < 0,05).	La presencia de soledad persistente en adultos de la mediana edad constituye un factor de riesgo independiente para demencia y enfermedad de Alzheimer, por otro lado, mientras que la recuperación de la soledad transitoria sugiere resiliencia al riesgo de demencia.
Tao et al., 2022 (38)	USA	11 años	2,609 participantes (>45 años)	Soledad Función cognitiva Estructura cerebral	Edad Sexo Nivel educativo Tiempo entre la segunda evaluación de soledad y el último test cognitivo o IRM Apolipoproteína ε4 Tabaquismo IMC Estado civil Empleo	<u>Soledad</u> 20-items Center for Epidemiological Studies Depression Scale <u>Función cognitiva</u> CERAD Word List Memory Test Victoria Stroop Test AD8 score MoCA test Wechsler Memory Scale Delayed Recall and Recognition Visual Reproductions Delayed Recall and Recognition Trail Making Test Boston Naming Test <u>Estructura cerebral</u> RM cerebral	La soledad persistente más no la transitoria se asoció a deterioro cognitivo, incluso tras ajustarlo por covariables, especialmente en memoria y funciones ejecutivas. La soledad persistente se asoció también con un volumen de lóbulo temporal más pequeño ($\beta = -0.18$; 95% IC, -0.32, -0.04, $p = 0.01$). Scores acumulativos más altos de soledad se asociaron a volúmenes más pequeños a nivel del lóbulo temporal, parietal e hipocampo y ventrículos laterales de mayor volumen, especialmente en presencia de Apo ε4.	La presencia de soledad persistente en la mediana edad se asocia a atrofia en regiones cerebrales responsables del deterioro en la memoria y las funciones ejecutivas.
Kang et al., 2024 (39)	Canadá	6 años (evaluación cada 2 años)	14,208 participantes (45-85 años)	Soledad Aislamiento social Memoria	Edad Sexo Nivel educativo Provincia Área de residencia Ingreso familiar anual Capacidad funcional Alcoholismo Tabaquismo Enfermedades crónicas	<u>Soledad</u> Un ítem del "Center for Epidemiological Studies Depression Scale -10" <u>Aislamiento social</u> 5-item Social Isolation Index <u>Memoria</u> Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)	Experimentar soledad en combinación con aislamiento social tuvo el mayor efecto inverso sobre la memoria ($\beta = -0.80$; 95% IC, -1.22, -0.39), seguido de la soledad ($\beta = -0.73$; 95% IC, -1.13, -0.34), luego del aislamiento social ($\beta = -0.69$; 95% IC, -1.09, -0.29), y, finalmente por aquellos sin soledad o aislamiento social ($\beta = -0.65$; 95% IC, -1.05, -0.25).	La presencia de soledad en combinación con el aislamiento social se asocia a mayor riesgo de deterioro en la memoria.

La soledad también se vinculó con un aumento en el riesgo de demencia futura. El riesgo de demencia aumentó en un 44% por cada punto en la escala de UCLA, independientemente de las covariables consideradas (36). En la mediana edad, la soledad transitoria se asoció con un menor riesgo de desarrollar demencia, mientras que, la soledad persistente fue un factor de riesgo significativo (30). Tras un seguimiento de 18 años, tanto la soledad persistente como la transitoria mantuvieron sus patrones iniciales como factores de riesgo independientes, incluso al ajustar por la presencia del gen APOEε4 (38, 30).

Por otro lado, los efectos de la soledad incidental y transitoria no mostraron cambios significativos en el desempeño cognitivo a largo plazo como los vistos en la soledad persistente, que impactó negativamente la memoria y la función ejecutiva (38).

3.4.- El impacto del aislamiento social en la función cognitiva

Un mayor grado de aislamiento social se relacionó con puntuaciones más bajas en el puntaje cognitivo total, fluencia verbal y dígitos directos, aunque no se observaron efectos significativos en otros test cognitivos (34). Asimismo, un seguimiento de 4 años evidenció que el aislamiento se asociaba con un menor rendimiento en memoria episódica y estado mental, incluso después de considerar múltiples covariables, lo que sugiere una relación independiente entre este factor y el deterioro en dominios específicos de la cognición (37).

Se encontró que los individuos con un mayor número de relaciones cercanas presentaban un menor riesgo de desarrollar demencia (36). Contrariamente con estos hallazgos, en aquellos con mayor aislamiento social, no se observó un deterioro cognitivo más rápido en comparación con los menos aislados (34), lo que sugiere que el aislamiento social no parece ser un predictor independiente en la incidencia de demencia (36) y su impacto puede depender de otros factores mediadores o moderadores (34).

3.5.- Soledad y aislamiento social: sinergia de factores en el deterioro cognitivo

El análisis del efecto combinado de la soledad y el aislamiento social sobre las funciones cognitivas sugiere resultados heterogéneos. En cuanto a la memoria, la presencia simultánea de ambos factores se vinculó a puntajes más bajos seguidos del grupo con soledad, aislamiento social, y finalmente aquellos sin ninguno de los factores (39). Tras 6 años de seguimiento, la memoria empeoró significativamente en aquellos con la presencia de ambos factores y mejoró en los demás grupos. Si bien, este patrón se mantuvo tras ajustar el modelo, la significancia disminuyó al considerar factores sociodemográficos y de salud (39).

La soledad, el estado civil y el número de relaciones cercanas fueron identificados como predictores independientes del riesgo de demencia (36). Sin embargo, al analizar ambos factores de manera conjunta, no se observaron cambios significativos en la memoria episódica ni en el estado mental, lo que indica la ausencia de un efecto sinérgico sobre la función cognitiva, incluso al excluir a los participantes con deterioro cognitivo inicial, quienes suelen enfrentar mayores dificultades en las interacciones sociales (37).

3.6.- Soledad, Aislamiento Social y Función cognitiva: Perspectiva de los Factores Asociados

Diversos factores sociodemográficos y de salud influyen en la relación entre la soledad, el aislamiento social y la función cognitiva en adultos de mediana edad. Características como ser mujer, mayor edad, nivel educativo más bajo, vivir en áreas rurales, sufrir alcoholismo, presentar mayores discapacidades funcionales y síntomas depresivos se asociaron significativamente con un mayor aislamiento social y soledad (37). Aquellos que desarrollaron demencia durante un seguimiento de 6.25 años tenían más probabilidad de ser de mayores, contar con un nivel educativo más bajo, tener una economía más precaria y tener mayor carga de enfermedades crónicas en comparación

con aquellos que permanecieron sin demencia, aunque estos contaban con un perfil cognitivo más pobre al inicio del estudio (36).

Los factores económicos y educativos también desempeñaron un papel clave en los perfiles cognitivos. Las puntuaciones más altas en memoria se observaron en individuos más jóvenes, con mayor nivel educativo, mejores ingresos económicos y un menor nivel de comorbilidades (39). La prevalencia de soledad fue mayor en mujeres, mas no se asoció con cambios cognitivos cuando se controlaron las covariables, sin embargo, en hombres, la soledad persistente sí se asoció con un deterioro progresivo de la función cognitiva (38).

Los participantes que experimentaron soledad persistente presentaron características comunes, como ser mujeres, padecer depresión, tener hábitos como el tabaquismo, mayor índice de masa corporal (IMC), ser solteros o desempleados y mostrar un seguimiento más corto en los índices de relaciones sociales (IMR) en comparación con otros tipos de soledad (38). La presencia del gen APOEε4, junto con otros factores como la edad, la viudez y las limitaciones funcionales (ADL), se identificó como un predictor independiente de demencia y enfermedad de Alzheimer. Al considerar el APOEε4, la asociación entre la soledad persistente y el riesgo de demencia se debilitó, e incluso dejó de ser estadísticamente significativa en el desarrollo de demencia o Alzheimer en la mediana edad (30).

3.7.- La Depresión como Mediadora de la Soledad en la Función Cognitiva

La relación entre la soledad y el riesgo de desarrollar demencia, particularmente por enfermedad de Alzheimer, en adultos de mediana edad muestra variaciones significativas al considerar la presencia de depresión. En ausencia de síntomas depresivos (puntaje CES-D <16), las personas con soledad persistente presentan un mayor riesgo de desarrollar demencia. Cabe destacar que el 43.9% de estos no presentaron depresión, lo que indica que la soledad puede actuar como un factor de riesgo independiente para la enfermedad de Alzheimer en la mediana edad (30).

Sin embargo, al controlar por síntomas depresivos, la asociación entre la soledad y el riesgo de demencia dejó de ser significativa (37). En este contexto, la soledad persistente se relacionó con cambios en la memoria y las funciones ejecutivas solo en aquellos sin depresión. En los individuos con depresión, no se observó una asociación significativa entre los diferentes tipos de soledad y el desempeño cognitivo (38).

3.8.- Cambios a nivel estructural en aquellos con soledad y aislamiento social

La soledad persistente se asoció con un menor volumen del lóbulo temporal, mientras que la soledad incidental o transitoria no mostró variaciones significativas en el volumen cerebral, tras controlar covariables (38). Un mayor puntaje acumulativo de soledad se relacionó con volúmenes menores en el lóbulo temporal y el hipocampo, y mayores en los ventrículos laterales, especialmente en mujeres, y esta relación fue más pronunciada en portadores del gen APOEε4. En hombres, solo la soledad incidental se asoció con mayor volumen en el hipocampo. En los portadores del gen APOEε4 con alta soledad, se observó un deterioro más marcado en el volumen del lóbulo parietal (38). Pese a esto, aún se necesitan más estudios enfocados en la este ámbito ya que otro estudio no encontró una asociación significativa entre la soledad y los volúmenes cerebrales (30).

IV.- DISCUSIÓN

El objetivo de la revisión presente, fue dilucidar el efecto del aislamiento social y la soledad en el perfil cognitivo en adultos de mediana edad, para lo cual revisamos 7 artículos observacional relacionados al tema, con seguimientos desde 3 hasta 18 años, en los que se destaca su rol como factores que afectan la función cognitiva de los adultos de mediana edad; en algunos estudios encontrando mayor asociación con la soledad (30, 35, 36, 38), en otros casos, es el aislamiento social el cual ha sido identificado como un factor que afecta diversos aspectos de la función cognitiva, aunque su impacto varía según los dominios estudiados y los contextos evaluados (37) y finalmente aquellos que encuentran un efecto sinérgico de ambos en la función cognitiva (34, 39).

Se encontró que la soledad era capaz de predecir más resultados negativos en la cognición principalmente a niveles moderados a severos (34); datos que contrastan con un estudio en población oriental en el que se concluyó que más que la soledad, es el aislamiento social el que se relaciona con mayor riesgo de deterioro cognitivo (37). Estos resultados inconsistentes podrían estar relacionados con el uso de diferentes instrumentos para valorar la soledad. En el estudio realizado en adultos chinos, se usó un ítem de la “Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos”, el mismo que fue usado en otro estudio, en el cual con su uso se vio una disminución significativa de la asociación entre la soledad y la función cognitiva, pero que al ser reemplazado por otro instrumento un poco más completo (Escala de Soledad de UCLA - 3), la significancia regresó a más del 50% (35).

En ausencia de depresión, la soledad persistente aumenta el riesgo de desarrollar demencia, relacionándose con cambios en la memoria y funciones ejecutivas (37), sin embargo, cuando se considera el factor depresión esta asociación pierde significancia entre los diferentes tipos de soledad y el desempeño cognitivo (38).

También se deben tener en consideración diversos factores sociodemográficos y de salud influyen en la relación entre la soledad, el aislamiento social y la función cognitiva. Ser mujer, de mayor edad, con bajo nivel educativo, vivir en áreas rurales, padecer alcoholismo, discapacidades funcionales y síntomas depresivos se asoció con mayor aislamiento social y soledad (37). Aquellos que desarrollaron demencia en el seguimiento compartieron algunas de estas características, sin embargo, algunos ya contaban con perfiles cognitivos más pobres al inicio del estudio (36). Las puntuaciones más altas en memoria se asociaron con mayor nivel educativo, mejores ingresos económicos y menor comorbilidad (39). La soledad persistente afectó más a mujeres, pero solo en hombres se vinculó con deterioro cognitivo progresivo (38).

A nivel estructural, la soledad persistente se relacionó con un menor volumen del lóbulo temporal (38), y en mujeres, principalmente aquellas portadoras del gen APOEε4,

un mayor índice de soledad se asoció con volúmenes reducidos en el lóbulo temporal y el hipocampo, y mayores en los ventrículos laterales (38). Esto puede guardar relación con los postulados que asocian a la soledad y el aislamiento social con un mayor estrés diario, lo que conduce a un aumento en los niveles de cortisol y citocinas inflamatorias, el cual altera la actividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, provocando daño neuronal en regiones cerebrales como el lóbulo frontal y el sistema límbico, lo que contribuye al deterioro de la función cognitiva (30, 34, 36). Además, las habilidades sociales involucran regiones del cerebro como los lóbulos prefrontal y temporal medial (41), por lo que su afección como en la soledad y el aislamiento social podría sustentar esa disminución en el volumen reportada.

La apolipoproteína E ϵ 4 (APOE ϵ 4) es considerada como el principal factor de riesgo genético para desarrollar Alzheimer (42), razón por la que fue incorporada como covariable cuando se examinó la relación entre diferentes tipos de soledad en adultos de mediana edad cognitivamente normales con la aparición de demencia y los cambios a nivel estructural. Acá se encontró que el gen APOE ϵ 4 se comportaba como un factor de riesgo independiente de enfermedad de Alzheimer, y cuando esta variable fue incluida en los análisis, la relación entre la soledad persistente y el riesgo de demencia perdieron significancia (30). Además, la afectación estructural también fue diferente en aquellos con soledad portadores del gen, donde se vio considerablemente afectado el lóbulo parietal (38), mas no conforma parte de cambios estandarizados ya que otro estudio difirió con este hallazgo (30).

Queda demostrado que el aislamiento social y la soledad constituyen factores de riesgo para enfermedades físicas y mentales; sin embargo, necesitan ser más estudiados en población de mediana edad sin incluir a adultos mayores, para así determinar la relación de manera específica y de acuerdo a ellos establecer medidas de promoción y prevención en salud.

V.- CONCLUSIÓN

Investigaciones recientes vinculan al aislamiento social y la soledad con el desarrollo de deterioro cognitivo en adultos de mediana edad. Hemos encontrado a través de diferentes estudios longitudinales que es más frecuente la asociación entre la soledad, en su forma persistente, con el deterioro en la memoria y en las funciones ejecutivas cuando son comparados con el aislamiento social, sin embargo, estos resultados no son absolutos, ya que también hubo grupos en los que más que la soledad, fue el aislamiento social el cual estaba asociado al deterioro en procesos cognitivos. El efecto sinérgico de la presencia de ambos factores en simultáneo se asocia a mayor deterioro en la memoria con el paso del tiempo, sin embargo, cuando se toman en cuenta variables moderadoras, principalmente la edad (mayor riesgo a mayor edad), la presencia de síntomas depresivos y ser portador de genes asociados a la enfermedad de Alzheimer, la asociación pierde significancia y en algunos casos pierde toda relación.

La soledad persistente se asoció con alteraciones estructurales cerebrales, como menor volumen en el lóbulo temporal, hipocampo y mayor volumen en los ventrículos laterales, especialmente en mujeres portadoras del gen APOE ϵ 4, pudiendo estos cambios estar relacionados con el impacto del estrés crónico asociado a la soledad, que aumenta los niveles de cortisol y citocinas inflamatorias, alterando el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y dañando regiones clave como el sistema límbico y el lóbulo frontal, contribuyendo al deterioro cognitivo. Si bien se han establecido teorías que intentan explicar cómo estos factores influyen en el deterioro de la cognición, se necesita más evidencia en relación a los mecanismos neuronales que subyacen al aislamiento social y la soledad.

La mayoría de estudios revisados mezclan población de mediana edad con adultos mayores, lo que podría traer consigo resultados no tan representativos de la población de mediana edad en específico. Por consiguiente, es necesario realizar

estudios enfocados solo en población de mediana edad para establecer si existe una relación significativa entre el aislamiento social, la soledad y la función cognitiva en adultos sanos. El aislamiento social y la soledad han alcanzado niveles preocupantes en los últimos tiempos y los datos encontrados sugieren una intervención de estos como prioridades en la salud pública.

VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yamada K, Wakaizumi K, Kubota Y, Murayama H, Tabuchi T. Loneliness, social isolation, and pain following the COVID-19 outbreak: data from a nationwide internet survey in Japan. *Sci Rep.* 20 de septiembre de 2021;11(1):18643.
2. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci.* marzo de 2015;10(2):227-37.
3. Surkalim DL, Luo M, Eres R, Gebel K, van Buskirk J, Bauman A, et al. The prevalence of loneliness across 113 countries: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 9 de febrero de 2022;376:e067068.
4. Loneliness and the Workplace; 2020 U.S. Report [Internet]. Cigna; 2020 ene. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://legacy.cigna.com/static/www-cigna-com/docs/about-us/newsroom/studies-and-reports/combating-loneliness/cigna-2020-loneliness-report.pdf>
5. Lim M. Australian loneliness report: a survey exploring the loneliness levels of Australians and the impact on their health and wellbeing [Internet]. Swinburne; 2018 ene [citado 23 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://figshare.swinburne.edu.au/articles/report/Australian_loneliness_report_a_survey_exploring_the_loneliness_levels_of_Australians_and_the_impact_on_their_health_and_wellbeing/26279857/1
6. Holt-Lunstad J. The Potential Public Health Relevance of Social Isolation and Loneliness: Prevalence, Epidemiology, and Risk Factors. *Public Policy & Aging Report.* 30 de diciembre de 2017;27(4):127-30.
7. Luhmann M, Hawkley LC. Age differences in loneliness from late adolescence to oldest old age. *Dev Psychol.* junio de 2016;52(6):943-59.
8. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Division of Behavioral and Social Sciences and Education; Health and Medicine Division; Board on Behavioral, Cognitive, and Sensory Sciences; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Health and Medical Dimensions of Social Isolation and Loneliness in Older Adults. *Social Isolation and Loneliness in Older Adults: Opportunities for the Health Care System* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020 [citado 17 de noviembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557974/>
9. Smith BJ, Lim MH. How the COVID-19 pandemic is focusing attention on loneliness and social isolation. *Public Health Res Pract.* 30 de junio de 2020;30(2):3022008.
10. O'Sullivan R, Burns A, Leavey G, Leroi I, Burholt V, Lubben J, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Loneliness and Social Isolation: A Multi-Country Study. *Int J Environ Res Public Health.* 23 de septiembre de 2021;18(19):9982.
11. Zhou Z, Mao F, Zhang W, Towne SD, Wang P, Fang Y. The Association Between Loneliness and Cognitive Impairment among Older Men and Women in China: A Nationwide Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health.* 12 de agosto de 2019;16(16):2877.

12. Cardona M, Andrés P. Are social isolation and loneliness associated with cognitive decline in ageing? *Front Aging Neurosci.* 23 de febrero de 2023;15:1075563.
13. Ren Y, Savadlou A, Park S, Siska P, Epp JR, Sargin D. The impact of loneliness and social isolation on the development of cognitive decline and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 1 de abril de 2023;69:101061.
14. Harrington K, Sliwinski MJ. *The Conversation.* 2020 [citado 17 de noviembre de 2024]. The loneliness of social isolation can affect your brain and raise dementia risk in older adults. Disponible en: <http://theconversation.com/the-loneliness-of-social-isolation-can-affect-your-brain-and-raise-dementia-risk-in-older-adults-141752>
15. Duong S, Patel T, Chang F. Dementia: What pharmacists need to know. *Can Pharm J (Ott).* 2017;150(2):118-29.
16. Durón-Reyes DE, Mimenza-Alvarado AJ, Gutiérrez-Gutiérrez L, Suing-Ortega MJ, Quiroz YT, Aguilar-Navarro SG, et al. Association of loneliness, social isolation, and daily cognitive function in Mexican older adults living in community during the first wave of COVID-19 pandemic. *Salud mental.* febrero de 2023;46(1):19-26.
17. Yamamoto T, Uchiumi C, Suzuki N, Sugaya N, Murillo-Rodriguez E, Machado S, et al. Mental health and social isolation under repeated mild lockdowns in Japan. *Sci Rep.* 19 de mayo de 2022;12:8452.
18. Kotwal AA, Cenzer I, Waite LJ, Covinsky K, Perissinotto C, Boscardin WJ, et al. The Epidemiology of Social Isolation and Loneliness among Older Adults During the Last Years of Life. *J Am Geriatr Soc.* noviembre de 2021;69(11):3081-91.
19. Evans IEM, Llewellyn DJ, Matthews FE, Woods RT, Brayne C, Clare L. Social isolation, cognitive reserve, and cognition in older people with depression and anxiety. *Aging Ment Health.* diciembre de 2019;23(12):1691-700.
20. Maharani A, Pendleton N, Leroi I. Hearing Impairment, Loneliness, Social Isolation, and Cognitive Function: Longitudinal Analysis Using English Longitudinal Study on Ageing. *Am J Geriatr Psychiatry.* diciembre de 2019;27(12):1348-56.
21. Fang F, Hughes TF, Weinstein A, Dodge HH, Jacobsen EP, Chang CCH, et al. Social Isolation and Loneliness in a Population Study of Cognitive Impairment: The MYHAT Study. *J Appl Gerontol.* diciembre de 2023;42(12):2313-24.
22. Evans IEM, Llewellyn DJ, Matthews FE, Woods RT, Brayne C, Clare L, et al. Social isolation, cognitive reserve, and cognition in healthy older people. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201008.
23. Estrella ML, Durazo-Arvizu RA, Gallo LC, Tarraf W, Isasi CR, Perreira KM, et al. Psychosocial Factors Associated with Cognitive Function among Middle-Aged and Older Hispanics/Latinos: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos and its Sociocultural Ancillary Study. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2021;79(1):433-49.
24. Li S, Zhang M, Han D, Wu Y, Zhao J, Liao H, et al. The effects of loneliness and social isolation on cognitive impairment-free life expectancy in older adults. *Aging Ment Health.* 2023;27(11):2120-7.
25. El Haj M, Jardri R, Larøi F, Antoine P. Hallucinations, loneliness, and social isolation in Alzheimer's disease. *Cogn Neuropsychiatry.* 2016;21(1):1-13.

26. Elío-Calvo D. LOS MODELOS BIOMEDICO Y BIOPSIICOSOCIAL EN MEDICINA. *Revista Médica La Paz*. 2023;29(2):112-7.
27. Bzdok D, Dunbar RIM. The Neurobiology of Social Distance. *Trends Cogn Sci*. septiembre de 2020;24(9):717-33.
28. Russo F. The Toxic Well of Loneliness. *Sci Am*. 19 de diciembre de 2017;318(1):64-9.
29. Montoliu T, Hidalgo V, Salvador A. The relationship between loneliness and cognition in healthy older men and women: The role of cortisol. *Psychoneuroendocrinology*. 1 de septiembre de 2019;107:270-9.
30. Akhter-Khan SC, Tao Q, Ang TFA, Itchapurapu IS, Alosco ML, Mez J, et al. Associations of loneliness with risk of Alzheimer's disease dementia in the Framingham Heart Study. *Alzheimers Dement*. octubre de 2021;17(10):1619-27.
31. Wilkialis L, Rodrigues N, Majeed A, Lee Y, Lipsitz O, Gill H, et al. Loneliness-based impaired reward system pathway: Theoretical and clinical analysis and application. *Psychiatry Res*. abril de 2021;298:113800.
32. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*. 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
33. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Tugwell P. Ottawa Hospital Research Institute. 2021 [citado 27 de noviembre de 2024]. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
34. Lara E, Caballero FF, Rico-Urbe LA, Olaya B, Haro JM, Ayuso-Mateos JL, et al. Are loneliness and social isolation associated with cognitive decline? *Int J Geriatr Psychiatry*. noviembre de 2019;34(11):1613-22.
35. Luchetti M, Terracciano A, Aschwanden D, Lee JH, Stephan Y, Sutin AR. Loneliness is associated with risk of cognitive impairment in the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. *Int J Geriatr Psychiatry*. julio de 2020;35(7):794-801.
36. Rafnsson SB, Orrell M, d'Orsi E, Hogervorst E, Steptoe A. Loneliness, Social Integration, and Incident Dementia Over 6 Years: Prospective Findings From the English Longitudinal Study of Ageing. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1 de enero de 2020;75(1):114-24.
37. Yu B, Steptoe A, Chen Y, Jia X. Social isolation, rather than loneliness, is associated with cognitive decline in older adults: the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Psychol Med*. octubre de 2021;51(14):2414-21.
38. Tao Q, Akhter-Khan SC, Ang TFA, DeCarli C, Alosco ML, Mez J, et al. Different loneliness types, cognitive function, and brain structure in midlife: Findings from the Framingham Heart Study. *EClinicalMedicine*. noviembre de 2022;53:101643.
39. Kang JW, Oremus M, Dubin J, Tyas SL, Oga-Omenka C, Golberg M. Exploring the differential impacts of social isolation, loneliness, and their combination on the memory of an aging population: A 6-year longitudinal study of the CLSA. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 1 de octubre de 2024;125:105483.

40. Middle Aged - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=middle+aged>
41. Spreng RN, Dimas E, Mwilambwe-Tshilobo L, Dagher A, Koellinger P, Nave G, et al. The default network of the human brain is associated with perceived social isolation. *Nat Commun.* 15 de diciembre de 2020;11(1):6393.
42. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron.* 13 de agosto de 2009;63(3):287-303.

VII. ANEXOS

1. Tabla Suplementaria N°1.- Estrategias de búsqueda en bases de datos

Estrategia de búsqueda PubMed, EBSCO
Fecha de publicación: 2019 – 2024 #1.- Loneliness OR homesickness #2.- "Social isolation" OR "isolation, social" OR "social exclusion" OR "exclusion, social" OR "social exclusions" #3.- Congnition OR cognitions OR "cognitive function" OR "cognitive functions" OR "function, cognitive" OR "functions, cognitive" OR "executive function" OR "executive functions" OR "function, executive" OR "functions, executive" OR "executive control" OR "executive controls" #4.- "Middle aged" OR "middle age"
Estrategia: #1 AND #2 AND #3 AND #4
Estrategia de búsqueda Science Direct *
Fecha de publicación: 2019 – 2024 #1.- Loneliness #2.- "Social isolation" #3.- Congnition OR "cognitive function" OR "executive function" #4.- "Middle aged" OR "middle age"
Estrategia: #1 AND #2 AND #3, #1 AND #2 AND #3 AND #4
Estrategia de búsqueda Scopus
Fecha de publicación: 2019 – 2024 #1.- TITLE-ABS-KEY (loneliness OR homesickness) #2.- TITLE-ABS-KEY ("social isolation" OR "isolation, social" OR "social exclusion" OR "exclusion, social" OR "social exclusions") #3.- TITLE-ABS-KEY (conginition OR cognitions OR "cognitive function" OR "cognitive functions" OR "function, cognitive" OR "functions, cognitive" OR "executive function" OR "executive functions" OR "function, executive" OR "functions, executive" OR "executive control" OR "executive controls") #4.- TITLE-ABS-KEY ("middle aged" OR "middle age")
Estrategia: #1 AND #2 AND #3 AND #4
*Máximo 8 operadores booleanos permitidos

2. Anexo 2: Registro en PROSPERO

[Register your review now](#)

[Edit your details](#)

You have 1 records

Records that are being assessed

These records have been submitted for publication and are being assessed by the editorial team. You cannot make changes to these records while they are going through the editorial process.

ID	Title	Status	Last edited
626945	Effects of social isolation and loneliness on the cognitive profile of middle-aged adults.	Not yet registered	13/12/2024 