

## El eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) al envejecer Cortisol salival en ancianos

## The hypothalamic pituitary adrenal axis (HPA) in aging Salivary cortisol in the elderly

FERNANDO GÓMEZ, CARMEN-LUCÍA CURCIO, ÁNGELA-MARÍA BENJUMEA •  
MANIZALES (COLOMBIA)

### Resumen

**Introducción:** el cortisol salival ha sido frecuentemente utilizado como un marcador de estrés. El cortisol tiene un importante ritmo diurno con elevaciones pico en las horas de madrugada, denominada respuesta del cortisol al despertar (RCD) con una caída durante el día. Los cambios al envejecer en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) son contradictorios.

**Objetivo:** este estudio examina la variación diurna de los niveles de cortisol salival en sujetos ancianos que viven en la comunidad.

**Diseño:** estudio trasversal descriptivo.

**Medio:** Poblacional. Participantes del estudio IMIAS (*International Mobility in Aging Study*).

**Participantes:** cuatrocientos cincuenta personas mayores de 65 años, hombres y mujeres con una submuestra (100) para la toma de cortisol salival.

**Mediciones:** los participantes recolectaron diez muestras de saliva, cinco por día, durante dos días así: al levantarse, 30 minutos (media hora) después de despertarse, una hora después de despertarse, en la tarde a las 3 pm y al acostarse. El cortisol fue evaluado mediante radioinmunoanálisis enzimático. Se evaluaron RCD, el área bajo la curva y la curva de patrón diurno.

**Resultados:** se encontró una RCD amputada con un perfil diurno aplanado y con los niveles más bajos en la noche. El patrón de curva encontrado se considera como un patrón "normal" de ritmo circadiano de cortisol al envejecer, que se caracteriza por tener una baja RCD y con una caída lenta a través del día.

**Conclusiones:** los ancianos muestran una menor respuesta del cortisol al despertar con un ritmo diurno reducido probablemente implicando una regulación alterada del eje HPA con el envejecimiento. (*Acta Med Colomb* 2016; 41:130-137).

**Palabras clave:** cortisol salival, envejecimiento, cambios relacionados con la edad, ritmo circadiano.

### Abstract

**Introduction:** salivary cortisol has been frequently used as a marker of stress. Cortisol has an important diurnal rhythm with peak elevations at the dawn hours, called cortisol awakening response (CAR) with a drop during the day. Aging changes in the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis are contradictory.

**Objective:** this study examines the diurnal variation of salivary cortisol levels in elderly subjects living in the community.

**Design:** a descriptive cross-sectional study.

**Medium:** populational. Participants of IMIAS study (*International Mobility in Aging Study*).

**Participants:** four hundred and fifty people over 65, men and women with a subsample (100) for the sampling of salivary cortisol.

**Measurements:** participants collected ten saliva samples, five per day, for two days in this way: when getting up, 30 minutes (half an hour) after waking up, an hour after waking up, in the

Dres. Fernando Gómez M., Carmen-Lucía Curcio B. y Ángela-María Benjumea: Programa de Investigaciones en Gerontología y Geriátrica. Departamento Clínico, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas. Manizales (Colombia).

Correspondencia. Dr. Fernando Gómez. Manizales (Colombia).

E-mail: gomez.montes@ucaldas.edu.co

Recibido: 11/VI/2015 Aceptado: 16/III/2016

afternoon at 3 pm and at bedtime. Cortisol was assessed by enzyme radioimmunoassay. CAR, the area under the curve and the curve of diurnal pattern were evaluated.

**Results:** an amputee CAR with a flattened diurnal profile and lower levels at night was found. Curve pattern found is considered a “normal” pattern of circadian rhythm of cortisol aging, characterized by having a low CAR and a slow fall throughout the day.

**Conclusions:** The elderly have a lower cortisol response to awakening with a reduced diurnal rhythm probably involving an altered HPA axis regulation with aging. (*Acta Med Colomb* 2016; 41: 130-137).

**Keywords:** *salivary cortisol, aging, age-related changes, circadian rhythm.*

## Introducción

En las últimas dos décadas, el cortisol ha llegado a ser uno de los marcadores fisiológicos más empleados para analizar las diferencias de la respuesta al estrés. El cortisol es una hormona glucocorticoide producida por la corteza adrenal en respuesta a la activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA). Bajo condiciones normales cuando se presenta un desafío o se percibe una amenaza, el eje HPA se activa y se produce un aumento de cortisol. Después que el desafío ha sido resuelto, los niveles de cortisol regresan a su estado basal (1).

La secreción de cortisol sigue un ritmo circadiano diurno; bajo condiciones normales, la producción más elevada de cortisol ocurre en la segunda mitad de la noche con un pico en las horas de la madrugada, que origina un fuerte aumento del cortisol dentro de los 20-30 minutos después de despertar, hasta dos veces el valor al despertar, la denominada respuesta del cortisol al despertar (RCD) y disminuye de manera progresiva durante el día para tener los picos más bajos durante la primera parte de la noche (20:00-2:00 a.m.) (2).

Así, se ha sugerido que la variación del ciclo diurno del cortisol puede ofrecer información valiosa en las influencias fisiológicas y medioambientales en el eje HPA y en consecuencias de salud relacionadas (3). Además, se ha considerado que el aplanamiento del ritmo diurno del cortisol es un indicador de carga alostática (4). Así, las variaciones en el perfil diurno han sido relacionadas con un número considerable de condiciones clínicas, especialmente se ha observado un perfil aplanado en personas con depresión, cáncer de mama, estrés postraumático y con severo estrés parental (5).

Sobre los cambios del cortisol al envejecer, mientras que en ratas y primates los hallazgos son consistentes: un hipercortisolismo con el umbral disminuido para mantener el proceso de realimentación negativo (2), los resultados en humanos son controvertidos. Algunos estudios han mostrado altos niveles de concentraciones de cortisol en la noche que resultan en un aumento generalizado del cortisol promedio en 24 horas, con un aplanamiento de la curva durante el día (6-10). En contraste, otros ancianos exhiben una caída abrupta de los niveles de cortisol (11), además, algunos investigadores no han encontrado relación entre edad y la secreción de cortisol durante el día (12, 13).

Respecto a la RCD se ha informado que se disminuye al envejecer, algunos investigadores han encontrado un menor aumento en los niveles basales de cortisol salival (14), pero otros no han encontrado diferencias con la edad (15). Otros han reportado que el envejecimiento se asocia con una RCD atenuada y un aplanamiento de la curva durante el día (9). Así es claro que no existe un consenso sobre cuáles son los cambios que se presentan en el cortisol al envejecer.

De otro lado, el impacto de la alteración del patrón diurno de cortisol puede ser de particular importancia para personas ancianas, en quienes los cambios en la función endocrina están asociados con inmunosenescencia, alteraciones de la función física, del bienestar mental y en la independencia. Una reducción o elevación del RCD y el aplanamiento del patrón diurno parece estar unido a consecuencias adversas de salud (14).

Este estudio pretende evaluar el ritmo diurno de los niveles de cortisol salival como valoración del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y examinar el patrón de curva exhibida en ancianos que viven en la comunidad.

## Material y métodos

### Participantes

IMIAS (*International Mobility in Aging Study*) es un estudio longitudinal financiado por *Canadian Institutes of Health Research / Instituts de recherche en Santé du Canada* (IRSC) realizado en cinco sitios: Tirana (Albania), Natal (Brasil), Manizales (Colombia), Kingston (Ontario, Canadá) y Saint Hyacinthe (Quebec, Canadá). El objetivo de IMIAS es incrementar el conocimiento de las diferencias de género en cuanto a: 1) Las exposiciones durante el curso de vida relacionados con movilidad, 2) El estrés relacionado con la edad, las respuestas inflamatorias y la movilidad y 3) La asociación entre condiciones crónicas específicas y la discapacidad de movilidad (16).

En este estudio la muestra fue recolectada entre enero y junio de 2012 en Manizales. Los participantes, entre 65-74 años, fueron reclutados al azar del registro del DANE. Las edades promedio de los hombres y mujeres fueron 70.3 (DE:4.7) y 70.4 (DE:4.7), respectivamente. La tasa de respuesta fue cerca del 100%. Los participantes fueron excluidos si tenían tres o más errores en la escala de orientación de la Prueba Cognitiva de Leganes (17), la cual fue administrada al comienzo de la entrevista. Además de la edad

y la aceptación, otro de los criterios de inclusión fue el no consumo de glucocorticoides. Todos los procedimientos se realizaron en el hogar del participante, excepto las pruebas de ejecución física y de visión que se realizaron en el puesto de salud. Los entrevistadores en cada sitio fueron entrenados usando el mismo entrenamiento estándar basado en videos, y capacitación en el protocolo estandarizado utilizando el mismo manual de procedimientos. Las entrevistas fueron realizadas por enfermeras profesionales.

El cuestionario incluye preguntas en cinco dominios (sociodemográfico, biomédico, funcional, salud mental y hábitos y aspectos sociales). Se incluyeron variables como condiciones crónicas autoinformadas, tensión arterial y evaluación de visión, uso de medicamentos, caídas, actividad física, síntomas depresivos conductas de salud, calidad de vida, características físicas sociales y económicas del vecindario, redes y soporte social y evaluación de espacio de vida. En el dominio funcional se incluyó fuerza de agarre y la aplicación de la batería corta de ejecución física (SPPB).

### Diseño del estudio

Este estudio es de corte transversal y descriptivo. Fue aprobado por el comité de ética de la institución universitaria donde se diseñó y organizó. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

### Muestra de saliva

El cortisol en saliva, en comparación con los análisis de sangre y otros tipos de pruebas de diagnóstico, es una medida fácil, se pueden hacer muestras repetidas durante el día, no genera estrés y permanece más estable a  $-20^{\circ}$  (18). Además, la prueba de saliva es particularmente útil para llevar a cabo evaluaciones cronobiológicas que abarcan horas y días, disminuye el riesgo de falsos positivos y se acepta como un excelente indicador de concentraciones libres de cortisol en la sangre (19).

Para la recolección de las muestras de saliva se tomó una submuestra de 100 ancianos, a los cuales se les proporcionó un 'kit' al momento de la encuesta que contenía los tubos para la recolección Salivette (Sarstedt AG & Co.) y se procedió según el protocolo establecido para tal fin. Este protocolo estipulaba que cada persona recolectara diez muestras de saliva, cinco por día, durante dos días así: al levantarse, 30 minutos (media hora) después de despertarse, una hora después de despertarse, en la tarde a las 3 pm y al acostarse. Se les indicó que antes de recolectar la saliva se debían enjuagar la boca con agua fría, sin cepillarse los dientes. Tampoco podían comer o beber en la hora previa a la toma de muestra. Se obtenía aproximadamente 1 ml de saliva, recolectado por salivación directa dentro de un tubo de vidrio estéril sin aditivos (*vacutainer*); se les indicó almacenarlas a  $4^{\circ}\text{C}$  en su nevera hasta ser entregadas en el laboratorio (hasta dos días), donde se almacenaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento. Con cada toma el anciano debía registrar la hora y si ingirió algún alimento, bebida alcohólica o si hizo ejercicio en la hora

previa. La toma durante dos días se realizó para identificar la estabilidad intraindividual entre días. Las primeras dos muestras del día fueron utilizadas para calcular RCD. En general, de acuerdo con el diario de autoinforme, se tomaron 1000 muestras, sin embargo se desecharon 40 muestras (cuatro personas); 20 por contaminación con expectoración y el resto por haber sido mal tapadas y derramarse durante el transporte. El promedio de tiempo entre despertarse y la toma de la primera muestra fue de 12 minutos, solamente ocho personas tomaron la primera muestra media hora después de despertar. El diario de autoinforme también indagaba a qué horas se había acostado la noche anterior, a qué horas se levantó en la mañana, cómo durmió la noche anterior (con una escala ordinal de muy bien, bien, mal y muy mal) y otra pregunta general de cómo era la calidad del sueño (muy bueno, bueno, malo y muy malo).

Las muestras de cortisol salival fueron enviadas a Montreal en hielo seco y analizadas usando un kit de radioinmunoanálisis enzimático (Salimetrics, State College, PA, USA).

### Análisis estadístico

El nivel promedio de cortisol se estableció utilizando los 10 valores durante los dos días. El análisis fue realizado así: el patrón del promedio de las cinco medidas repetidas de cortisol durante los dos días, la RCD, el área bajo la curva y la curva del patrón diurno. La RCD fue calculada a partir de la sustracción de la muestra dos (30 minutos después de despertar) menos la muestra uno (cortisol al despertar) con la información del segundo día (12). El área bajo la curva fue calculada utilizando el método trapezoide la cual se usa para incorporar múltiples medidas en el tiempo (20). La caída de cortisol diurno fue calculada por los valores de cada muestra de cada participante por separado, originando una curva para cada uno. Los datos de los dos días fueron utilizados en una regresión única. Beta, o la caída de esta línea, se utilizó para describir el perfil del cortisol diurno y se define como la caída diurna del cortisol (21).

Medidas repetidas de ANOVA fueron usadas para examinar el ritmo diurno de cortisol, primero en relación con la variable edad y segundo en relación con cada variable de interés, para evaluar los principales efectos de la edad y las variables de interés. Chi cuadrado fue utilizado en el caso de variables categóricas (como tabaquismo, consumo de alcohol, presencia o ausencia de comorbilidades). Para asegurar que la varianza de las variables independientes y de las covariables no fueran significativamente diferentes, la homogeneidad de la covarianza fue evaluada y confirmada. Análisis de regresión logística y ANOVA, según el caso, se utilizaron para establecer la relación entre RCD y las variables de interés.

## Resultados

En la Tabla 1 se presentan las características generales de la muestra, se encontraron diferencias por sexo en cuanto a: menor educación, mayor pobreza, un promedio mayor de

**Tabla 1.** Características generales de la población.

Característica	Población total	Hombres n = 450	Mujeres n= 225	Valor de p n= 225
<b>Sociodemográficas</b>				
Edad (años), promedio (DE)	70.4 (4.06)	70.37 (4,7)	70.45 (4,7)	0.85
Solteros (n %)	55 (12.2)	22 (9.8)	33 (14.7)	0.077
Menos de cinco años de educación (n)%	374 (83.1)	175 (46.8)	199 (53.2)	<0.001
No tiene ingresos (n %)	122 (27.1)	46 (37.7)	76 (62.3)	0.001
Pobreza	241 (53.6)	98 (43.6)	143 (63.6)	<0.001
Insatisfecho con ingresos (n %)	312 (69.3)	153 (49)	159 (41)	0.437
Vivir solo (n %)	58 (12.2)	29 (12.9)	29 (12.9)	0.556
Numero convivientes, promedio (DE)	2.4 (2.1)			
<b>Comorbilidades</b>				
Número de condiciones crónicas (promedio DE)	1.52 (1.2)	1.23 (1.1)	1.8 (1.2)	<0.001
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) (promedio DE)	26.0 (4.1)	25.2 (3.8)	26.7 (4.3)	<0.001
Hipertensión (n %)	256 (57)	119 (59.2)	137 (61.2)	0.077
Osteoartritis (n %)	115 (25.7)	28 (12.5)	87 (38.8)	<0.001
Enfermedades del corazón (n %)	86 (19.2)	48 (21.3)	38 (17)	0.240
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n %)	66 (14.7)	28 (12.4)	38 (17)	0.177
Diabetes mellitus (n %)	60 (13.4)	24 (10.7)	36 (16.1)	0.093
Cáncer (n %)	18 (4)	11 (4.9)	7 (3.1)	0.342
Enfermedad cerebrovascular (n %)	20 (4.4)	8 (3,6)	12 (5.4)	0.356
Osteoporosis (n %)	61 (13.5)	11 (4.9)	50 (22.3)	<0.001
<b>Eventos tempranos en la infancia</b>				
Mala autopercepción de salud primeros 15 años (n %)	28 (7.1)	8 (3.5)	21 (8.4)	0.685
Hambre primeros 15 años (n %)	47 (10.4)	23 (10.2)	24 (10.6)	0.785
Maltrato físico (n %)	55 (12.2)	22(9.8)	33 (14.7)	0.415
<b>Deterioro sensorial</b>				
Visión	245 (54.4)	85 (37.6)	160 (71.1)	0.518
<b>Caídas</b>				
Al menos una caída en el año anterior	150 (34.7)	76 (33.8)	80 (35.6)	0.927
Caídas recurrentes (dos o más) (n %)	73 (15.7)	35 (15.5)	37(16.4)	0.327
<b>Capacidad funcional</b>				
Dificultad en AVD físico (n %)	46 (10.2)	22 (9.7)	24 ( 10.6)	0.762
Dificultad caminar 400 m (n %)	54 (12.6)	28 (14)	26 (11.9)	0.307
Dificultad subir un tramo de escalera (n %)	91 (20.2)	48 (24)	43(19.6)	0.168
Velocidad de la marcha (m/s). Promedio (DE)	0.84 (0.18)	0.88 (0.17)	0.80 (0.17)	<0.001
Incorporarse de una silla (s). Promedio (DE)	1.2 (0.81)	1.10 (0.71)	1.24 (0.89)	0.086
Fuerza de agarre (kg/f) promedio (DE)	23.9 (7.5)	29.2 (6.1)	18.7 (4.3)	<0.001
SPPB promedio (DE)	9.5 (1.9)	9.7 (1.8)	9.3 (1.9)	0.015
<b>Características psicológicas</b>				
Mala autopercepción de salud (n %)	222 (49.4)	102 (45.3)	120 (53.6)	0.049
Deterioro cognoscitivo (PCL) < 22	33 (7.3)	26 (11.6)	7 (3.1)	<0.001
Depresión (CES-D >)	2 (0.4)			
<b>Hábitos</b>				
Tabaquismo (n %)	54 (12.9)	31 (15.5)	23 (10.5)	0.084
Alcoholismo (n %)	158 (35.1)	75 (37.5)	83 (37.9)	0.507
<b>Características sociales</b>				
Baja participación social	333 (74.2)	24 (10.7)	92 (41.1)	<0.001
Delitos en el barrio	245 (54.6)	117 (52)	128 (57.1)	0.159
Se siente inseguro en el barrio (n %)	157 (35)	74 (47.1)	83 (52.9)	0.243
Espacio de vida restringido	52 (11.6)	22 (9.8)	30 (13.3)	0.151
Abuso - maltrato físico de un familiar (n %)	34 (8.1)	13 (6.5)	21 (9.6)	0.161
Abuso - maltrato físico de la pareja (n %)	33 (7.3)	14 (7.1)	19 (8.8)	0.322

condiciones crónicas especialmente osteoartritis y osteoporosis y mayor índice de masa corporal entre las mujeres. En cuanto a la capacidad funcional las mujeres caminaban más despacio y tenían menor fuerza de agarre que los hombres. Respecto a los aspectos sociales, las mujeres tenían menor participación en actividades sociales, excepto en actividades religiosas. Sobre consumo de alcohol solamente 3.2% de la muestra tomaba alcohol de manera regular, y tabaquismo activo se encontró en 8.3%.

En la Tabla 2 se presentan los promedios del nivel de cortisol durante los dos días para el total de la población estudiada, distribuida por sexo. Se observan niveles dentro de los rangos referidos como normales para cortisol salival matutino (1.9-9.0 ng/mL) (2). Las mujeres presentaban niveles más elevados en el cortisol al despertar y media hora después, pero tenían niveles más bajos durante el resto del día comparados con los hombres. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas.

En cuanto a los patrones de la curva de caída diurna de cortisol, en la Figura 1 se muestran los niveles promedios de cortisol durante los dos días. Se evidencian niveles de cortisol elevados al despertar con un aumento gradual a la media hora de despertarse y posteriormente un aplanamiento de la curva durante el día, hasta llegar a su nivel más bajo al acostarse. Los datos para los dos días son similares.

Al indagar sobre el sueño y la calidad del sueño la noche previa a la toma de las muestras se encontró que 80.2% refirieron dormir bien o muy bien, 19.8% durmieron mal o muy mal. Respecto a la apreciación general de la calidad del sueño, 76.1% la consideraban bueno y muy bueno y 24% como malo o muy malo. En la Figura 2 se muestran las curvas de caída diurna de cortisol entre los dos grupos (según la noche previa y la calidad general del sueño). Se observan unos niveles más elevados de cortisol al despertar entre quienes duermen mal y tienen mala calidad general del sueño, con menor RCD en los que refieren dificultades para dormir. Sobre el promedio de la hora de irse a la cama la noche previa a la toma de muestras fue las 21:49 (DE:

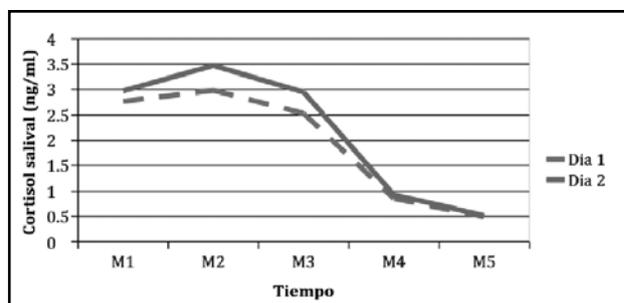


Figura 1. Curva diurna de cortisol salival.

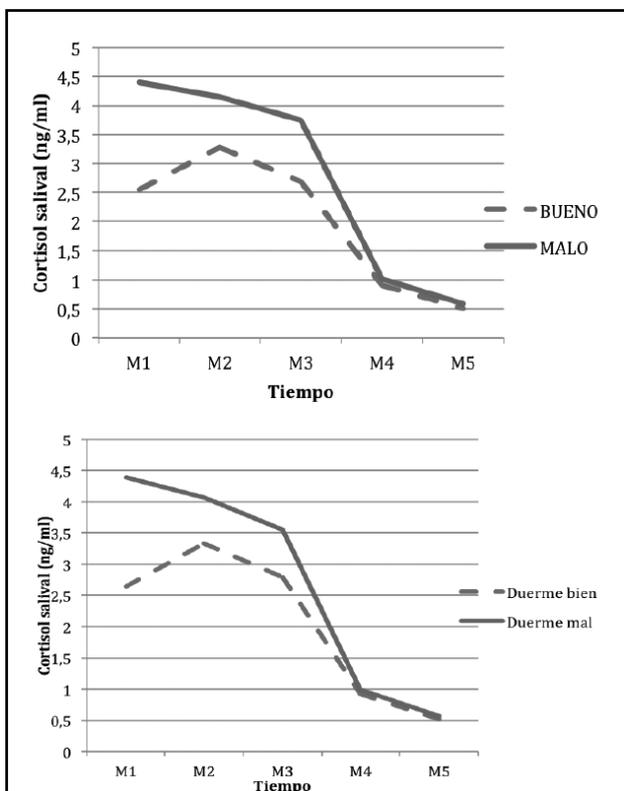


Figura 2. Curvas de cortisol salival según la calidad general del sueño y el sueño la noche anterior.

Tabla 2. Valores promedio de cortisol salival (ng/mL).

Cortisol salival	Total N=96		Hombres N=45		Mujeres N=51		p
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	
Muestra 1 (al despertar)	2.877	2.33	2.784	2.78	2.959	1.88	0.717
Muestra 2 (30 min después)	3.235	2.13	3.429	2.69	3.063	1.50	0.406
Muestra 3 (1 hora después)	2.739	2.00	2.982	2.67	2.525	1.12	0.268
Muestra 4 (3 p.m.)	0.893	0.61	0.987	0.80	0.810	0.36	0.160
Muestra 5 (al acostarse)	0.519	0.46	0.522	0.50	0.517	0.42	0.956
Promedio día 1	1.928	1.05	1.967	1.22	1.894	0.89	0.736
Promedio día 2	2.182	1.83	2.247	2.12	2.124	1.55	0.746
Promedio general	2.051	1.28	2.141	1.68	1.971	0.80	0.522
RCD: Diferencia M2-M1	0.495	0.246	0.675	2.91	0.337	1.99	0.504

RCD: respuesta de cortisol al despertar

3.32) y la hora de levantarse 5:50 (DE: 1.00). El promedio de horas de sueño fue 6.8 h (DE:1.5). Se encontraron niveles de cortisol promedio más bajos entre los que madrugaban pero sin significancia estadística.

En la Figura 3 se muestran los cambios en el cortisol salival durante el día entre los grupos de edad, a pesar de tener curvas más aplanadas en el grupo mayor no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los mayores y menores de 70 años. El promedio de nivel de cortisol mostraba niveles más elevados en los de mayor edad, sin diferencias estadísticas.

En la Figura 4 se muestran los cambios en el cortisol salival durante el día por sexo. Se encuentran niveles más elevados en hombres que en mujeres pero sin diferencias, sin embargo se evidencia un mayor aplanamiento de la caída de la curva en mujeres.

Para el RCD se encontró un significativo efecto de cohorte, el grupo de ancianos más jóvenes mostró una mayor respuesta que el grupo de ancianos mayores. En cuanto a sexo las RCD también tiene diferencias significativas. La RCD se relacionó estrechamente con Índice de Masa Corporal, incorporarse de una silla y con la presencia de comorbilidades como enfermedad cerebrovascular. En la Tabla 3 se muestran los resultados del análisis multivariado con las variables asociadas. Los niveles de cortisol al acostarse se relacionaron de manera significativa con edad, estado civil, educación, ingreso, índice de masa corporal, espacio de vida y con condiciones como diabetes mellitus y caídas.

## Discusión

Los ancianos de este estudio muestran una RCD amputada con un perfil diurno aplanado, consistente con los reportes previos respecto a RCD (9, 10, 14) y perfil diurno de cortisol (6-10). El patrón de curva que exhiben los ancianos

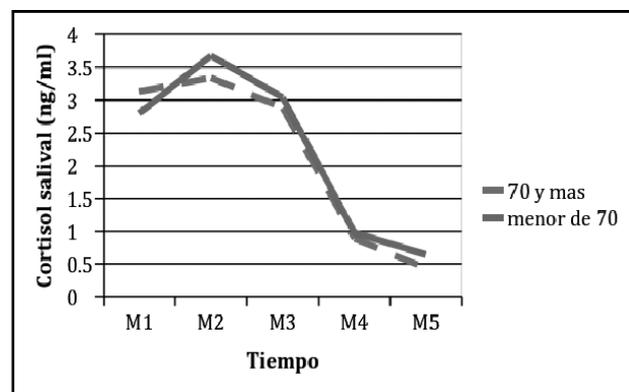


Figura 3. Curva de cortisol salival según grupos de edad.

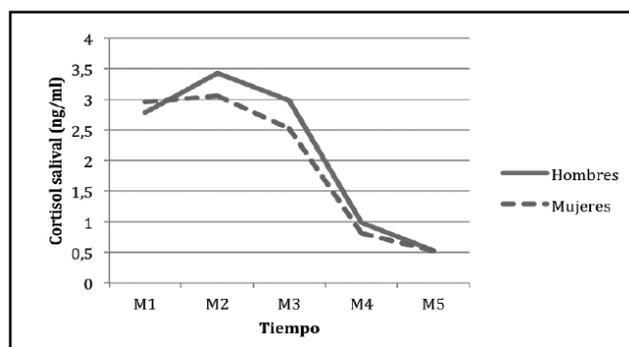


Figura 4. Curva de cortisol salival según sexo.

de nuestro estudio se considera como un patrón “normal” de ritmo circadiano de cortisol al envejecer, que se caracteriza por tener un bajo RCD y con una caída lenta a través del día. (22). Estos hallazgos indican una activación y desactivación alterada del eje HPA; así, parece existir una progresiva disminución de la inhibición endógena de la secreción de

Tabla 3. Resultados del análisis multivariado.

	Área bajo la curva con respecto al total		Área bajo la curva con respecto al incremento	
	B	p	B	p
Sociodemográficas				
Edad	-3.45	0.28	7.16	0.42
Sexo	-12.15	0.55	-11.75	0.83
Funcionales				
Incorporarse de una silla	0.78	0.77	-8.24	0.27
Condiciones de salud				
IMC	-3.59	0.16	-0.37	0.99
ECV	-122.09	0.17	631.126	0.000
Tabaquismo activo	1.56	0.90	-30.257	0.38
Consumo de alcohol regular	7.2	0.53	39.43	0.22
Factores de la muestra				
Hora de levantarse	-10.86	0.30	-122.90	0.65
Horas de sueño	10.55	0.14	-19.44	0.32
Cómo durmió	17.57	0.37	-73.42	0.17
Calidad del sueño	-13.99	0.47	33.39	0.53

IMC: índice de masa corporal. ECV: enfermedad cerebrovascular.

cortisol nocturno en hombres y mujeres, que se refleja en altos niveles de cortisol nocturno evidentes al despertar (7), una RCD disminuida y una lenta recuperación durante el día, lo cual indica un eje HPA con un rango reducido de regulación o de capacidad de adaptación ante este estímulo endógeno (6, 10). Esta pérdida de resiliencia es consistente con la hipótesis de “*wear and tear*” de exposición por largo tiempo al estrés, reflejo de la pérdida neuronal en el área hipocámpal y estaría relacionada con alteraciones de la memoria y los trastornos del sueño al envejecer (9).

La consistencia de los valores entre los dos días de recolección de la muestra, está evidenciando la confiabilidad del cortisol salival y por tanto la recomendación de su utilización en la práctica clínica (18). Así, el cortisol salival como indicador del eje HPA tiene ventajas sobre el cortisol plasmático y facilita los estudios sobre estrés y carga alostática en diferentes grupos poblacionales, incluyendo los ancianos (23).

Se ha establecido previamente la asociación entre conductas de salud, tales como dieta, sueño, tabaquismo y alcohol relacionado con la curva de cortisol diurno (24-25), el bajo número de ancianos con tabaquismo activo y consumo regular de alcohol probablemente fue la razón de no encontrar asociación. Respecto al sueño, a pesar de no existir asociación significativa, es evidente que los ancianos que durmieron mal la noche previa y que con mala autopercepción de la calidad del sueño presentan niveles elevados de cortisol al despertar, sin RCD y con una curva más aplanada durante el día, sugiriendo la asociación de la desregulación del eje HPA con trastornos de sueño al envejecer (11, 25). Además, la ausencia de asociación entre niveles de cortisol y el tiempo de despertar ha sido previamente reportado (15); sin embargo, un mayor RCD en quienes madrugan más sí es consistente con los reportes de la literatura (12, 14).

Se considera que las diferencias con la edad en la actividad del eje HPA son más probables en sujetos mayores de 70 años con la edad (26), sin embargo, nuestro estudio no encontró asociación con edad, como ha sido reportado previamente (15, 25). Recientemente un metaanálisis sobre desregulación del eje HPA y ejecución física en ancianos tampoco mostró asociación (27). Además, en este mismo metaanálisis, otras medidas de ejecución física como incorporarse de una silla, como en nuestro estudio, se asocia con niveles de cortisol salival, reforzando la posibilidad de incluir cortisol salival como medida intermedia o secundaria de estudios de intervención en fragilidad (27). Los niveles de cortisol observados, junto con la carencia de asociación entre la edad y el cortisol salival en nuestro estudio, podrían ser resultado de las marcadas diferencias individuales en la secreción de cortisol, que podría ser una razón para las inconsistencias en los hallazgos de cortisol al envejecer entre los estudios (10). Sin embargo, los hallazgos de este estudio, atenuación del RCD con una lenta recuperación, corroboran la desregulación del eje HPA al envejecer (10, 13, 25, 27).

Acorde con reportes previos (14, 26), no hay una asociación significativa entre género y cortisol salival, a pesar de encontrarse un mayor aplanamiento de la curva en el grupo de las mujeres. Sin embargo, este aspecto es muy controvertido, dado que otros estudios sí muestran diferencias de género (7, 15). Las diferencias en los hallazgos podrían deberse a las características de las muestras y a las técnicas de análisis de los diferentes estudios (24). Además, aunque la función exacta de la RCD sea desconocida, parece ser que el impacto de género en la RCD es muy pequeño (12, 25).

Varias fortalezas de este estudio deben ser mencionadas, el considerable número de ancianos mayores de 65 años incluidos en la muestra, puesto que la mayoría de estudios no se han incluido muestras importantes de este grupo etario (9, 24). Otra fortaleza es el número de muestras tomadas (en total 960 muestras), además el número de muestras evaluadas durante todo el día y no solamente al despertar o RDC, como es usual en muchos estudios, que permite establecer un patrón diurno del cortisol (10). También se debe insistir que en estudios sobre el eje HPA es fundamental controlar variables de confusión como la hora de despertar, y la calidad del sueño, que está estrechamente relacionada con el ciclo del cortisol diurno (12). De nuestro conocimiento, este es el primer estudio sobre eje HPA en ancianos latinoamericanos, previamente en la región se han publicado sobre niveles de cortisol salival en pacientes adultos con y sin síndrome de Cushing y con depresión en Chile (28) y cortisol plasmático en profesores universitarios colombianos (29).

También las limitaciones del estudio deben ser consignadas, el no incluir grupos de adultos para hacer las comparaciones de los niveles de cortisol dificulta precisar conclusiones definitivas sobre los cambios al envejecer; sin embargo, el tipo de curva encontrado es claramente característico del envejecimiento (22). Otra limitación es no incluir ancianos mayores de 75 años, puesto que no permite identificar el comportamiento del cortisol salival en los grupos de ancianos muy viejos (*very old*) o centenarios; dificultades para la toma de las muestras por comorbilidad asociada, física o mental, harían poco confiables las muestras de este grupo de edad. Otra limitación de este estudio es la ausencia de evaluación de otras variables médicas que alteran el ritmo diurno de cortisol como alteración endocrina o trastorno inmune, enfermedades psiquiátricas, enfermedad periodontal o trastornos de la alimentación. Por último, las variaciones que se presentan relacionadas con características psicosociales como el estado de humor durante el día, estresores agudos y factores medioambientales que alteran el patrón circadiano del cortisol diurno no fueron registradas.

En conclusión, nuestros hallazgos de una curva de cortisol diurno con una RCD amputada y con un perfil diurno aplanado durante el día en los ancianos estarían sugiriendo una menor respuesta a los signos estimulatorios originados del marcapasos circadiano en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, con una recuperación más lenta del eje HPA a través del día. Futuros estudios deben estar dirigidos a

establecer las asociaciones con condiciones de salud, estrés y otras situaciones adversas en la infancia.

## Declaración de fuentes de financiación y posibles conflictos de interés

Este estudio fue financiado por los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (*Canadian Institutes of Health Research*), proyecto: *New Emerging Team; gender differences immobility; reference number: AAM 108751*.

## Referencias

- Smith J, Toussaint, Heuser, et al. Stress and aging: theoretical and empirical challenges for interdisciplinary research. *Neurobiol Aging*, 2003; **24**(1): S77–S82.
- Maidana P, Bruno OD, Mesh V. Medición del cortisol y sus fracciones: una puesta al día. *Medicina* (Buenos Aires) 2013; **73**: 579-584.
- Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): Facts and future directions. *Int J Psychophysiol* 2009; **72**: 67–73.
- Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; **35** (1): 2-16.
- Lai JCL, Chong AML, Siu OT, Evans P, Chan CLW, Ho RTH. Social Network Characteristics and Salivary Cortisol in Healthy Older People. *Scien World J Vol* 2012, Article ID 929067, 8 pages doi: 10.1100/2012/929067.
- Deuschle M, Gotthardt U, Schweiger U, Weber B, Korner A, Schmider J, et al. With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. *Life Sci* 1997; **6**: 2239–2246.
- VanCauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 2468–2473.
- Luz, C., Dornelles, F., Preissler, T., Collaziol, D., Da Cruz, I. M., Bauer, ME. Impact of psychological and endocrine factors on cytokine production of healthy elderly people. *Mech Ageing Dev* 2003; **124**: 887–895.
- Heaney JLJ, Phillips AC, Carroll D. Aging, depression, anxiety, social support and the diurnal rhythm and awakening response of salivary cortisol. *Int J Psychophysiol* 2010; **78** (3): 201–208.
- Heaney JL, Phillips AC, Carroll D. Aging, health behaviors, and the diurnal rhythm and awakening response of salivary cortisol. *Exp Aging Res* 2012; **38** (3): 295-314.
- Ice GH, Katz-Stein A, Himes J, Kane RL. Diurnal cycles of salivary cortisol in older adults. *Psychoneuroendocrinology* 2004; **29**: 355–370.
- Edwards S, Evans P, Hucklebridge F, Clow A. Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology* 2001; **26**: 613–622.
- Wolf OT, Convit A, Thorn E, de Leon MJ. Salivary cortisol day profiles in elderly with mild cognitive impairment. *Psychoneuroendocrinology* 2002; **27**: 777–789.
- Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology* 2003; **28**: 35–47.
- Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, et al. Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci* 1997; **61**: 2539–2549.
- Zunzunegui M.V., Alvarado BE, Guerra R, Gómez F, Ylli A, Guralnik JM for IMIAS Research group. The mobility gap between older men and women: The embodiment of gender. *Arch gerontol geriatr* 2015; **61**(2):140-8.
- De Yébenes MJG, Otero A, Zunzunegui MV, Rodríguez-Laso A, Sánchez-Sánchez F, Del Ser T. Validation of a short cognitive tool for the screening of dementia in elderly people with low educational level. *Int J Geriatr Psych* 2003; **18** (10): 925–36.
- Kirschbaum, C., Hellhammer, D.H. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 1989; **22**: 150–169.
- Lavalle-González FJ, Villarreal-Pérez JZ, González G, Montes-Villarreal, Mancillas-Adame L, Tamez-Pérez HE, et al. Validación de la medición de cortisol en saliva de una población de adultos jóvenes. *Rev Endocrinol Nutr* 2011, **19** (4): 146-148.
- Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 2003; **28**: 916–931.
- Cohen S, Schwartz JE, Epel E, Kirschbaum C, Sidney S, Seeman T. Socio-economic status, race, and diurnal cortisol decline in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Psychosom Med* 2006; **68**: 41–50.
- Kumari M, Badrick E, Sacker A, Kirschbaum C, Marmot M, et al. Identifying patterns in cortisol secretion in an older population. Findings from the Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology* 2010; **35**: 1091–1099.
- Adam EK, Kumari M. Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research. *Psychoneuroendocrinology* 2009; **13** (10): 1423–1436.
- Vreeburg SA, Kruijtzter BP, van Pelt J, van Dyck R, DeRijk RH, Hoogendijk WJG, et al. Associations between sociodemographic, sampling and health factors and various salivary cortisol indicators in a large sample without psychopathology. *Psychoneuroendocrinology* 2009; **34**: 1109–1120.
- Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): Facts and future directions. *Int J Psychophysiol* 2009; **72**: 67–73.
- Nicolson N, Storms C, Ponds R, Sulon J. Salivary cortisol levels and stress reactivity in human aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; **52**: M68–75.
- Gardner M.P., Lightman S., Sayer A.A., Cooper C., Cooper R., Deeg D., et al., the HALCYON Study Team. Dysregulation of the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis and physical performance at older ages: an individual participant meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2013; **38**: 40–49
- Lopez M, Caamaño E, Romero C, Fiedler J, Araya V. Determinación de los niveles de cortisol salival en una muestra de sujetos de Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 2010; **138**: 168-174.
- Fajardo-Zapata A, Montejo-Angel F, Molano-Vargas G, Hernández-Niño J, Quintero-Guzmán A. Correlación entre los Factores de Riesgo Intralaboral y los Niveles Séricos de Cortisol en Docentes Universitarios. *Cienc Trab* 2013; **15** (46): 1-6.