La soledad. Un problema de salud pública.

Autor: Vicente Gasull Molinera. Médico de Familia.

Grupo de Salud Mental SEMERGEN



Definición y conceptos generales

Según la Real Academia Española de la Lengua (RAE), soledad se define como la "carencia voluntaria o involuntaria de compañía". También la define como "el pesar y la melancolía que se siente por la ausencia, muerte o pérdida de alguien o de algo".

Con esta última acepción, vemos que la soledad se define en términos de estados emocionales¹.

Los humanos somos una especie social. Nacemos y vivimos nuestras vidas en organizaciones sociales que varían en tamaño y composición. Estos grupos sociales sirven para muchos propósitos, incluida la provisión de protección, la oportunidad de identificar y procurar una pareja, la asistencia en la supervisión y crianza de la descendencia, la provisión colaborativa de refugio y alimentos... Para tener éxito e integrarse, el individuo debe adoptar un rol que satisfaga una necesidad en el grupo y evitar actividades que interrumpan el buen funcionamiento de este.

La soledad se ha definido como un estado emocional negativo que ocurre cuando existe una discrepancia entre las relaciones sociales preferidas y las reales de un individuo, o expresado de otro modo, entre los patrones de interacción social deseados y logrados. Esta discrepancia conduce a la experiencia negativa de sentirse solo y/o a la angustia y disforia de sentirse socialmente aislado incluso cuando se está entre familiares o amigos².

Así pues, sentirse solo no significa necesariamente estar solo, ni estar solo necesariamente significa sentirse solo. El ser humano requiere no solo la presencia de otros, sino también la presencia de otras personas significativas en las que poder confiar, con quienes poder planificar, interactuar y trabajar juntos para sobrevivir y prosperar; la presencia física de otras personas en el entorno social del individuo no es una condición suficiente, este necesita sentirse conectado con otras personas significativas para no sentirse solo. En consecuencia, uno puede estar temporalmente solo y no sentirse solo, ya que se siente muy conectado con su cónyuge, familia y/o amigos, incluso a distancia.

La subjetividad y la percepción del carácter hostil del entorno social es una característica de la soledad. Como dijo el actor Robin Williams: "Solía pensar que lo peor en la vida era terminar solo. No lo es. Lo peor de la vida es acabar con gente que te hace sentir solo" (2009)².

Esta característica de la soledad ayuda a diferenciar el aislamiento social subjetivo (soledad) del aislamiento social objetivo. Este último puede, ocasionalmente, llevar a una combinación de soledad y otros estados disfóricos (por ejemplo, ansiedad social, depresión) en los que la experiencia subjetiva de la persona de su entorno social juega un papel crucial.

En consecuencia, la **soledad** se puede definir como la condición en la que un individuo se percibe a sí mismo como socialmente aislado, incluso cuando está entre personas.

La soledad y la depresión comparten algunas características, pero la sola presencia de soledad no debe llevar a diagnosticar una depresión, ni otros trastornos mentales, y mucho menos tratarlos erróneamente. Durante muchas décadas se ha pensado que la soledad era simplemente un aspecto de la depresión; actualmente hay evidencia considerable que muestra que la soledad y la depresión son dos constructos diferentes y que la soledad aumenta el riesgo de depresión². Una diferencia potencial entre la soledad y la depresión es que mientras ambas están llenas de impotencia y dolor, la soledad se caracteriza por la esperanza de que todo sería perfecto si tan solo la persona solitaria pudiera unirse con otra persona anhelada³.

Aunque la soledad es más probable en poblaciones que están en riesgo de alienación social, aislamiento y separación (como personas mayores que viven solas y están aisladas de amigos y familiares; pacientes con trastornos psiquiátricos; pacientes con condiciones de salud que limitan sus capacidades comunicativas o movilidad, y/o grupos estigmatizados), cualquiera puede sentirse solo en cualquier momento. La soledad no discrimina, no se limita a los adultos mayores que están enfermos y viven solos, sino que puede presentarse, y es evidente a lo largo de la vida, en personas rodeadas de un gran número de otros adultos jóvenes o con numerosos contactos, seguidores y "amigos" en las redes sociales.

En la soledad se pueden distinguir tres dimensiones: soledad intima, soledad relacional y soledad colectiva, que se corresponden con las tres dimensiones que rodean el propio espacio atencional (Figura 1)².

_		
	Diferentes compartimentos del espacio	
Las tres dimensiones de la soledad	Espacio social	Espacio atencional
Intima	Emocional Núcleo central	Intimo Personal
Relacional	Social Grupo de simpatía	Social Casi extrapersonal
Colectiva	Red activa	Muy extrapersonal

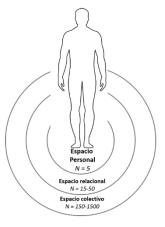


Figura 1. Las tres dimensiones de la soledad y los diferentes compartimentos del espacio².

La **soledad íntima** o **soledad emocional** se refiere a la ausencia percibida de una persona importante (por ejemplo, un cónyuge), persona en la que se puede confiar para recibir apoyo emocional durante las crisis, que brinda ayuda mutua y que afirma su valor como persona. Esta dimensión puede incluir hasta 5 personas (la "camarilla de apoyo", "el núcleo interno") y comprende a las personas de las que dependemos para el apoyo emocional durante las crisis⁴.

El mejor predictor (negativo) de la soledad íntima es el estado civil, lo que indica que las parejas íntimas tienden a ser una fuente principal de apego, conexión y apoyo

emocional para los adultos⁵. Tener una pareja/cónyuge se asocia con menores niveles de soledad íntima y, recíprocamente, perder a una pareja (por divorcio o viudez) se relaciona con una mayor soledad íntima².

La **soledad relacional** o **soledad social** se refiere a la ausencia percibida de amistades de calidad o conexiones familiares, es decir, conexiones del "grupo de simpatía" dentro del propio espacio relacional⁴. El "grupo de simpatía" puede incluir entre 15 y 50 personas y está compuesto por personas a quienes vemos regularmente y de quienes podemos obtener apoyo instrumental (por ejemplo, ayuda con proyectos, cuidado de niños, préstamos…)⁴. El espacio relacional es el que permite las comunicaciones e interacciones cara a cara.

Al igual que la soledad íntima, la soledad social se encuentra tanto en las mujeres como en los hombres, aunque hay evidencia de que esta dimensión puede tender a desempeñar un papel ligeramente mayor en la influencia de la soledad en las mujeres que en los hombres⁵.

El mejor predictor (negativo) de la soledad relacional en adultos de mediana edad y mayores es la frecuencia de contacto con amigos y familiares significativos⁵. Sin embargo, no es la cantidad de amigos, sino la calidad de los amigos significativos lo que cuenta.

La **soledad colectiva** se refiere a la ausencia de identidades sociales valoradas de por una persona. El ser humano ha desarrollado la capacidad y la motivación para entablar relaciones no solo con otros individuos sino también con grupos (p. ej., equipo deportivo, escuela, peña ...), con la consecuencia de promover la identificación social y la cooperación en condiciones adversas (p. ej., competición, guerra...).

Esta dimensión corresponde a la capa social más externa⁴, la "red activa" (p. ej., grupo, escuela, equipo o identidad nacional) en la que un individuo puede conectarse con otros similares a distancia en el espacio colectivo. Los vínculos en ella son débiles.

El mejor predictor (negativo) de soledad colectiva encontrado en adultos de mediana edad y mayores es el número de grupos voluntarios a los que pertenecen los individuos; a cuantas más asociaciones voluntarias pertenecen los individuos, menor es su soledad colectiva.

Esta dimensión de la soledad se encuentra también tanto en mujeres como en hombres, pero tiende a tener un peso ligeramente mayor en los hombres que en las mujeres⁵.

Tanto el aislamiento social como la soledad denotan cierto grado de desconexión social.

¿Qué importancia tiene la soledad?

La soledad y el aislamiento social son considerados un **problema de salud pública**, asociándose con malos resultados de salud tanto física como mental.

En los países industrializados se estima que una tercera parte de las personas la padecen y, como consecuencia de los cambios demográficos, con un rápido crecimiento de los adultos mayores, la proporción de personas afectadas está aumentando.

Internet ha transformado la forma en que las personas trabajan, juegan, buscan, compran, estudian, se comunican y se relacionan entre sí. Las personas están cada vez más conectadas digitalmente, pero la prevalencia de la soledad (aislamiento social percibido) también está aumentando.

En Estados Unidos la prevalencia (estimada del 11 al 17 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en adultos de mediana edad y mayores. Casi una cuarta parte de los estadounidenses mayores de 65 años que viven en la comunidad están socialmente aislados las tasas de prevalencia de la soledad son aún más altas Las estimaciones de distintas encuestas nacionales realizadas en 2018 señalaron estimaciones de prevalencia de soledad que oscilan entre el 22 % y el 47 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década de 1970) ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la decada del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la década del 1970 ha aumentado a más del 40 % en la decada del 1970

Se sugiere que el aislamiento social y la soledad pueden haber aumentado desde el comienzo de la pandemia de COVID-19, particularmente entre adultos jóvenes (18 a 25 años), adultos mayores, mujeres y personas de bajos ingresos⁹. Una encuesta realizada por Cigna describió a la Generación Z (adultos de 18 a 22 años) como la generación más solitaria⁹.

Una encuesta de 2010 realizada en Nueva Zelanda² muestra que el 33% de las personas de 15 años o más experimentaron soledad en las cuatro semanas anteriores a la encuesta. En el Reino Unido, según una encuesta en línea que se llevó a cabo en marzo de 2010, se han informado tasas de prevalencia de hasta el 45%, con estimaciones de un 5-6 % para personas que informan que se sienten "a menudo" solas y un 21-31 % para personas que informan que se sienten "a veces" solas¹⁰.

Factores de riesgo y protección de la soledad

La soledad es a menudo estigmatizada, trivializada e, incluso, ignorada, pero a medida que aumenta la prevalencia de la soledad, aumenta la evidencia de que la soledad es un factor de riesgo importante para los malos resultados de salud física y mental.

Los factores de riesgo para la soledad y el aislamiento social incluyen:

- condiciones de salud física predisponentes: p. ej., enfermedades crónicas, impedimentos funcionales)
- factores psicológicos y cognitivos: p. ej., depresión, ansiedad, y
- factores socioambientales: p. ej., forma de vida, insatisfacción con las relaciones familiares, pandemias, desastres naturales.

Entre los factores de riesgo y el aislamiento social o la soledad existe una relación bidireccional. Así, por ejemplo, la depresión puede conducir al aislamiento social, y el aislamiento social puede hacer que una persona sea más propensa a experimentar depresión.

En relación con las características sociodemográficas hay poblaciones que corren un mayor riesgo de aislamiento social y soledad. Son factores que influyen en un mayor riesgo: la raza y el origen étnico, la orientación sexual, la identidad de género, el nivel socioeconómico y la condición social (p. ej., inmigrantes, personas encarceladas) o el lugar de residencia (ej., entornos rurales y de escasos recursos)⁹.

Se ha documentado una mayor prevalencia de aislamiento social y soledad entre adultos mayores, lesbianas, gays, bisexuales y transgénero⁹.

Los factores demográficos y ambientales protectores para el **aislamiento social percibido** (**soledad**) incluyen matrimonio, tener descendencia, mayores niveles de educación y mayor número de hermanos, mientras que son factores de riesgo para la soledad el género masculino, la mala salud física, sobre todo si causa dolor crónico o discapacidad, el estrés laboral o social crónico, tener una red social pequeña y la falta de un cónyuge o pareja¹¹.

No obstante, la misma relación social objetiva puede ser percibida subjetivamente de distinto modo en base a una serie de factores que incluyen las experiencias previas del individuo, las atribuciones actuales y la preferencia general por el contacto social. Por ejemplo, el cónyuge puede ser percibido como cariñoso y protector o como explotador y aislador según la experiencia previa. Además, las personas pueden sentirse amenazadas y aisladas ante personas, en teoría, significativas, p. ej., un hermano en el que no se puede confiar, o pueden optar por estar solos mientras aún se sienten conectados con los demás (p. ej., una madre primeriza que toma un descanso del cuidado).

En definitiva, la percepción de soledad está mediada por la calidad percibida de las relaciones sociales.

Se consideran poblaciones especiales con mayor vulnerabilidad al aislamiento social y la soledad a los niños, adolescentes y jóvenes, a los grupos socioeconómicamente desfavorecidos y los varones.

La vulnerabilidad al aislamiento social percibido difiere a lo largo de la vida y, como se ha indicado anteriormente es en la población de mayor edad y en la adolescencia donde más han aumentado las tasas de prevalencia de soledad y aislamiento social objetivo.

En el anciano parecen lógicas las causas que llevan al aislamiento social percibido y objetivo (pérdidas de seres queridos y amigos, pérdida de rol, enfermedades crónicas, dependencia ...), pero en el adolescente, ¿cuáles son las causas de este aumento de prevalencia?

En la adolescencia se identifican propiedades únicas que conllevan un riesgo especial para el aislamiento social percibido. Estas incluyen (pero no se limitan a) cambios en el desarrollo, cambios en el desarrollo de la autonomía y la individuación, exploración de la identidad, maduración cognitiva, cambios en el desarrollo de la toma de perspectiva social y maduración física¹². Los cambios en el desarrollo que tienen lugar durante los años de la adolescencia pueden elevar el riesgo de aislamiento físico y aumentar las posibilidades de que estas experiencias se perciban como aislamiento social y se

interpreten como soledad. El mundo social cambia rápidamente durante los años de la adolescencia. Estos cambios alteran el contenido y la frecuencia de las experiencias sociales y la identidad de los participantes. A medida que cambian las experiencias sociales, también cambian las expectativas sobre las interacciones sociales¹². Las expectativas de autonomía y las demandas de individuación provocan a su vez cambios en las relaciones sociales¹².

Los grupos socioeconómicamente desfavorecidos pueden ser especialmente propensos al aislamiento social. Se ha documentado que los ingresos más bajos están asociados con una mayor soledad y una menor conexión social (p. ej., un mayor aislamiento social), y las personas de entornos más desfavorecidos socialmente tenían frecuencias cardíacas en reposo significativamente más altas en comparación con las personas socialmente más favorecidas⁹. Esta influencia fue mayor para los hombres que para las mujeres.

El sexo masculino también se considera un factor de riesgo y, de hecho, la asociación positiva entre el aislamiento social y la mortalidad por todas las causas fue mayor en adultos jóvenes y hombres⁹.

Consecuencias de la soledad

Existe evidencia consistente que relaciona el aislamiento social y la soledad con peores resultados de salud general, y, en particular, de la salud cardiovascular y mental¹³.

La soledad puede contribuir a una constelación de disfunciones físicas y psiquiátricas y/o factores de riesgo psicosociales, incluida la sintomatología depresiva, alcoholismo, pensamientos suicidas, conductas agresivas, ansiedad social e impulsividad².

A) Consecuencias en la salud cardiovascular

Son múltiples los estudios (observacionales, de cohortes, metaanálisis ...) que relacionan la soledad y el aislamiento social con malos resultados de salud cardiovascular y mayores tasas de mortalidad cardiovascular y por todas las causas. No obstante, hay que dejar claro que los resultados no son concluyentes, son inconsistentes y en algunos casos los resultados de un metaanálisis/estudio son contradictorios con los encontrados en otro e incluso, en muchas ocasiones, al realizar un ajuste por factores de riesgo convencionales biológicos, conductuales, socioeconómicos, psicológicos y relacionados con la salud se explica la mayor parte del exceso de riesgo.

A pesar de ello y aunque los tamaños del efecto se consideren pequeños, el impacto en la salud de la población sigue siendo grande, dada la elevada prevalencia del aislamiento social y la soledad en la población. Además, los efectos pueden estar subestimados debido a la baja representación o la pérdida de seguimiento en estudios longitudinales de individuos y grupos que pueden tener un mayor riesgo tanto de aislamiento social como de soledad, como son los individuos de grupos raciales y étnicos subrepresentados, personas con múltiples afecciones crónicas (incluidas deficiencias físicas y visuales) y aquellos con niveles más bajos de educación, ingresos, riqueza o estatus social (p. ej., inmigrantes, personas encarceladas).

Los resultados más destacados encontrados son:

- Aumento del riesgo de incidencia de cardiopatía coronaria⁹ con el aislamiento social o la soledad. Sin embargo, en un estudio el aislamiento social no se asoció de forma independiente con incidencia de cardiopatía coronaria o accidente cerebrovascular, mientras que la soledad sí se asoció de forma independiente con un mayor riesgo y, el aumento de riesgo no estuvo mediado por los factores biológicos tradicionales de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)⁹.
- Aumento de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas⁹.
- La soledad y el aislamiento social son factores pronósticos tras un evento cardiovascular. Tener unas redes sociales pobres se asocia con eventos cardiovasculares recurrentes y mortalidad en pacientes con cardiopatía coronaria significativa y en pacientes mayores de 65 años hospitalizados por IM.
- El aislamiento social aumenta el riesgo de hospitalización por **insuficiencia cardíaca**. El aislamiento social, vivir solo y redes sociales subóptimas, son indicadores pronósticos en pacientes con IC y se ha demostrado que aumentan el riesgo de reingresos hospitalarios relacionados con la IC⁹.
- Se ha observado un mayor riesgo de **accidente cerebrovascular** incidente con el aislamiento social y la soledad⁹. Por otro lado, la interacción social juega un papel importante en la promoción de la recuperación del accidente cerebrovascular.

El aislamiento social infantil está asociado con factores de riesgo cardiovascular en la edad adulta como sobrepeso, hipertensión, niveles más elevados hemoglobina A1c y PCR⁹. En los jóvenes con aislamiento social se encuentran valores de PCR más elevados, más angustia psicológica, menos logros educativos/profesionales y peores comportamientos de salud (obesidad, tabaquismo) a lo largo de la edad adulta⁹.

B) Consecuencias en la salud mental

La soledad y el aislamiento social tienen efectos nocivos para la salud mental, así es frecuente que la persona que la padece se muestre irritable, deprimida y egocéntrica y se asocia con un aumento de la mortalidad prematura (aumento del 26%)¹⁵. La soledad se ha asociado con aislamiento social objetivo, depresión, introversión y habilidades sociales deficientes.

Los sentimientos de soledad son más frecuentes entre las personas con enfermedades mentales que en la población general¹⁶.

Son escasos los estudios que revisen y sinteticen la evidencia sobre la relación entre la soledad y el apoyo social percibido y el curso de los problemas de salud mental existentes, así como estudios prospectivos, a partir de los cuales, se deduzcan inferencias sobre la dirección y causalidad entre soledad y problemas de salud mental.

En un estudio de adultos mayores con depresión mayor, distimia o depresión menor, el 83% de los encuestados reportaron soledad y el 38% reportaron soledad severa. En comparación, solo el 32% de las personas mayores no deprimidas se sentían solas y el 4% muy solas utilizando la misma escala de soledad. Para las personas con depresión,

los estudios transversales han encontrado que hasta el 40 % de los encuestados se sienten solos la mayor parte del tiempo, con una probabilidad diez veces mayor de sentirse solo en comparación con la población general¹⁶.

En definitiva, hay evidencia sustancial de estudios prospectivos de que las personas con depresión que perciben su apoyo social como más pobre tienen peores resultados en términos de síntomas, recuperación y funcionamiento social. Así, un apoyo social percibido más pobre es¹⁶:

- predictor significativo de peor satisfacción con la vida, mayor gravedad de los síntomas depresivos en los seguimientos y un estado psiquiátrico más grave.
- predictor de tasas más bajas de recuperación/remisión en el seguimiento y un tiempo más prolongado hasta conseguir la remisión.
- predictor de mayor probabilidad de recibir pensiones por discapacidad y de tener una discapacidad funcional grave.
- predictor de menor ajuste social y laboral. Un mayor apoyo social amortigua las disfunciones funcionales en el desempeño de las actividades de la vida diaria¹⁶.

Hay evidencia de que una mayor soledad predice un peor resultado de depresión¹⁶.

La soledad es un factor de riesgo de suicidio por sí sola; si a ello añadimos la influencia negativa que tiene sobre la prevalencia y pronóstico de la depresión, que es otro factor de riesgo de suicidio, no es de extrañar el aumento de las tasas de suicidio en las personas con soledad o aislamiento social objetivo.

También hay evidencia de asociaciones entre el apoyo social percibido y los resultados en esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos de ansiedad¹⁶.

En una comparación de personas con psicosis y una muestra de población general con características demográficas similares, la prevalencia de soledad entre personas con psicosis fue del 79,9 % en comparación con el 35 % en la población general¹⁶.

En los pacientes con esquizofrenia un mayor apoyo de los amigos se asocia con una mayor satisfacción con la calidad de vida y mejores puntuaciones en funcionamiento social; no predice una mayor funcionalidad global¹⁶.

Con respecto a los pacientes con trastorno bipolar un menor apoyo social se asocia con una mayor depresión a lo largo del tiempo, mayor deterioro en el funcionamiento y un tiempo más largo de recuperación de la funcionalidad. Por el contrario, un mayor apoyo reduce el riesgo de recurrencia¹⁶.

En los pacientes con trastorno de ansiedad el menor apoyo social se asocia con una ansiedad más severa y el mayor apoyo con mayores tasas de remisión a los seis meses de seguimiento¹⁶.

Los metaanálisis que han examinado la asociación entre soledad y **demencia** muestran resultados dispares. Uno informó un aumento del 26 % en el riesgo de demencia, mientras que otro informó un aumento estadísticamente no significativo del riesgo de

demencia⁹. Varios estudios también han informado un mayor riesgo de **demencia de Alzheimer** incidente con la soledad, pero no con el aislamiento social⁹.

La integración social (menos aislamiento social) reduce la tasa de **deterioro cognitivo**⁹.

C) Consecuencias en otras condiciones

La soledad y el aislamiento social son predictivos de la aparición de dolor crónico en estudios longitudinales¹⁶.

El papel del aislamiento social y la soledad en otras condiciones y sus consecuencias socioeconómicas es menos claro, pero se ha indicado que la soledad es, también, un factor de riesgo de obesidad, aumento de la resistencia vascular, presión arterial elevada, aumento de la actividad adrenocortical pituitaria hipotalámica, sueño más fragmentado con disminución del sueño reparador, disminución de la inmunidad, subexpresión de genes que contienen elementos de respuesta antiinflamatoria de los glucocorticoides y una regulación positiva de las transcripciones de genes proinflamatorios, proporciones anormales de glóbulos blancos circulantes (p. ej. neutrófilos, linfocitos y monocitos) y mortalidad prematura².

¿Cuál es el nexo de relación entre la soledad y los malos resultados en salud?

Podemos decir que la soledad y el aislamiento social influyen en los malos resultados de salud a través de factores mediadores que podemos agrupar en: conductuales, psicológicos y fisiológicos (Ver Figura 2).

A) Factores conductuales.

Se han documentado asociaciones positivas significativas entre la soledad y las conductas de fumar¹⁴. Igualmente, el aislamiento social se asocia con niveles más bajos de actividad física autoinformada y consumo de frutas y verduras¹⁷ y mayor tiempo sedentario; sin embargo, no se ha documentado ninguna asociación de la soledad con la actividad a lo largo del tiempo y una mayor probabilidad de pasar de ser físicamente activo a inactivo¹⁸.

En cuanto al consumo de alcohol, los resultados obtenidos son mixtos, lo que sugiere que la edad de la población y la evaluación del consumo de alcohol pueden influir en las asociaciones. Así, por ejemplo, sí se encontró una asociación positiva entre la soledad y el consumo no saludable de alcohol en los adolescentes¹⁹.

Se han reportado datos equívocos sobre la asociación entre aislamiento social, soledad y obesidad; sin embargo, faltan datos longitudinales que examinen explícitamente el aislamiento social y la soledad como predictores de obesidad²⁰.

La adherencia a la medicación y el uso de atención médica, también pueden ser mediadores importantes entre el aislamiento social, la soledad y las ECV⁸; sin embargo, se necesitan más datos longitudinales para identificar la secuencia temporal y evaluar la magnitud de su contribución.

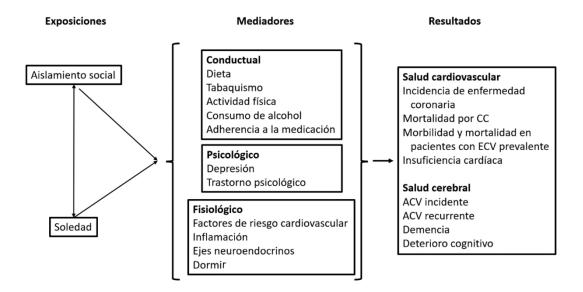


Figura 2. Modelo conceptual que examina las asociaciones entre el aislamiento social, la soledad y los resultados.

Una posible explicación sobre la asociación entre el aislamiento social y una mayor morbilidad y mortalidad se basa en las alteraciones que la soledad ocasiona en los comportamientos en salud. La hipótesis "del control social" enfatiza el impacto de los amigos y la familia en los comportamientos de salud de una persona. Específicamente, la hipótesis postula que las obligaciones internalizadas y la influencia manifiesta de los miembros de la red (por ejemplo, cónyuges, familiares, amigos) alientan a las personas a exhibir buenos comportamientos de salud (como sueño adecuado, dieta, ejercicio y cumplimiento de los regímenes médicos) y disuadir a las personas de conductas nocivas para la salud (como fumar, comer en exceso, abusar de las drogas y consumir alcohol en exceso). En suma, la hipótesis del control social pone el foco en el control social de los comportamientos y conductas de salud de una persona.

B) Factores psicológicos

Los factores psicológicos, como la depresión, se han asociado con la soledad y el aislamiento social; las asociaciones con la soledad son más fuertes⁹.

La soledad se asocia con angustia psicológica moderada y alta, síntomas depresivos y deterioro de la salud percibida⁹.

Los síntomas depresivos y la actividad física explican en gran medida la asociación entre la soledad y la mortalidad por ECV y por todas las causas⁹, además de ser un factor pronóstico para la recurrencia de cardiopatía coronaria, independientemente de los factores de riesgo cardíaco⁹.

C) Factores fisiológicos (respuesta al estrés, carga alostática, inflamación)

En las sociedades industrializadas, la mayoría de los factores estresantes cotidianos no son ni extremos ni constituyen amenazas vitales. Las personas en las sociedades contemporáneas no obtienen sus úlceras por ser perseguidas por tigres dientes de sable, sino que están sometidas a estresores sociales, y en este sentido, la soledad se constituye en un factor estresante.

Aun cuando no es objeto de este trabajo estudiar la reacción de adaptación al estrés sí es conveniente recordar que en ella desempeñan un papel esencial el eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal (HPA) y el eje simpático adreno-medular (SNS). Ambos ejes van a estar regulados por la corteza prefrontal y por regiones límbicas (amígdala y núcleo del lecho de la estría terminal [BNST]) que tienen conexiones con el tronco de encéfalo (locus coeruleus) y núcleo paraventricular del hipotálamo.

El hipotálamo secreta CRH (hormona liberadora de corticotropina) que actuará sobre la hipófisis determinado la liberación de ACTH (hormona corticotropa) que a su vez al actuar sobre la corteza suprarrenal estimula la producción y liberación de glucocorticoides al torrente sanguíneo. Con el aumento del nivel de glucocorticoides circulantes se establece un mecanismo de contrarregulación (feedback) negativo a nivel de hipotálamo e hipófisis que impide el aumento descontrolado de los glucocorticoides plasmáticos. Por otro lado, el SNS secreta catecolaminas al torrente sanguíneo (Ver Figura 3).

El HPA es sensible a la interpretación que hace el cerebro de las amenazas y los factores estresantes y, a su vez los factores estresantes significativos pueden alterar la actividad del eje HPA.

Se ha observado que la soledad, generalmente, se asocia con niveles más altos de activación del eje HPA, si bien, esta asociación alcanzó significación estadística solo para la soledad crónica.

La investigación humana existente sugiere que el aislamiento social percibido (soledad) y las amenazas sociales se asocian consistentemente con la actividad del eje hipotálamo-hipofiso-corticoadrenal (HPA)²¹. Se ha observado que los niveles más altos de soledad se asocian con niveles más altos de cortisol plasmático y con mayores respuestas de cortisol al despertar.

Algunos datos también sugieren una asociación entre el aislamiento social percibido y el aumento de los niveles circulantes de catecolaminas, aunque los hallazgos del eje simpático adrenomedular (SAM) son menos numerosos y consistentes y pueden atribuirse, al menos en parte, a diferencias en el estrés percibido en lugar de al aislamiento percibido per se²¹.

Los glucocorticoides influyen en una amplia gama de funciones fisiológicas que incluyen la regulación del metabolismo hidrocarbonado, el control inflamatorio, la actividad cardiovascular (p. ej., función endotelial, aterosclerosis), inmunidad celular y humoral, procesos reproductivos y neurodegenerativos y apoptosis. Entre estos efectos se encuentran los efectos no genómicos de acción relativamente rápida, pero la mayoría están mediados por efectos genómicos de acción más lenta, donde hasta el 20% del genoma expresado en un tejido es susceptible a la influencia de la acción directa e indirecta de glucocorticoides, estrógenos y andrógenos²¹.

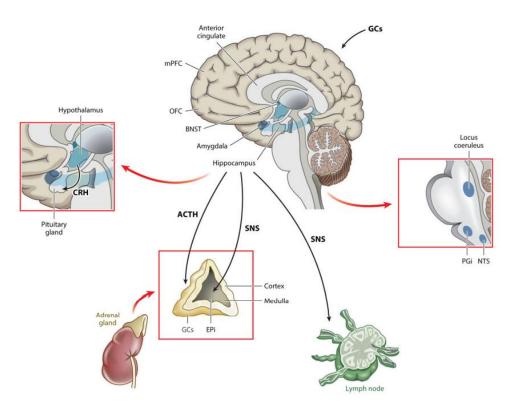


Figura 3. Esquemas del eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical (HPA), del eje simpático adrenomedular (SAM), y la inervación del tejido de los ganglios linfáticos por el sistema nervioso simpático (SNS)²¹. El eje HPA controla los niveles de glucocorticoides (GC) circulantes a través de una cascada que comienza con señales de la corteza prefrontal y regiones límbicas al núcleo paraventricular del hipotálamo, que secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el sistema portal hipofisario. Esta actividad estimula la hipófisis anterior para que libere hormona adrenocorticotropa (ACTH). ACTH viaja a través de la sangre a la corteza suprarrenal, donde actúa sobre los receptores de melanocortina tipo 2 para estimular la secreción de hormonas glucocorticoides (GC) en la circulación. La regulación del GC se logra sistémicamente a través de un circuito de retroalimentación negativa involucrando estructuras superiores del eje HPA (en particular, el hipocampo), por lo que el aumento de las concentraciones circulantes de cortisol inhibe la secreción de CRH del hipotálamo y disminuye la producción de ACTH en la glándula pituitaria al unirse a receptores de glucocorticoides y de mineralocorticoides (GR y MR, respectivamente). Ambos procesos conducen a una disminución de la secreción de cortisol de la glándula suprarrenal. El eje SAM controla los niveles de epinefrina circulante (EPi). El SNS, a través de las neuronas preganglionares (el nervio esplácnico), se proyecta desde el sistema nervioso central directamente a las células de la médula suprarrenal, que secreta principalmente EPi (además de cantidades más pequeñas de norepinefrina y dopamina) en el sistema circulatorio donde sirve para acelerar el metabolismo y aumentar la energía disponible. Además, hay un suministro directo de norepinefrina por fibras nerviosas del SNS a los órganos del sistema inmunitario, como como los ganglios linfáticos, el bazo y el timo; las células inmunitarias coordinan las respuestas a la lesión tisular e infección.

La soledad se ha asociado a una competencia inmunológica celular más pobre y a una activación de células asesinas naturales (*natural killer*) y blastogénesis (proliferación celular al mitógeno, fitohemaglutinina) más baja en los grupos solitarios que en los no solitarios. El cortisol actúa sobre los receptores de glucocorticoides en los leucocitos, lo que conduce a una supresión de redes de genes proinflamatorios [p. ej., bloqueo de la transcripción mediada por el factor nuclear (NF)-κB, de genes de citocinas proinflamatorias como IL1B, IL6, IL8 y TNF]²¹.

Aunque los mecanismos de retroalimentación negativa a nivel del SNC operan para limitar las concentraciones de cortisol, el aislamiento social crónico puede contribuir a la resistencia a los glucocorticoides y a la correspondiente reducción de la retroalimentación negativa que restringe la activación del HPA, con lo que los niveles de glucocorticoides se mantienen elevados con los consiguientes efectos deletéreos que ocasionan, por ejemplo, en el metabolismo hidrocarbonado²¹.

Con la aparición de la resistencia a los glucocorticoides, el receptor glucocorticoideo se vuelve menos eficiente en la transducción endógena de señales de glucocorticoides, aumentando complementariamente la activación de genes proinflamatorios y originando así una biología inflamatoria que puede contribuir al desarrollo de enfermedades que van desde la diabetes tipo II y la aterosclerosis hasta la neurodegeneración y la metástasis tumoral. La investigación ha relacionado la soledad con un perfil de expresión génica proinflamatoria y un aumento del riesgo de enfermedad inflamatoria en individuos crónicamente solitarios²¹.

Aunque estudios longitudinales en humanos y estudios experimentales en animales indican que el aislamiento percibido tiene un efecto en el eje HPA, el papel causal del aislamiento social es difícil de probar de manera concluyente en humanos.

La naturaleza de la relación que se interrumpe con el aislamiento, la interpretación que hace el cerebro del entorno social y la duración del aislamiento son influencias importantes en la respuesta neuroendocrina al aislamiento social. Estos resultados son consistentes con la noción de que no es la presencia o ausencia objetiva de compañía lo que determina la activación del HPA sino la interpretación del cerebro de la presencia o ausencia de esta.

Cuanto más conectados socialmente están los individuos, menos probable es que experimenten manifestaciones fisiológicas de estrés crónico, conocidas como carga alostática.

La interacción con los demás tiene, generalmente, efectos saludables pero el aislamiento social percibido puede disminuirlos como consecuencia de que la soledad genera unas alteraciones comportamentales consistentes en un aumento de la vigilancia de las amenazas sociales y una disminución las recompensas que se obtienen de las relaciones interpersonales²¹.

La persona con soledad muestra una tendencia a fijarse y estar centrada en los aspectos/acontecimientos negativos del día a día y de las interacciones sociales. Así, la investigación de imágenes de resonancia magnética funcional indica que la soledad está asociada con una mayor activación de la corteza visual en respuesta a imágenes sociales negativas en contraste con las imágenes sociales no negativas, y la investigación de seguimiento ocular muestra, de manera similar, que en las personas con mucha soledad es más probable que primero se fijen y pasen una mayor proporción de su tiempo de visualización inicial mirando estímulos socialmente amenazantes en una escena social.

Los estudios que prueban explícitamente las vías de mediación entre el aislamiento social, la soledad y la ECV son escasos y equívocos. Los comportamientos no saludables y las comorbilidades median el 21% de la asociación entre el aislamiento social y la mortalidad⁹.

Intervenciones para reducir la soledad

Se han realizado diferentes tipos de intervenciones para intentar mitigar la soledad: individuales, terapia de grupo e intervenciones comunitarias más amplias.

Un primer modelo de intervención sería brindar apoyo social a individuos solitarios. Ahora bien, como ya se ha mencionado, en la soledad no se trata solo de obtener apoyo, sino de conectar con personas significativas para el individuo con soledad de las que obtener el apoyo en períodos de crisis, pero también devolverlo, es decir tener una relación y ayuda mutua.

Un segundo modelo ha sido aumentar las oportunidades de interacción social. Pero, como también se ha señalado anteriormente, una gran cantidad de contactos, físicos o por medio de redes sociales, no equivale a relaciones de alta calidad. Los efectos de nuestra propia mentalidad (lo que pensamos, lo que percibimos) implican mecanismos tanto conscientes como no conscientes que condicionan la interacción social²; si las personas solitarias quieren conectarse, su hipervigilancia no consciente de la amenaza social puede llevarlas a ser negativas y alejarse de los demás.

Un tercer modelo para reducir la soledad se basa en enseñar a las personas solitarias a dominar las habilidades sociales. Para las personas que carecen de habilidades sociales, esto puede ser efectivo, pero las personas se sienten solas por muchas razones además de las habilidades sociales deficientes²². La mayoría de los adultos tienen al menos habilidades sociales mínimas, pero es más probable que estos adultos recurran más a estas habilidades sociales cuando se encuentran con niveles bajos de soledad que cuando los niveles de ella son altos²².

Hay poca evidencia de una mayor eficacia de las terapias individuales en comparación con las terapias grupales²³.

Se han estudiado cuatro tipos principales de programas de intervención:

- a. aquellos que aumentaron las oportunidades de contacto social (p. ej., intervención de recreación social),
- b. aquellos que mejoraron el apoyo social (p. ej., a través de programas de tutoría, conferencias telefónicas ...),
- c. aquellos que se centraron en las habilidades sociales (p. ej., hablar por teléfono, dar y recibir cumplidos, mejorar las habilidades de comunicación no verbal), y
- d. aquellos que abordaron la cognición social desadaptativa (p. ej., terapia cognitiva conductual).

Entre estos cuatro tipos, las intervenciones diseñadas para abordar la cognición social desadaptativa se asocian con el mayor tamaño del beneficio²³. Las intervenciones

diseñadas para mejorar el apoyo social produjeron una reducción significativa pero pequeña en la soledad, mientras que las intervenciones para aumentar las oportunidades de interacción social y las intervenciones para mejorar las habilidades sociales no resultaron efectivas para reducir la soledad. Estos hallazgos refuerzan la noción de que el contacto interpersonal o la comunicación *per se* no es suficiente para abordar la soledad crónica en la población general.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) tiene como objetivo cambiar la percepción social y la cognición desadaptativas (p. ej., creencias disfuncionales e irracionales, atribuciones falsas y pensamientos contraproducentes e interacciones interpersonales) y de este modo lograr disminuir la soledad²³.

Una clave de la terapia cognitiva conductual (TCC) (social) en el marco de la reducción de la soledad es educar a las personas para que identifiquen los pensamientos negativos automáticos que tienen sobre los demás y sobre las interacciones sociales en general, y considerar estos pensamientos negativos como hipótesis posiblemente defectuosas que deben verificarse en lugar de hechos sobre los cuales actuar².

Se ha desarrollado un modelo sobre los efectos de la soledad en la cognición social¹¹. De acuerdo con este modelo, las personas solitarias normalmente no se vuelven solas voluntariamente; más bien, se "encuentran" en un borde del continuo de conexiones sociales y se sienten desesperadamente aislados. La percepción de que uno está socialmente al límite y aislado de los demás aumenta el instinto de autoconservación y, con él, aumenta la motivación para conectarse con otros, pero también aumenta una hipervigilancia implícita de las amenazas sociales, que pueden introducir sesgos de atención, confirmación y memoria.

Dados los efectos de la atención y la expectativa sobre las interacciones sociales anticipadas, los procesos de confirmación del comportamiento pueden inclinar a un individuo que se siente aislado a tener o a dar más importancia a las interacciones sociales negativas, las cuales, si no se controlan, pueden reforzar el aislamiento, la negatividad y los sentimientos de soledad (Ver Figura 4).

Este modelo apunta a una serie de fuentes de creencias disfuncionales e irracionales, falsas expectativas y atribuciones, y pensamientos contraproducentes e interacciones interpersonales sobre las cuales se podrían diseñar intervenciones para operar. Por ejemplo, los sesgos atencionales, confirmatorios y de memoria podrían abordarse mediante el entrenamiento en la toma de perspectiva, la empatía y la identificación de pensamientos negativos automáticos sobre los demás y sobre las interacciones sociales y considerando estos pensamientos negativos como hipótesis posiblemente defectuosas que deben verificarse, mientras que los procesos defectuosos de confirmación del comportamiento podrían abordarse mediante el entrenamiento en atención plena y capitalización (compartiendo buenos momentos).

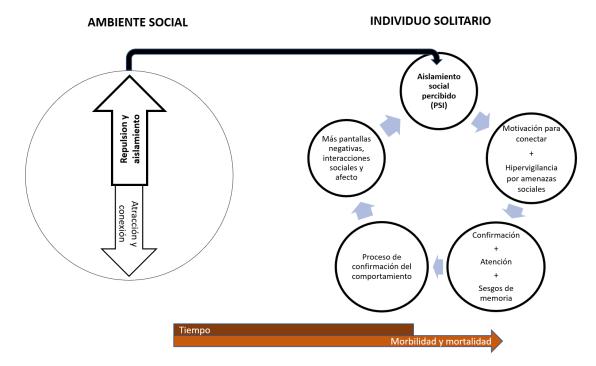


Figura 4. Los efectos de la soledad en la cognición social¹¹

A pesar de las sugerencias de que la tecnología puede ser una estrategia prometedora para mitigar el aislamiento social y la soledad, la evidencia obtenida es mixta. Una reciente revisión Cochrane encontró poca evidencia de la efectividad de las intervenciones de videollamadas para reducir la soledad en adultos mayores. En contraste, en otra revisión de intervenciones para reducir la soledad y el aislamiento social, los resultados fueron mixtos, con algunos, pero no todos, informando una mejora significativa en la soledad o el aislamiento social⁹.

Las claves para el éxito de las intervenciones incluyeron:

- (1) adaptación al contexto local,
- (2) enfoque de desarrollo comunitario con los usuarios del servicio involucrados en el diseño, y
- (3) compromiso productivo de los participantes⁹.

Hasta la fecha, no existe un tratamiento farmacológico complementario para la soledad. No obstante, la investigación con animales ha mostrado que los efectos conductuales del aislamiento social podrían mejorarse con ayuda farmacológica. La ayuda farmacológica incluye la administración de:

1) antidepresivos de la clase de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que tienen una amplia gama de efectos que incluyen (pero no se limitan a) mejorar el comportamiento similar a la ansiedad y las respuestas al miedo²⁴;

- 2) neuroesteroides (como la alopregnanolona, ALLO) que activan el eje hipotalámico pituitario adrenocortical (HPA), facilitando así la recuperación de la homeostasis fisiológica después de estímulos estresantes²⁵; o
- 3) oxitocina. Se ha demostrado que la administración de oxitocina en humanos promueve conductas prosociales, afiliación y confianza, cooperación con otros, sincronía social, el control cardíaco autónomo, y para disminuir la activación emocional en respuesta a estímulos humanos amenazantes, pero también se han observado efectos sociales negativos e inconsistentes².

Nos encontramos ante un problema (la soledad y el aislamiento social objetivo) bien documentado, con consecuencias importantes en la salud mental y física, que no ha sido destacado en la investigación, pero que tendrá repercusiones en la salud y en las prestaciones de servicios, sobre todo de salud mental. Sería deseable una mayor sensibilidad y actitud proactiva para su detección precoz y un mejor conocimiento de los recursos sociales y colectivos a los que recurrir por parte de los profesionales sanitarios, así como la toma de conciencia por parte de los políticos y gestores sanitarios de este problema para poner en marcha medidas sociales y de gestión que permitan si no erradicar sí paliar este problema de salud pública.

Conclusiones

La soledad es un problema de salud pública con tasas de prevalencia cada vez mayores en los países industrializados.

la **soledad** se define como la condición en la que un individuo se percibe a sí mismo como socialmente aislado, incluso cuando está entre personas.

La asociación entre los índices de aislamiento social percibido y objetivo está mediada por la calidad percibida de las relaciones sociales, y se ha encontrado que el aislamiento social percibido (es decir, la soledad) predice una peor salud física y mental con mayor morbilidad y mortalidad incluso después de ajustar el aislamiento social objetivo y los comportamientos de salud.

El aislamiento social percibido activa respuestas neuronales, neuroendocrinas y conductuales que promueven la autoconservación a corto plazo. Determina una mayor vigilancia implícita de las amenazas sociales junto con una mayor ansiedad, hostilidad y retraimiento social; mayor fragmentación del sueño y fatiga diurna; aumento de la resistencia vascular y alteración de la expresión génica y la inmunidad; disminución del control de los impulsos; aumento de la negatividad y sintomatología depresiva; y mayor deterioro cognitivo relacionado con la edad y riesgo de demencia²¹.

La soledad aumenta la atención a los estímulos sociales negativos (p. ej., amenazas sociales, rechazo, exclusión) y está asociada con una mayor accesibilidad a la información social negativa.

Se puede afirmar que no hay evidencia sólida de eficacia de las intervenciones preventivas y terapéuticas para adultos mayores residentes en la comunidad⁹. De las

intervenciones para reducir el aislamiento social, las intervenciones de actividad física (p. ej., ejercicio de resistencia, caminar, estiramiento) son las más prometedoras en los adultos mayores⁹. Un metaanálisis encontró que las intervenciones para la soledad que abordan la cognición social desadaptativa, los pensamientos negativos de autoestima, y la percepción del individuo por parte de otras personas en lugar de intervenciones que implican fortalecer el apoyo social o aumentar las interacciones sociales han sido las más exitosas⁹.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Brett Laursen, Amy C. Hartl. Understanding loneliness under adolescence: Developmental changes that increase the risk of perceived social isolation. Journal of Adolescence. Vol. 36, Issue 6, Dec 2013: 1261-1268. https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2013.06.003
- 2. Cacioppo S, Grippo AJ, London S, Goossens L, Cacioppo JT. Loneliness: clinical import and interventions. Perspect Psychol Sci. 2015 Mar;10(2):238-49. doi: 10.1177/1745691615570616. PMID: 25866548; PMCID: PMC4391342.
- 3. Ostrov, E.; Offer, D. Adolescent youth and society. Chicago: University of Chicago Press; 1978.
- 4. Dunbar RIM. The social brain: Psychological underpinnings and implications for the structure of organizations. Current Directions in Psychological Science. 2014; 23:109–114.10.1177/0963721413517118
- 5. Hawley LC, Browne MW, Cacioppo JT. How can I connect with thee? Let me count the ways. Psychological Science. 2005; 16:798–804.10.1111/j.1467-9280.2005.01617.x [PubMed: 16181443]
- 6. Peplau, LA.; Russell, D.; Heim, M. The experience of loneliness. In: Frieze, IH.; Bar-Tal, D.; Carroll, JS., editors. New approaches to social problems: Applications of attribution theory. San Francisco, CA: Jossey-Bass; 1979. p. 53-78
- 7. Perissinotto CM, Cenzer IS, Covinsky KE. Loneliness in older persons: A predictor of functional decline and death. Archives of Internal Medicine. 2012; 172:1078–1083.10.1001/archinternmed. 2012.1993 [PubMed: 22710744]
- 8. National Academy of Sciences Engineering and Medicine. Social Isolation and Loneliness in Older Adults: Opportunities for the Health Care System. The National Academies Press; 2020.
- 9. Crystal W. Cené et al. Effects of Objective and Perceived Social Isolation on Cardiovascular and Brain Health: A Scientific Statement from the American Heart Association. Journal of the American Heart Association. 2022;11: e026493. https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026493
- 10. Griffin, J. The lonely society?. London: The Mental Health Foundation; 2010.
- 11. Cacioppo JT, Hawkley LC, Crawford LE, Ernst JM, Burleson MH, Kowalewski RB, Berntson GG. Loneliness and health: potential mechanisms. Psychosomatic Medicine. 2002; 64:407–417.10.1097/00006842-200205000-00005 [PubMed: 12021415]
- 12. Brett Laursen Amy C.Hartl. Understanding loneliness during adolescence: Developmental changes that increase the risk of perceived social isolation.

- Journal of Adolescence. 2013. 36(6):1261-1268. https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2013.06.003
- 13. N. Leigh-Hunt et al. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. Public Health. 2017. 152: 157-171. ISSN 0033-3506. https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.07.035.
- 14. Dyal SR, Valente TW. A systematic review of loneliness and smoking: small effects, big implications. Subst Use Misuse. 2015;50:1697–1716. doi: 10.3109/10826084.2015.1027933.
- 15. Cacioppo JT, Cacioppo S. The growing problema of loneliness. Lancet. 2018 February 03; 391(10119): 426. doi:10.1016/S0140-6736(18)30142-9.
- 16. Wang J et al. Associations between loneliness and perceived social support and outcomes of mental health problems: a systematic review. BMC Psychiatry (2018) 18:156. https://doi.org/10.1186/s12888-018-1736-5
- 17. Kobayashi LC, Steptoe A. Social isolation, loneliness, and health behaviors at older ages: longitudinal cohort study. Ann Behav Med. 2018;52:582–593. doi: 10.1093/abm/kax033.
- 18. Hawkley LC, Thisted RA, Cacioppo JT. Loneliness predicts reduced physical activity: cross-sectional & longitudinal analyses. Health Psychol. 2009;28:354.
- 19. Stickley A, Koyanagi A, Koposov R, Schwab-Stone M, Ruchkin V. Loneliness and health risk behaviours among Russian and US adolescents: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2014;14:1–12. doi: 10.1186/1471-2458-14-366.
- 20. Hajek A, Kretzler B, König H-H. The association between obesity and social isolation as well as loneliness in the adult population: a systematic review. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021;14:2765. doi: 10.2147/ DMSO.S313873.
- 21. Cacioppo JT, Cacioppo S, Capitanio JP, Cole SW. The neuroendocrinology of social isolation. Annu Rev Psychol. 2015 Jan 3;66:733-67. doi: 10.1146/annurev-psych-010814-015240. Epub 2014 Aug 22. PMID: 25148851; PMCID: PMC5130104.
- 22. Cacioppo JT, Hughes ME, Waite LJ, Hawkley LC, Thisted RA. Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: Cross sectional and longitudinal analyses. Psychology and Aging. 2006; 21:140–151. [PubMed: 16594799]
- 23. Masi CM, Chen HY, Hawkley LC, Cacioppo JT. A meta-analysis of interventions to reduce loneliness. Personality and Social Psychology Review. 2011; 15:219–266.10.1177/1088868310377394 [PubMed: 20716644]
- 24. Pinna G. In a mouse model relevant for post-traumatic stress disorder, selective brain steoidogenic stimulants (SBSS) improve behavioral deficits by normalizing allopregnanolone biosynthesis. Behavioral Pharmacology. 2010; 21:438–450.
- 25. Evans J, Sun Y, McGregor A, Connor B. Allopregnanolone regulates neurogenesis and depressive/anxiety-like behavior in a social isolation rodent model of chronic stress. Neuropharmacology. 2012; 63:1315–1326. [PubMed: 22939998]

