



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Universidad de la República

Facultad de Psicología

Trabajo Final de Grado

***Estrés crónico, ¿Factor de riesgo
para la enfermedad de Alzheimer?
Una mirada desde perspectivas actuales.***

Estudiante

Sofía Belén Salate Diccea

Tutor

Prof. Adj. Lisandro Vales

Revisor

Prof. Adj. Hugo Selma

Montevideo, Setiembre de 2023.

Resumen

La presente producción monográfica se enmarca en el Trabajo Final de Grado correspondiente a la Licenciatura en Psicología de la Facultad de Psicología de la Universidad de la República (UdelaR).

¿Es el estrés crónico un factor de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer?

Se ha demostrado que el estrés crónico acelera el envejecimiento y exacerba un gran número de enfermedades, contribuyendo a su desarrollo y mantenimiento. De particular interés es la relación entre estrés crónico y demencia, específicamente la Enfermedad de Alzheimer (EA). Una de las razones por las cuales se ha focalizado en el estrés, es debido a que se ha considerado el estrés crónico como factor de riesgo para trastornos comórbidos relacionados con la EA tales como hipertensión, obesidad, síndrome metabólico, y trastornos psiquiátricos.

En el presente trabajo, se pretende abordar la cuestión del estrés crónico como posible factor de riesgo para el desarrollo de la EA.

En principio, se hará un breve recorrido sobre los aspectos fundamentales del estrés, sus principales teorías y autores destacados, diferenciando entre los tipos de estrés (agudo y crónico) y profundizando en su respuesta fisiológica mediante la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). Luego, se abordará la temática de la EA, a través de un recorrido sobre la historia de la enfermedad y sus principales hipótesis. Finalmente, se considerará la relación entre ambas y se propondrá al estrés crónico como un posible factor de riesgo a valorar en el inicio y progresión de la EA.

Índice

Introducción.....	4
Algunas consideraciones sobre el estrés.....	6
Estrés Agudo.....	10
Estrés Crónico.....	12
Eje HPA.....	13
Una mirada a la Enfermedad de Alzheimer (EA).....	16
Un poco de Historia.....	17
Demencia y Enfermedad de Alzheimer.....	18
Síntomas y Etapas de la EA.....	21
Etiopatogenia de la Enfermedad de Alzheimer.....	22
Teorías actuales sobre la EA.....	23
1a: “Cascada” amiloide.....	23
1b: Ovillos neurofibrilares.....	24
1c: Factores genéticos.....	24
1d: Estrés Oxidativo.....	25
1e: Neuroinflamación y Microglía.....	25
Estrés crónico y Enfermedad de Alzheimer.....	26
Estrés y enfermedad.....	26
Estrés y proteína Tau.....	28
Estrés y A β	30
Estrés, Microglía y EA.....	32
Estrés en la infancia y en la mediana edad , una asociación con la EA.....	34
Conclusiones.....	37
Referencias Bibliográficas.....	39

Introducción

La presente producción monográfica se enmarca en el Trabajo Final de Grado correspondiente a la Licenciatura en Psicología de la Facultad de Psicología de la Universidad de la República (UdelaR).

Se propone dar a conocer la relevancia que ha tomado el estudio del estrés crónico y su relación en la etiología de diversas enfermedades, puntualmente este trabajo abordará la posible influencia del estrés crónico en la enfermedad de Alzheimer (EA). Se tomaron a modo de referencia, autores destacados en la materia así como artículos seleccionados y revisados cuidadosamente, recogidos de bases de datos de revistas científicas como Dialnet, Redalyc, Scielo, Pubmed, y buscadores académicos, entre otras.

La motivación que llevó a la autora a la elección de esta temática guarda estrecha relación con vivencias y experiencias personales que la vincularon desde hace varios años con la labor ardua e incansable que llevan a cabo las familias de personas afectadas de EA.

A través de la asistencia a charlas y conversatorios llevados a cabo por la Asociación Uruguaya de Alzheimer y Similares (AUDAS), la cual es una institución sin fines de lucro que tiene como misión contribuir a la difusión, sensibilización y concientización de esta patología, se despertó el interés y la curiosidad por continuar conociendo más acerca de la EA y fundamentalmente comprender de que manera se puede contribuir desde la Psicología al mejoramiento de la calidad de vida de las personas afectadas y sus familias.

La EA es la más frecuente de las demencias y se constituye como la principal causa de discapacidad en el adulto mayor, según los datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020). Al día de hoy, no se conoce con exactitud qué la origina por lo que actualmente se sigue trabajando para encontrar una cura a este síndrome que es crónico y progresivo (Alzheimer 's Association, s.f). Se estima que en Uruguay, alrededor de 50 mil personas mayores padecen esta patología y la posibilidad de desarrollarla aumenta de forma exponencial con la edad, duplicándose cada 5 años a partir de los 65 años (Ministerio de Salud Pública [MSP], 2021).

Algunos estudios recientes se han inclinado a buscar en la convergencia de distintos factores el origen de la EA, siendo el estrés crónico uno de ellos, dado el efecto que éste produce en el eje Hipótalomo-Pituitario-Adrenal (HPA), y en la secreción de cortisol, siendo esta última asociada con la demencia (Caruso et al, 2019; Justice, 2018; Lyons y Bartolomucci, 2020; Saeedi y Rashidy-Pour, 2021). Por ejemplo, el estudio de Lara et al. (2013) propone que los altos niveles de cortisol pueden ser asociados con deterioro cognitivo sin demencia y con demencia. A partir de los resultados de su estudio con más de 300 participantes, en Caeté (Brasil), demostraron una correlación significativa para las altas concentraciones de cortisol, siendo más elevadas en los pacientes con demencia, intermedias en los sujetos con deterioro cognitivo sin demencia (o deterioro cognitivo leve) e inferiores en los grupos control.

La EA es un trastorno neurodegenerativo, progresivo y complejo, que tiene importantes repercusiones sanitarias y económicas para las personas que lo padecen. En la EA esporádica, que representa alrededor del 98% de los casos, no se han identificado factores netamente genéticos para su aparición, por lo cual se estima que existe un amplio abanico de factores de riesgo que deben ser considerados (Canet et al, 2019). A pesar de que se conoce bien la base neuropatológica de la enfermedad, la cual implica la producción de placas seniles y ovillos neurofibrilares como consecuencia de la acumulación de moléculas de amiloide- β ($A\beta$) y proteína tau hiperfosforilada, aún no existen tratamientos eficaces para frenar o enlentecer el progreso de la enfermedad (Caruso et al, 2019).

Por otro lado, el estrés es una respuesta natural y protectora del organismo, que permite que los individuos puedan enfrentar los desafíos que se le presenten (Vallejo y Marcial, 2017). Una vez liberada la respuesta y pasado el estímulo, nuestro organismo despliega una serie de respuestas compensatorias con el propósito de mantener la homeostasis, y volver al estado de base (Martins y De Souza, 2019). Cuando nos encontramos en estrés crónico, este sistema no cesa, y se produce una sobrecarga en el organismo que se traduce en un exceso de trabajo, lo que dará como resultado un

incorrecto funcionamiento del cerebro, produciendo cambios físicos y químicos que afectan a la salud (Vallejo y Marcial, 2017).

Frente al estrés crónico, se produce una disfunción del eje HPA, principal sistema implicado en la respuesta al estrés, su alteración puede dar como resultado un aumento de Glucocorticoides (GCs), que son el producto final de este eje (Justice, 2018). Una sobreexposición a esta hormona podría ser altamente perjudicial, principalmente en las estructuras límbicas como el hipocampo o la amígdala y también en el córtex prefrontal, por tratarse de regiones con una gran cantidad de receptores para esta hormona (Ávila et al, 2020; Canet et al, 2019). De este modo, se ha considerado que este indicador podría estar participando en el deterioro cognitivo y en muchas funciones que se encuentran alteradas en la EA. Se ha observado que la desregulación del procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP), la fosforilación de Tau, la neuroinflamación como consecuencia del estrés oxidativo y la activación de la microglía podría tener como factor común, la exposición a experiencias de estrés de larga data (Lyons y Bartolomucci, 2020; Ross et al, 2018).

Algunas consideraciones sobre el estrés

El término estrés está ampliamente difundido en la actualidad, esto se debe en parte, a los múltiples estudios e investigaciones que ha suscitado desde su surgimiento como campo de estudio a lo largo del siglo XX y que sigue cautivando al día de hoy el interés de expertos de distintas áreas como la psicología o la medicina. Algunos estudios recientes se han abocado al estudio de la relación entre el estrés, el cerebro y las enfermedades, llegando a ser definido por muchos autores como uno de los padecimientos más frecuentes de nuestro tiempo y llegando a constituirse, en palabras de Duque Yepes como “el síndrome del siglo XXI” (1999).

Su uso coloquialmente se relaciona con situaciones cotidianas, propias de la vida diaria, que exigen del individuo una constante adaptación frente a las demandas del

ambiente; cuando estas situaciones sobrepasan los recursos del individuo para hacerles frente, se constituye como un evento estresante. De este modo, un monto excesivo de trabajo, un exámen, una situación imprevista, el tráfico, la pérdida de empleo, o incluso el quehacer diario, puede ser considerado como un evento/situación estresante. Sobre este punto Pereyra (2010) afirma que: “se utiliza la idea de “estrés” en forma tan frecuente y de manera tan indiscriminada que se ha convertido en una muletilla lingüística que pretende caracterizar todo tipo de amenaza que afecta a una persona” (p 235). Claramente, su definición puede caer en algunas ambigüedades. Moscoso plantea (2009):

Para muchos individuos el concepto de estrés refleja un estado indeseable de preocupación, temor, irritabilidad, tristeza, y dificultad para manejar adecuadamente las situaciones que causan frustración. Para otros, el estrés es un reto que motiva a la obtención de logros y metas en la vida. (p 145)

Por otro lado, Baum (como se citó en Vallejo y Marcial, 2017) entiende por estrés que “es la experiencia emocionalmente negativa acompañada por cambios predecibles a nivel bioquímico, fisiológico, cognitivo y conductual y que están dirigidos ya sea para alterar el evento estresante o para adecuarse a sus efectos” (p 124).

Si nos enfocamos en su origen, el concepto de estrés hunde sus raíces en el área de la física y de la fisiología, en la primera, alude a los efectos producidos en un cuerpo u objeto que está sometido a presión (Dubourdieu, 2017) inicialmente se conocía como strain, que hace referencia a un objeto o un cuerpo inactivo que es deformado por fuerzas ambientales (Galán y Camacho, 2012), por otro lado, en el área de la fisiología, el término estrés fue acuñado por el fisiólogo húngaro Hans Selye, pionero en los estudios de este campo, quien a inicios del siglo XX, influenciado por los aportes de autores como Claude Bernard -1879- sobre el concepto de constancia del equilibrio del medio interno, y los estudios realizados por su discípulo, el fisiólogo Walter Cannon con su concepto de “homeostasis”, y motivado por la problemática del estrés, llevó a cabo una serie de investigaciones con ratas, con el primer objetivo de encontrar nuevas hormonas ováricas. Su investigación requería de dos grupos de ratas, uno experimental al que les aplicaba una

solución de extractos de ovario de vaca y otro grupo control al cual les aplicaba una solución salina (inocua). Sus investigaciones dieron un giro imprevisto, y los resultados claramente no fueron los esperados. Ambos grupos presentaron síntomas de enfermedad y esto se dió, en parte, porque los animales estuvieron expuestos a situaciones estresantes tales como la manipulación y el uso de inyecciones. Selye, continuó sus investigaciones, experimentando con otros estresores (frío o calor excesivos, traumatismos, etc) y propuso el “síndrome general de adaptación”, donde describe una secuencia del impacto que las agresiones externas o factores estresantes ejercen sobre el organismo, destacando tres fases específicas: Alarma, Resistencia, y Agotamiento (Albalustri, 2007):

1. Alarma: Es la primera respuesta fisiológica del organismo frente a una amenaza, con una función meramente adaptativa y transitoria, se inicia con la activación del sistema simpático y prepara al organismo para enfrentar la amenaza a través de la lucha o la huida. Si la amenaza persiste, se pasa a la fase de resistencia.
2. Resistencia: En esta fase, se produce una respuesta hormonal, a través de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), cuya función es la distribución de los recursos del organismo para enfrentar la amenaza, se liberan glucocorticoides que ayudan a la movilización de la energía y se suprimen las actividades sin fin inmediato que no contribuyen a la supervivencia del individuo (por ejemplo, las sexuales y reproductoras). En caso de que la amenaza continúe, y los mecanismos/recursos se agoten, se pasa a la siguiente fase.
3. Agotamiento: En esta última fase, el individuo pierde su capacidad de resistir a las circunstancias estresantes, dando lugar a lo que Selye denominó como “enfermedades de la adaptación” como consecuencia del estrés crónico o prolongado.

Las investigaciones de Selye fueron retomadas años más tarde, por autores como Lazarus quienes asociaron el estrés psicológico con el proceso de enfermar (Dubourdieu, 2017). Lazarus introdujo la importancia de la valoración o evaluación que el sujeto hace respecto a una situación o estímulo que puede ser considerado como amenazante. A través de un estudio que llevó a cabo con sus colaboradores donde evaluaban los niveles de estrés autoinformados y la activación fisiológica de un grupo de estudiantes expuestos a una serie de películas estresantes (con variables como presentación y banda sonora), pudo observar como los procesos de evaluación mediaban la respuesta de estrés y concluyó que “el estrés es el resultado de la interacción entre las características y valoraciones de un individuo, el entorno del suceso interno o externo (factor estresante) y los recursos internos o externos de que dispone una persona” (Morrison y Bennett, 2008).

La propuesta de Lazarus, en principio, suponía la existencia de dos niveles de evaluación. Ellos son: 1) primario: consiste en la percepción (positiva, negativa o neutra) que el sujeto tiene respecto a un evento para considerarlo estresante o no; 2) secundario: refiere al análisis que el sujeto hace sobre el evento en relación a los posibles daños por alteración de la homeostasis e impactos que pueda tener en la vida del sujeto, valorando las habilidades y recursos que tiene para tratar el estresor y examinando si son suficientes para enfrentarlo.

Estas evaluaciones que poseen un carácter cognitivo, son la clave para entender lo que hoy denominamos mecanismos de afrontamiento o coping, “que incluyen los recursos físicos (salud y energía), los recursos psicológicos (las creencias positivas) y las aptitudes técnicas (para la resolución del problema y habilidades sociales)” (Pereyra, 2010).

Se continúa investigando los mecanismos de actuación del estrés, se han propuesto diversos modelos explicativos que colocan el foco en los factores psicosociales, otros en los mecanismos biológicos o en la respuesta fisiológica al estrés. En general, los aportes desarrollados por los estudios de Lazarus, y su definición de el estrés como transacción entre sujeto y ambiente, ha sido ampliamente difundido y se ha constituido, para muchos, como la base para el desarrollo de nuevos modelos. Existe una gran variedad de estudios

sobre el estrés que otorgan importancia a los procesos cognitivos implicados, pero también consideran las demandas psicosociales, los recursos materiales, sociales y personales, las variables disposicionales de personalidad, las estrategias de afrontamiento y las respuestas del sujeto en todos los niveles (Pereyra, 2010).

Estrés Agudo

El estrés como tal forma parte de la vida y es un proceso natural del cuerpo humano, se trata de una reacción fisiológica que nos permite hacer frente a las situaciones de peligro una vez que es detectada una situación que puede resultar amenazante o desafiante para la integridad física o psicológica del sujeto (Ávila, 2014). De esta forma, el organismo responde con diferentes reacciones de defensa con el único propósito de protegernos de las agresiones y presiones del ambiente. Bonet (2016) plantea que: “En este sentido, podemos decir que la naturaleza nos ha dado la respuesta de lucha o fuga o de estrés agudo para protegernos, no para dañarnos” (p 138).

Según Ávila (2014) el estrés agudo es la forma más común de estrés, este surge como resultado de las exigencias y presiones del ambiente. Bonet (2016), desde una perspectiva evolucionista, explica que en la antigüedad, el estrés se podría resumir en tres objetivos básicos: cazar y evitar ser cazado, la lucha por la dominancia y la lucha por el acceso sexual y la reproducción. Estos objetivos disparaban las respuestas de estrés y nos preparaban para la lucha o la huida, activando tres ejes fundamentales: el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), el sistema nervioso autónomo (SNA) o simpático y parasimpático, y el sistema inmune (SI). En la actualidad, ya no solemos llevar a cabo luchas cuerpo a cuerpo con grandes fieras y tampoco luchamos por encontrar alimentos que nos garanticen la supervivencia, no obstante, estos mecanismos defensivos siguen activándose en nuestro organismo frente a las exigencias y demandas de la sociedad en la que estamos inmersos.

Las situaciones de estrés agudo producirán un aumento general de la activación del organismo, que en ciertos niveles suele ser saludable y no representa ningún riesgo.

Como afirma Albalustri (2007) La propuesta de Selye sostuvo la existencia de un único mecanismo fisiológico del estrés, el cual era genérico e indiferenciado respecto al estresor, actualmente, se considera que existe una especificidad en las respuestas fisiológicas, estas respuestas se caracterizan por la activación de tres ejes principales de nuestro organismo: El eje neural, el eje neuroendocrino, y el eje endocrino.

El eje neural se activa de forma inmediata en todos los casos, provocando, como se mencionaba anteriormente, una activación simpática al igual que un incremento en la activación del sistema nervioso somático. Entre los síntomas que pueden presentarse frente a la activación de este eje encontramos : 1) Dilatación pupilar; 2) Secreción salivar escasa y espesa; 3) Sudoración excesiva 3) Aumento de la tasa cardiaca; 4) Aumento de la contractibilidad del corazón; 5) Aumento de la rapidez del impulso cardíaco en el corazón; 6) Vasoconstricción de los vasos cerebrales y de la piel ; 7) Vasodilatación de los vasos de los músculos; 8) Dilatación de los bronquios;9) Glucogénesis en el hígado; 10) Contracción del bazo;11) Disminución de la excreción de orina ;12) Aumento del metabolismo basal (Fusté-Escolano, 2010).

Eje neuroendocrino: es más lento para activarse y necesita condiciones de estrés mantenidas. Su accionar implica la activación de la médula y de las glándulas suprarrenales, con la consiguiente secreción de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), lo que ayuda a aumentar y mantener la actividad adrenérgica, lo cual produce resultados similares a los generados por la activación simpática aunque con un efecto más lento y duradero. Entre sus síntomas, encontramos aumento de:1) Presión arterial 2) Aporte sanguíneo al cerebro 3) Tasa cardiaca 4) Estimulación de los músculos estriados 5) Ácidos grasos, triglicéridos y colesterol en sangre 6) Secreción de opiáceos endógenos y también una disminución de: 1)Riego sanguíneo a los riñones 2) Riego sanguíneo al sistema gastrointestinal y 3) Riego sanguíneo de la piel (Fusté-Escolano, 2010).

Finalmente , el eje endocrino. Es el eje que implica mayor actividad hormonal. Por una parte, las conexiones adrenales-hipofisarias responden mediante la liberación de glucocorticoides (cortisol y corticoesterona), así como de mineralocorticoides (aldosterona y desoxicorticosterona). Entre sus efectos, encontramos aumento de: 1) Producción de glucosa 2) Irritación gástrica 3) Producción de urea 4) Liberación de ácidos grasos en sangre 5) Producción de cuerpos cetónicos 6) Azúcar en sangre 7) Depósitos de glucógeno en el hígado y también una disminución de: 1)Eosinófilos en circulación 2) Fosfatos y calcio en el riñón 3) Apetito y 4) Mecanismos inmunológicos (Fusté-Escolano, 2010).

En relación a las respuestas fisiológicas del estrés, Zárate, Cardenas, Acevedo, Sarmiento, y León (2014) aseguran que:

Tanto en el caso del estrés agudo como del estrés crónico, el efecto inicial es mediado por la rama simpática (noradrenérgica) del SNA. Esta activación inicial es seguida, luego de un corto período de tiempo, por la activación del eje HPA. Si esta activación es pasajera –por ejemplo, al resolverse la demanda ambiental– se considerará un fenómeno agudo. (p 1183)

Estrés Crónico

Las hormonas de estrés (resultantes de la activación del sistema simpático-adrenomedular y la liberación de las catecolaminas como adrenalina y noradrenalina) procedentes de las glándulas adrenales y otros mediadores, (como las citoquinas,y neurotransmisores), son esenciales en la respuesta de estrés y nos permiten adaptarnos y hacerles frente a los desafíos de la vida (McEwen, 2007), cuando estas reacciones de estrés se prolongan y repiten en el tiempo, el organismo sufre una sobrecarga que puede desencadenar problemas de salud (Vales, 2011).

El modelo desarrollado por Hans Selye, se basó en las contribuciones de Walter Cannon y su concepto de Homeostasis -homeo- y el gr. στάσις stásis 'posición, estado-, el cual refiere a la necesidad que tienen los organismos de mantener en un espectro constante

sus funciones básicas (Albalustri, 2007). A los estímulos que alteran este equilibrio interno, y que disparan respuestas de estrés, se les conoce como factores estresantes. Frente a la pérdida de la homeostasis, el organismo pone en marcha una serie de movimientos con el fin de recuperar el estado previo, este sistema de autorregulación es conocido como Alostasis (Dubourdieu, 2017). Cuando se produce la activación de este sistema de forma continua por estados permanentes de estrés, se producen cambios acumulativos que llevan al desgaste del organismo y se conoce como “carga alostática o sobrecarga” (McEwen, 2007).

El cerebro es el órgano central de los procesos de estrés y de la adaptación alostática, cuando existe un abuso de este proceso por eventos estresantes, esta carga alostática se transforma en sobrecarga alostática (McEwen, 2007), generando un desequilibrio y desbalance en los sistemas regulatorios hormonales y neurales a través de la hiperactivación sostenida de los ejes neuroendocrinos, es decir el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) y el eje simpático-suprarrenal-medular (Moscoso, 2010).

Eje HPA

El sistema nervioso central (SNC), compuesto por el cerebro y la médula espinal, es el órgano principal de procesamiento de toda la información de nuestro organismo, allí confluyen las señales y estímulos sensitivos captados desde el exterior así como la información proveniente del interior del organismo. El SNC, recibe, procesa, integra y coordina respuestas con el fin de regular y mantener la homeostasis del organismo (Morrison y Bennett, 2008).

Cuando se activa la respuesta de estrés, dos circuitos específicos del SNC se ponen en marcha, estos son: el sistema nervioso simpático – adrenal (SNA) que forma parte del sistema nervioso autónomo, y el eje hipotálamo – pituitario – adrenal (HPA). El primero, tiene una función activa de corta duración y es mediado principalmente por respuestas de la médula espinal, produciendo la liberación de catecolaminas tales como la adrenalina y la

noradrenalina, secretadas por las glándulas adrenales. Tras la activación de este sistema, le sigue la movilización del eje HPA , el cual por medio del hipotálamo se encarga de la respuesta neurohormonal, con incremento de la producción y liberación de glucocorticoides (GCs) (Rodríguez et al, 2012).

Estas respuestas del sistema nervioso autónomo (neural) y del eje HPA con su respuesta endocrina (hormonal) funcionan juntas para preparar a nuestros cuerpos para atender a las demandas de nuestro entorno (Morrison y Bennett, 2008). El eje HPA se compone por los siguientes órganos: Hipotálamo, glándula Hipófisis o Pituitaria y las glándulas Adrenales. El eje se activa cuando son estimuladas las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), muchas de las aferencias sinápticas que estimulan este núcleo provienen de la amígdala y del hipocampo, los cuales son estructuras (límbicas) relacionadas con la valoración de la aversividad de los estímulos del entorno (ya que realiza un análisis comparativo de las situaciones nuevas y los recuerdos). Esta aversión puede darse a partir de la información genética proveniente del organismo o bien a partir de la memoria acumulada y almacenada a lo largo de la vida del individuo (Vales, 2011; Zárte et al, 2014).

Una vez que se estimula el NPV, éste secreta su propia hormona liberadora de corticotropina (CRH). La CRH actúa sobre la glándula pituitaria anterior para liberar hormonas adrenocorticotrópicas (ACTH), que al ser liberadas en el torrente sanguíneo, son encargadas de estimular la corteza de la glándula suprarrenal para sintetizar y liberar glucocorticoides (cortisol en humanos, corticosterona en animales) (Martins y De Souza, 2019).

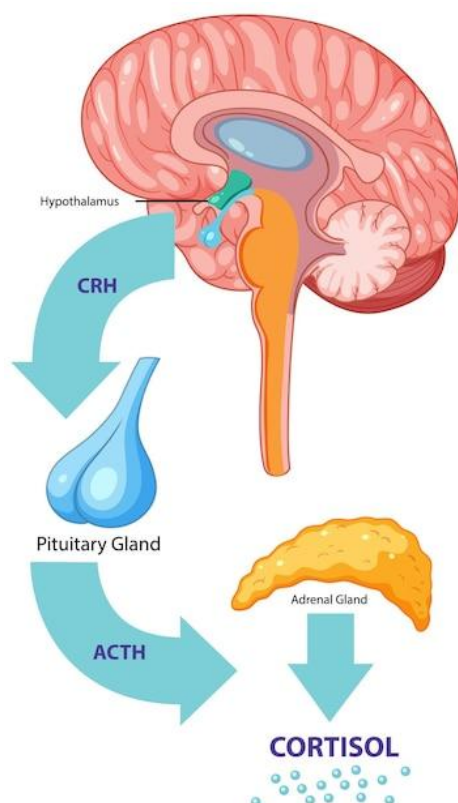


Figura 1. Ruta de activación del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal.

Nota: En la figura puede apreciarse el proceso de activación del eje HPA una vez que es detectado un estresor. Se visualizan los principales órganos involucrados.

Una vez que estos glucocorticoides son liberados, viajan por el torrente sanguíneo y se unen a sus receptores específicos: mineralocorticoides (MR) y glucocorticoides (GR) (De Souza y Martins, 2019). El cortisol (principal hormona glucocorticoide) ejerce una retroalimentación o feedback negativo sobre el hipotálamo, reduciendo la síntesis de CRH y la secreción de ACTH en la hipófisis anterior y regulando la concentración plasmática de cortisol, restableciendo los niveles basales del mismo.

Vallejo y Marcial (2017) afirman que: “Los glucocorticoides son utilizados en el organismo como desinflamatorios naturales. La adrenalina y noradrenalina intervienen en el funcionamiento del corazón y de la liberación de glucosa la cual es la energía necesaria para cargar a los músculos” (p. 126). De esta forma, cuando este sistema es activado correctamente, permite al organismo responder de manera efectiva ante el estrés, pero si se prolonga, como sucede en el estrés crónico, puede dar lugar a una desregulación multisistémica, ocasionando estados de sobrecarga alostática. El aumento de la actividad

del eje HPA puede tener efectos nocivos y neurotóxicos en regiones específicas del cerebro que se encuentran principalmente involucradas como el hipocampo, la amígdala y el córtex prefrontal (Zárate et al, 2014). Sobre este punto, De la Vega (2013) afirma:

El estrés tiene resultados patológicos en el cerebro, particularmente en el hipocampo, zona que tiene como característica importante, el estar densamente poblada de receptores para cortisol, teniendo por lo tanto un rol fundamental en el apagado de la respuesta Hipofisio Pituitario Adrenal. (p.112)

En resumen, el eje HPA junto al SNA son los principales circuitos encargados en la respuesta fisiológica de estrés, ésta respuesta es meramente adaptativa y conlleva una cascada de mensajeros bioquímicos como las hormonas, que cumplen una función esencial en la preparación del organismo tanto para enfrentar al estresor o para anticiparse a él. La secreción hormonal debe comenzar y terminar en el hipotálamo, pero un uso desmedido de este sistema puede provocar su desregulación. El mal funcionamiento del eje HPA puede acarrear una sobrecarga alostática provocando como consecuencia daño en estructuras cerebrales principalmente involucradas en este sistema.

Una mirada a la Enfermedad de Alzheimer (EA)

La Enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurocognitivo y neurodegenerativo, que se presenta con síntomas tales como una progresiva pérdida de memoria, deterioro cognitivo y cambios en la personalidad y el comportamiento. Se trata de una enfermedad que afecta principalmente a los adultos mayores, apareciendo sus primeros síntomas alrededor de los 60 años, y duplicándose la posibilidad de desarrollarla cada cinco años a partir de los 65. Si bien se constituye como la forma más común de demencia y la principal causa de discapacidad en el adulto mayor, cabe aclarar que la EA no es solo una enfermedad de la vejez (puesto que también afecta a personas menores de 60 años) y tampoco es una forma natural de envejecimiento (Alzheimer's Association, 2023).

Se estima que la EA afecta a más de 55 millones de personas (8,1% de las mujeres y 5,4% de los hombres mayores de 65 años) alrededor del mundo, y se espera que esta cifra aumente en las próximas décadas según los datos aportados por la OMS (2021). Se calcula que esta cifra aumentará a 78 millones para 2030 y a 139 millones para 2050. Esto se debe al aumento de la esperanza de vida, principalmente en países industrializados, lo que convierte a la EA en un problema de características pandémicas dado el incremento del envejecimiento en la población a nivel global.

En Uruguay, aproximadamente 50.000 personas viven afectadas por la EA y se estima en función del envejecimiento de la población que para el año 2050 habrá 112.000 personas afectadas. El aumento de estas cifras han llevado a la elaboración de un Plan Nacional de Demencias previsto para el corriente año, dónde se busca implementar estrategias de apoyo y entrenamiento para los cuidadores principales de los pacientes con EA además de estimular y fortalecer las investigaciones en la materia, con el propósito de promover y mejorar la calidad de vida de las personas con demencia y sus familias (MSP, 2022).

Actualmente no se conoce la cura para este síndrome que es crónico y progresivo, y que roba la independencia a millones de personas alrededor del mundo. Si bien se han identificado algunos factores de riesgo susceptibles de ser prevenidos, los expertos no han encontrado intervenciones terapéuticas eficaces que puedan detener el desarrollo y evolución de la enfermedad.

Un poco de Historia

El primer caso de EA documentado data del año 1907, cuando el médico alemán Alois Alzheimer, (a quien se le atribuye su descubrimiento), presentó el caso de una paciente llamada Auguste D. de 51 años, quien fue ingresada en un hospital de Frankfurt, tras constatarse un cuadro clínico caracterizado por delirios de celos, trastornos del lenguaje y la memoria, desorientación en el tiempo y en el espacio, paranoia, alucinaciones

y alteraciones de la conducta. Auguste fue internada en el hospital y su enfermedad evolucionó en un deterioro de tal magnitud, que al final de sus días se encontraba inmobilizada en su cama, lo que le provocó úlceras por decúbito al permanecer largas horas acostada en una misma posición, presionando y dañando los tejidos de la piel. (Peña-Casanova, 1999; Custodio y Montesinos, 2015).

En 1906, Auguste murió a causa de una infección pulmonar y tras su muerte, la autopsia cerebral reveló un número disminuido de neuronas en la corteza cerebral, junto con depósitos de proteínas y unos ovillos o filamentos neurofibrilares en el citoplasma de las neuronas, los cuales fueron descritos por primera vez por Alois Alzheimer, recibiendo esta “nueva enfermedad” el nombre de su descubridor. En 1910 Kraepelin utilizó por primera vez el término en la octava edición del "Manual de Psiquiatría". Actualmente, estos signos de deterioro son el indicador principal en el diagnóstico histopatológico de la EA (Solís y Chávez, 2016 ; Custodio y Montesinos, 2015).

Demencia y Enfermedad de Alzheimer

La demencia como tal no constituye una patología en concreto, sino que hace referencia a un síndrome (conjunto de signos y síntomas) que pueden ser el resultado de una enfermedad de base. La demencia no es una enfermedad sino que acompaña a la enfermedad. Existe una diversidad de enfermedades que pueden cursar con demencia, siendo la EA una de ellas. Se pueden agrupar en degenerativas (Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia Frontotemporal, Parkinson), vasculares (por infarto de grandes o pequeñas arterias cerebrales, por ejemplo enfermedad de Binswanger), infecciosas (desordenes neurocognitivos asociados a infección por virus como VIH, sífilis), metabólicas o nutricionales (hipo o hipertiroidismo, insuficiencia hepática, deficiencia de vitamina B12), neoplásicas (por ejemplo tumores cerebrales) y otras agrupadas en mixtas que incluyen a la demencia postraumática, hidrocefalia a presión normal, enfermedades psiquiátricas como depresión y demencia ocasionada por hematoma subdural (Custodio y Montesinos, 2015).

Actualmente, el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su quinta edición (DSM-5 por sus siglas en inglés), comprende la necesidad de mantener el término demencia para dar una continuidad en relación a ediciones anteriores del manual, y para que su uso aún en vigencia, pueda tornarse de lenguaje común entre médicos y pacientes que prefieran dicho término. Sostiene que el concepto de demencia suele asociarse a aquellas enfermedades degenerativas que con frecuencia afectan a la vejez, por lo tanto el término excluye a las personas más jóvenes que sufren algún tipo de trastorno degenerativo (2014), además, el término -demencia- puede seguir contribuyendo a la erróneamente denominada -demencia senil- la cual no es una patología en sí, y que trae consigo el estigma de que la demencia es una forma natural de envejecimiento, obstaculizando la intervención profesional en muchos casos.

De esta forma, se propone el concepto de Trastorno Neuro-Cognitivo (TNC) en sus presentaciones Leve y Mayor, y la categoría de Probable o Posible para hacer alusión a la etiología de base en el TNC.

Crterios	A	B	C	D
TNC Mayor	Declive cognitivo significativo en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social)	Falta de autonomía del individuo en las actividades cotidianas y necesidad de asistencia en tareas como pagar facturas o cumplir los tratamientos.	Los déficits no ocurren por un delirium	Los déficits no se explican por otro trastorno mental (ejemplo, depresión mayor)
TNC Leve	Declive cognitivo moderado en uno o más dominios cognitivos(atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social)	Se conserva la autonomía y capacidad de autonomía en las actividades cotidianas	Los déficits no ocurren por un delirium	Los déficits no se explican por otro trastorno mental (ejemplo, depresión mayor)

Tabla 1: Criterios diagnósticos para Trastorno Neurocognitivo Mayor y Leve, adaptado y simplificado del DSM-5.

Para el diagnóstico de TNC mayor o leve debido a la enfermedad de Alzheimer, deben cumplirse en principio los criterios para TNC (ver tabla 1), y luego debe establecerse si frente al tipo de TNC le subyace la enfermedad de Alzheimer, siendo ésta posible o probable en base a los siguientes criterios (Ver tabla 2):

Alzheimer	TNC Mayor	TNC Leve
Posible	<p>1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas.</p> <p>2. a. Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo</p> <p>b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.</p> <p>c. Ausencia de cualquier otra enfermedad con probabilidades de contribuir al declive cognitivo.</p>	<p>1. Sin evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares:</p> <p>2.a. Evidencias claras de declive de la memoria y el aprendizaje.</p> <p>b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.</p> <p>c. Ausencia de cualquier otra enfermedad con probabilidades de contribuir al declive cognitivo</p>
Probable	<p>1. Sin evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas.</p> <p>2. a. Sin evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo</p> <p>b. Sin Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.</p> <p>c. Existencia de cualquier otra enfermedad con</p>	<p>Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares.</p>

	probabilidades de contribuir al declive cognitivo.	
--	--	--

Tabla 2: Criterios diagnósticos para Trastorno Neurocognitivo Mayor y Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer, adaptado y simplificado del DSM-5.

Síntomas y Etapas de la EA

La EA es una enfermedad de tipo insidiosa, evoluciona de forma gradual y progresiva, de manera que sus manifestaciones clínicas observables pueden aparecer años más tarde cuando la enfermedad ya se ha instaurado (Vico, 2018). Si bien, la forma de presentación de la enfermedad y su impacto puede variar en función de la historia y el ser de cada individuo, la organización AUDAS (<https://www.audas.org.uy/>, s.f.) pone a disposición una lista de 10 señales o síntomas de alarma que pueden indicar el desarrollo de la EA, estos son: 1) pérdida progresiva de la memoria; 2) Dificultad para llevar a cabo tareas simples, comunes o familiares; 3) Problemas con el lenguaje; 4) Desorientación en el tiempo y el espacio; 5) Pobreza o disminución del juicio; 6) Problemas de pensamiento abstracto; 7) Colocar objetos en lugares que no corresponden; 8) Cambios en el estado de ánimo o la conducta 9) Cambios en la personalidad; y 10) Pérdida de la iniciativa.

En términos generales, pueden identificarse tres etapas de progreso en la enfermedad, éstas son: 1) Inicial o temprana (2-5 años aproximadamente), en dónde las funciones cognitivas del sujeto le permiten vivir de forma independiente y hacer tareas cotidianas, pero se presentan las primeras dificultades en la memoria, por ejemplo para recordar nombres o lugares, cambios de humor (apatía, angustia, falta de iniciativa y problemas de concentración). 2) Intermedia (2-10 años aproximadamente) comienzo de un deterioro cognitivo leve, se acrecientan los problemas de memoria (Agnosia), dificultad para comprender y expresarse mediante el lenguaje (Disfasia; Afasia), problemas para llevar a cabo tareas previamente aprendidas (Apraxia), alteraciones de la conducta y mayor dependencia en relación al cuidador. 3) Finalmente, en la última etapa existe un grave

deterioro de las funciones cognitivas e intelectuales, problemas motores, pérdida total de la personalidad del sujeto, dependencia absoluta del cuidador para que le asista en tareas básicas como alimentarse, vestirse y mantener la higiene personal (incontinencia urinaria y fecal) (Jímenez, Poot, Sarro y Murillo, 2016; Audas, 2015; Vico, 2018).

Etiopatogenia de la Enfermedad de Alzheimer

Las causas por las cuales se desarrolla la EA aún en la actualidad siguen siendo exploradas, si bien se trata de una entidad patológica con rasgos y características clínicas específicas, actualmente se desconocen los mecanismos que subyacen a las lesiones cerebrales que ocasionan el deterioro neurocognitivo anteriormente descrito.

Los hallazgos realizados por Alzheimer en los inicios del siglo XX dieron como resultado la necesidad de dar continuación al estudio de esta patología, de este modo desde el año 1987 se dio origen al Consorcio para establecer un registro de enfermedad de Alzheimer (CERAD), en donde se estudió la correlación anatomo-clínica en 106 pacientes, procedentes de 18 centros médicos diferentes (Beteta, 2004). Allí se determinó la fisiopatología de la EA con sus respectivos criterios neuropatológicos que pueden observarse actualmente en las autopsias post mortem realizadas a pacientes afectados por la EA. En la actualidad, se siguen desarrollando nuevas formas de detección precoz de la EA mediante procedimientos poco invasivos y más simples, tales como el estudio de análisis clínicos a través de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) o fluidos periféricos (sangre; orina) para identificar biomarcadores que contribuyan y refuercen los diagnósticos clínicos (Allegri et al, 2019; Parra et al, 2023).

En los casos típicos, la EA tiene una presentación medianamente predecible, se caracteriza por cambios neuropatológicos degenerativos progresivos, que se acompañan de un deterioro general asociado al funcionamiento cognitivo y a la personalidad. Ventura (2019) lo describe de la siguiente manera:

La EA muestra su principal sintomatología inicial por afectación de las áreas terciarias y cuaternarias heteromodales y también por las límbicas. Seguidamente, comienza la afectación de las áreas secundarias. La afectación mayor suele progresar desde los sectores temporo-mesiales (hipocampos) y posteriores del cerebro, alcanzando por último los sectores anteriores en las zonas prefrontales con el paso del tiempo. (p.54)

De esta forma, los síntomas comienzan a afectar las múltiples redes cerebrales, que conectan entre sí diferentes zonas del encéfalo como la corteza cerebral y la subcorteza. El deterioro cognitivo se desencadena a causa de esta disfunción generada a efectos de una desconexión (Ventura, 2019).

Teorías actuales sobre la EA

1a: “Cascada” amiloide

Esta hipótesis ha sido la más estudiada a lo largo de los años, sostiene que en un cerebro normal se produce un péptido denominado β -amiloide ($A\beta$) que tiene dos formas $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$. Este último es más propenso a formar agregados y es el principal componente de las placas seniles, por lo cual se considera una isoforma neurotóxica para el cerebro. En condiciones fisiológicas normales, existe una mayor producción de $A\beta_{40}$ pero en los pacientes con EA se encuentra un elevado número de $A\beta_{42}$.

Esta teoría, ha recibido algunas observaciones, puesto que no logra explicar como individuos ancianos con gran cantidad de ovillos y placas en el cerebro no desarrollan demencia del tipo alzheimer, tampoco puede explicar la poca eficacia que han tenido los medicamentos desarrollados para combatir este péptido. (Cabrera et al, 2014; Rangel, 2016).

1b: Ovillos neurofibrilares

Los ovillos neurofibrilares intracelulares (es decir, situados dentro de las neuronas), se forman a partir de la agrupación de proteína Tau alterada/anormal (hiperfosforilada), que en su función normal participa en la regulación de los microtúbulos en el citoesqueleto de las neuronas, pero a causa de su hiperfosforilación, altera su capacidad funcional dando como resultado la apoptosis o muerte neuronal. La proteína Tau alterada es insoluble, por lo que no se degrada, de esta forma se une a otras proteínas tubulares, y favorece que se acumulen y formen agregados (ovillos). Se ha determinado que el número de ovillos neurofibrilares se correlaciona con el grado de demencia (Rangel, 2016).

1c: Factores genéticos

Se han identificado 4 genes relacionados con la EA, los mismos han sido categorizados como “genes de riesgo” y “genes determinantes”. Entre los genes de riesgo, encontramos las mutaciones en el gen de la apolipoproteína E (APOE), particularmente el APOE-e4 es una de las tres isoformas comunes del gen APOE (las otras son el APOE-e2 y el APOE-e3) se estima que entre el 40 y el 65% de personas diagnosticadas con EA presenta el gen APOE-e4, ya sea por mutación o de forma heredada. El hecho de que se considere un gen de riesgo, implica que en caso de tenerlo, se adquiere mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad, pero esto no es definitivo. Por otro lado, entre los “genes determinantes” se encuentran el gen que codifica para la proteína precursora del péptido beta-amiloide (APP, ubicado en el cromosoma 21), el gen de las presenilinas PSEN1 (ubicado en el cromosoma 14) y PSEN2 (ubicado en el cromosoma 1). Estos 3 genes, son poco frecuentes y se estima que causan alrededor del 1% de los casos tempranos de Alzheimer familiar, asegurando su desarrollo. Estos 4 genes intervienen en el procedimiento o producción de la beta-amiloide, el fragmento de proteína que es el componente principal de las placas. (Ventura, 2019; Rangel 2016; Alzheimer 's Association s/f).

1d: Estrés Oxidativo

Otra de las hipótesis, relacionan el estrés oxidativo con la EA. El estrés oxidativo es un estado bioquímico dinámico que se produce por un desequilibrio o alteración entre la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO, conocidas también como radicales libres) y la actividad de los antioxidantes. Estas moléculas que se forman continuamente en el organismo a causa del metabolismo normal, en condiciones típicas son eliminadas por las defensas antioxidantes. Cuando existe un desequilibrio entre la producción de estas moléculas (exceso) y el sistema de defensa (déficit), se pueden ocasionar lesiones en los tejidos. Algunos estudios realizados en modelos transgénicos de ratones con EA presentan aumentados los indicadores de estrés oxidativo. Particularmente, en la EA se han observado afectadas las neuronas piramidales del hipocampo y la corteza parietal (Díaz y González, 2014; Rangel, 2016; Bello et al, 2019).

1e: Neuroinflamación y Microglía

Esta hipótesis, sostiene que la neuroinflamación podría ser clave en el desarrollo de la EA. Particularmente se ha observado el papel de las células de la microglía, las cuales son especialmente sensibles a cambios y señales tales como bacterias, virus, proteínas anormales, etc. Al detectar estas señales, las células microgliales activan la secreción de ciertos compuestos citotóxicos tales como radicales libres de oxígeno, óxido nítrico, citoquinas pro-inflamatorias, entre otros, con el propósito de comunicarse con otras células y con el sistema inmunológico. Si existe una sobreactivación de estas células, con su correspondiente liberación de sustancias citotóxicas, el efecto de las moléculas pro-inflamatorias pueden dar lugar a un fenómeno neuroinflamatorio, que conduce a la degeneración neuronal (Rangel, 2016, Pérez y Puentes, 2020).

Estrés crónico y Enfermedad de Alzheimer

Estrés y enfermedad

Desde los hallazgos propuestos por Selye, y sus investigaciones con roedores, se han conocido los efectos devastadores de los niveles excesivos de estrés para el organismo (Justice, 2018). Se ha demostrado que el estrés crónico acelera el envejecimiento y exacerba un gran número de enfermedades, contribuyendo a su desarrollo y mantenimiento (Ávila y cols, 2020; Justice, 2018). De particular interés es la relación entre estrés crónico y demencia, particularmente la EA, por su mayor prevalencia en este grupo. Una de las razones por las cuales se ha focalizado en el estrés, es debido a que se ha considerado el estrés crónico como factor de riesgo para trastornos comórbidos relacionados con la EA tales como hipertensión, obesidad, síndrome metabólico, y trastornos psiquiátricos (Caruso et al, 2019; Ross et al, 2019).

La gran mayoría de los casos de EA (98%) son esporádicos y no presentan una causa genética conocida, por lo cual se considera una enfermedad multifactorial, lo que vuelve indispensable identificar aquellos factores de riesgo ambientales que podrían estar involucrados en el inicio y progresión de la enfermedad. (Canet et al, 2019). El estrés también se considera un factor contribuyente en la EA (Lyons y Bartolomucci, 2020), si bien el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad continúa siendo el envejecimiento, cada vez se vuelve más amplio el volumen de pruebas e investigaciones que respaldan que el estrés crónico o los trastornos relacionados con el estrés juegan un rol importante, aumentando la probabilidad de desarrollar la enfermedad (Canet et al, 2020).

Existe evidencia de que el estrés crónico puede acelerar el envejecimiento que es el principal factor de riesgo de la EA. Ávila et al (2020) consideran que una de las razones por las cuales el estrés puede considerarse un factor de riesgo para la EA se debe a que la capacidad de los organismos envejecidos para producir una respuesta de estrés adecuada se encuentra disminuida en comparación a la respuesta de los organismos más jóvenes,

volviendolos más vulnerables a los efectos nocivos del estrés. La exposición al estrés da como resultado diversos efectos sistémicos en el cuerpo, que podrían inducir a la neurodegeneración y la disfunción además de la patogénesis de la EA (Ross et al, 2020).

La dinámica que subyace a la relación entre estrés crónico y EA no está del todo claro, pero se estima que la razón por la cual el estrés exagera la enfermedad se debe en gran medida a la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), que eleva los niveles circulantes de corticosteroides (Justice, 2018).

Cabe destacar que se ha observado una desregulación precoz de este mismo eje en pacientes con EA, (Canet et al, 2019), si bien en principio se asoció esta alteración del eje HPA con una hipersecreción de glucocorticoides (GCs) que son el producto final del eje, una escasez de esta misma hormona, también ha sido asociada a otras patologías (Justice, 2018), lo que indicaría que una disfunción del eje HPA puede generar efectos perjudiciales. En circunstancias normales, los GCs ejercen su función bajo un mecanismo de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la pituitaria, de este modo, una vez que son liberados, buscan unirse a sus receptores (GR y MR) y se reintroducen de nuevo en el sistema volviendo a los niveles de GCs basales, con el objetivo de mantener el control y un correcto equilibrio en el organismo (Lyons y Bartolomucci, 2020). Estudios en modelos experimentales en roedores y también en sujetos humanos han demostrado que una exposición prolongada al estrés y sus efectos, podría ser altamente tóxico para el organismo y podría contribuir al deterioro cognitivo que se produce en la EA. (Canet et al, 2019; Saeedi y Rashidy-Pour, 2021).

El estrés crónico y los altos niveles de glucocorticoides relacionados con la desregulación de los GCs y sus receptores parecen producir cambios funcionales y estructurales en el cerebro, especialmente en el hipocampo (Lyons y Bartolomucci, 2020; Ross et al, 2019), el cual es una importante estructura del sistema límbico vinculado a funciones cognitivas esenciales, como el aprendizaje y la memoria, áreas que se encuentran particularmente comprometidas y alteradas en la EA. También se ha demostrado que se produce acortamiento dendrítico (pérdida de espinas), atrofia neuronal

e inhibición de la neurogénesis (Saeedi y Rashidy-Pour, 2021). De este modo aparece un círculo vicioso, en el que la EA induce una desregulación del eje HPA, que a su vez potencia la patología de la EA (Canet et al, 2019).

Sobre este último punto, Justice et al. (2015; 2018) han estado desarrollando una serie de investigaciones orientadas al estudio del estrés crónico y la enfermedad de Alzheimer. Sostienen que existe una relación recíproca donde el estrés agrava los síntomas de la enfermedad e impulsa y potencia su progresión, de la misma forma que las enfermedades alteran las respuestas al estrés para producir síntomas neuropsiquiátricos. A esta idea la han denominado “el círculo vicioso del estrés”, y se apoyan en una vasta cantidad de estudios experimentales realizados en modelos de roedores de tipo salvaje y transgénicos que han sido expuestos a estrés. Algunos de esos estudios, han demostrado que la exposición al estrés aumenta la expresión de la proteína precursora de amiloide (APP) y la generación de péptido A β en ratas y ratones de tipo salvaje (Justice, 2018).

Otro estudios citados por el mismo autor, demuestran que en experimentos con roedores transgénicos, es decir que expresan mutaciones en APP humanizadas, causantes de la Enfermedad de Alzheimer Familiar (EAF), el estrés no sólo aumenta la producción de A β , sino que también agrava su deposición en placas amiloides, la cual es una de las características histológicas de la enfermedad (Justice, 2018; Lyons y Bartolomucci, 2020; Ávila et al, 2020).

Estrés y proteína Tau

La proteína Tau forma parte del citoesqueleto de las células, principalmente de las neuronas. Se trata de una sustancia altamente soluble que juega un papel importante en el mantenimiento de la estructura e integridad neuronal (Sierra y Gosselink, 2018), pertenece a la familia de proteínas asociadas a microtúbulos (MAP) que se unen y estabilizan los microtúbulos axonales, facilitando los procesos de transporte axonal, sinaptogénesis y crecimiento de neuritas, entre otras funciones (Sierra y Gosselink, 2018; Lyons et al, 2020).

En ciertas circunstancias fisiopatológicas, Tau puede ser hiperfosforilada o mal plegada, volviéndose una sustancia insoluble. Esta alteración produce una afectación en su función para unirse a los microtúbulos, lo que conduce a un mal funcionamiento axonal. Tau hiperfosforilada se acumula en forma de estructuras fibrilares conocidas como filamentos helicoidales, que luego pueden agruparse en marañas u ovillos neurofibrilares (NFT, por sus siglas en inglés) (Caruso et al, 2019). Estos NFT, son un sello distintivo de la EA, y de hecho, su profusión se correlaciona con déficits cognitivos y pérdida neuronal así como con el estadio de la enfermedad (Lyons et al, 2020). La hiperfosforilación de Tau también se constituye como una marca molecular presente tanto en la EA familiar como la Esporádica (Caruso et al, 2019), De este modo, la abundancia de Tau hiperfosforilada parece jugar un rol importante en la patogenia de la EA.

El efecto del estrés en la hiperfosforilación de tau ha sido ampliamente estudiado en modelos animales los últimos años. Algunos investigadores han encontrado que la exposición al estrés tanto agudo como crónico, aumenta la hiperfosforilación de Tau (Caruso et al, 2019). Se ha demostrado a través de varios estudios replicados que la exposición a estrés agudo por agua fría aumenta la fosforilación de tau en cerebro de rata y ratón de tipo salvaje (Lyons et al, 2020), estos estudios muestran que la acumulación de tau después de la exposición al estrés puede medirse en cuestión de cuatro minutos (Lyons y Bartolomucci, 2020; Caruso et al, 2019) y luego que alcanza su punto máximo, disminuye. Esto indicaría que puede tratarse de un fenómeno transitorio y reversible.

Se ha estudiado la hiperfosforilación de Tau frente al estrés crónico por restricción y se ha informado que también aumentan ambos tipos de Tau, soluble e insoluble. Tres semanas de estrés crónico leve e imprevisible (CUMS, por sus siglas en inglés) en ratas adultas jóvenes de tipo salvaje ha demostrado aumentar la fosforilación de Tau aunque no en la medida en que se acumula en NFT (Lyons y Bartolomucci, 2020; Sierra y Gosselink, 2018).

Investigaciones en modelos de ratón transgénicos del tipo PS19 que se caracterizan por tau hiperfosforilada que forma ovillos neurofibrilares, cuatro semanas de estrés crónico

por restricción promovió la hiperfosforilación de tau, y su acumulación en su forma insoluble y se demostró que empeoró la memoria (Lyons y Bartolomucci, 2020).

Además, el estrés por restricción crónica en el modelo de ratón Tg2576, que modela la patología A β , se demostró que también aumenta la fosforilación de tau . Otro estudio trató ratones 3xTg-AD, que presentan modificaciones genéticas knock-in de presenilina 1, APP y tau, a los cuales se les aplicó un tratamiento con dexametasona (un glucocorticoide sintético) durante 7 días y este demostró un aumento en la mala localización de Tau en la región somato dendrítica de las neuronas en el hipocampo, la corteza y la amígdala, pero no aumentó los niveles de fosforilación (Lyons y Bartolomucci, 2020).

Estrés y A β

El péptido β -amiloide (A β) está relacionado con la enfermedad de Alzheimer y es el principal componente de las placas amiloides las cuales son una marca histológica para la EA, de esta forma gran parte de las investigaciones han puesto su foco en el péptido A β y particularmente en su acumulación en placas. Esta hipótesis es conocida como “cascada amiloide” (Lyons y Bartolomucci, 2020). Esta hipótesis sostiene que un aumento de A β , principalmente en su isoforma A β 42 más larga e hidrofóbica, da como resultado la oligomerización y la formación de placas, que produce en última instancia, déficits cognitivos relacionados con la demencia, a través del deterioro de la actividad sináptica, la inflamación reactiva, y la apoptosis neuronal (Lyons y Bartolomucci, 2020). El péptido A β (liberados en fragmentos de distintos tamaños) es el producto del procesamiento de la proteína precursora del amiloide (APP), la cual tras la acción enzimática de α -secretasa produce APP no amiloidogénico (Estrada y Zomosa, 2017). Se ha postulado que A β tiene un papel fisiológico en el sistema nervioso central como modulador de la actividad neuronal, facilitando la liberación de vesículas y la neurotransmisión. De este modo, un desequilibrio en A β puede afectar el funcionamiento neuronal, el comportamiento y el estado de ánimo (Ross et al, 2018).

Las formas familiares de aparición temprana de EA son causadas por mutaciones genéticas en APP, las cuales interactúan con las enzimas γ -secretasa la cual se relaciona con la presenilina 1 y presenilina 2 (PSEN1, PSEN2), que dan como resultado una mayor liberación de A β 42 , que tiende a formar agregados que luego configurarán las placas seniles (Lyons y Bartolomucci, 2020; Estrada y Zomoza, 2017).

Similar a su efecto sobre la fosforilación de tau, el estrés en ratas y ratones de tipo salvaje aumenta los niveles APP y la generación del péptido A β , y en modelos de roedores transgénicos. Una investigación en ratones de tipo salvaje de estrés por separación materna periódica durante las primeras 3 semanas de vida demostró un aumento en los niveles de A β 40 y A β 42 en la edad adulta (Lyons y Bartolomucci, 2020), usando el modelo de ratón transgénico de EA que expresa APP humana con la mutación London (V717I) se pudo demostrar que la exposición crónica (8 meses) a estrés por restricción causó déficits en la memoria y el aprendizaje, así como aumento de la deposición de placa amiloide extracelular y APP intraneuronal, inmunoreactividad, neurodegeneración en el hipocampo y la corteza cerebral (Caruso et al, 2018).

De manera similar, se ha demostrado un aumento elevado de A β en ratones Tg2576, después de ser expuestos a estrés por inmovilización durante 1 hora e incluso 10 horas después del cese de la exposición, los niveles permanecían elevados (Lyons y Bartolomucci, 2020). El estrés por aislamiento social a largo plazo (desde el destete en adelante) también demostró aumentar la aparición de placas a partir de los 6 meses de esas, también se asoció con una reducción de la neurogénesis en el hipocampo que dio como resultado un deterioro en la memoria contextual (Lyons y Bartolomucci, 2020).

Se ha investigado el efecto de los GCs en el procesamiento de APP y la liberación de A β 1-42 en ratones transgénicos 3xTgAD, en los que se les aplicó un tratamiento con dexametasona y se demostró que produce un aumento significativo en A β 1-42 soluble e insoluble en el hipocampo, la corteza y la amígdala (Caruso et al, 2018).

Se ha demostrado que los cambios fisiológicos inducidos por el estrés pueden persistir durante la vida del animal y los elevados niveles de A β pueden ser observados a

través de LCR, también aumenta la deposición de placas de amiloide incluso meses o años de haber cesado la exposición al estrés (Justice, 2018).

Estrés, Microglía y EA

Las células microgliales son las células inmunitarias residentes y predominantes del SNC, se estima que representan entre el 5 y el 15% del total de la población celular en el cerebro y se encuentran distribuidas principalmente en el hipocampo y en la sustancia negra (Bisht et al, 2018; Morales et al, 2010). Entre sus variadas funciones, son capaces de realizar fagocitosis y presentación de antígenos, son altamente sensibles a la alteración de la homeostasis, por lo que cuando reciben un estímulo fisiológico o patológico, responden rápidamente migrando hacia la zona de la lesión e inducen su activación (Morales et al, 2010).acerba la deposición de placas y el deterioro cognitivo (Lyons y Bartolomucci, 2020; Justice, 2018).

En respuesta a las agresiones, la microglía aumenta su proliferación, secretando factores inflamatorios tales como sustancias citotóxicas (radicales libres de oxígeno, óxido nítrico, etc), también habilita la liberación de una variedad de citoquinas y factores de crecimiento con el propósito de facilitar el reclutamiento de células inmunitarias mediante la comunicación con otras células microgliales inactivas y de esta forma lograr eficazmente la eliminación de la infección y daño tisular (Hoeijmakers et al, 2018; Lyons y Bartolomucci, 2020).

La función de la microglía se ha relacionado con frecuencia con la neuroinflamación y con la neurodegeneración (Bisht y et al, 2018), pero recientemente se le ha atribuido funciones importantes en el mantenimiento de la homeostasis en el SNC, que la vinculan con respuestas de alostasis del organismo (Bisht et al, 2018).

Se ha podido demostrar a través de estudios por tomografía de emisión de positrones (PET) en pacientes con EA una actividad glial exacerbada, inmunoreactividad y microgliosis reactiva (Bisht et al, 2018).

Se ha observado que la neuroinflamación se encuentra presente en pacientes con EA y se ha considerado como una característica patológica común para esta patología y también para otras enfermedades neurodegenerativas (Lyons y Bartolomucci, 2020). De este modo, la neuroinflamación en la EA podría ser el resultado de la respuesta de la microglía a la acumulación de A β (Hoeijmakers et al, 2018).

La microglía responde frente a la acumulación de A β a través de la actividad fagocítica frente a la proteína anormal y para ello, secreta citoquinas proinflamatorias para reclutar microglía adicional a las placas (Bisht et al, 2018). Sin embargo, la inflamación prolongada puede ser perjudicial para el organismo y afectar la actividad microglial, ya que por un lado elimina A β y por otro lado activa vías de señalización proinflamatorias que pueden conducir al estrés oxidativo por efectos de las moléculas pro-inflamatorias (Lyons y Bartolomucci, 2020).

Una serie de factores estresantes y/o traumáticos también inducen a la activación de la microglía, contribuyendo y aumentando la neuroinflamación. (Lyons y Bartolomucci, 2020). Dado que la microglía expresa GR y MR, se estima que su activación puede estar vinculada a la respuesta adaptativa (alostática) frente al estrés y la patología EA (Bisht et al, 2018). De este modo, una alteración o sobrecarga en las respuestas adaptativas frente a condiciones de estrés crónico, podría producir una disfunción por parte de la microglía, conduciendo a respuestas alteradas o proinflamatorias, afectando así al cerebro a través de efectos secundarios en forma de trauma o enfermedad (Lyons y Bartolomucci, 2020).

Se ha considerado también que la microglía puede ser modelada/ sensibilizada en sus respuestas por estresores previos, que condicionan su función y potencian su respuesta inflamatoria frente a los desafíos inmunológicos, lo que coloca el foco en experiencias tempranas de estrés o estresores en la mediana edad que pudieran estar involucradas en la competencia inmunológica (Lyons y Bartolomucci, 2020).

Estrés en la infancia y en la mediana edad , una asociación con la EA

Existen pocos estudios que se inclinen a buscar en las experiencias tempranas de estrés (ES, por sus siglas en inglés) algún vínculo con la demencia y más difícil aún, estudios que vinculen ES como predictor de la EA en la adultez (Donley et al, 2018). Gran parte de esta dificultad refiere a la (im)posibilidad de evaluar (años más tarde) la implicancia de estos estresores tempranos y la incidencia o aparición de la EA. Hace falta más investigaciones longitudinales que puedan abordar este tema. Los estudios epidemiológicos (Garre-Olmo, 2018; Johansson et al, 2013; Moretti et al, 2021;) han demostrado una correlación de los factores ambientales y del estilo de vida de los adultos y la incidencia o la edad de inicio de la EA, por esta razón, resulta interesante trasladar esta hipótesis a edades tempranas (Hoeijmakers et al, 2018).

Utilizando varios modelos de roedores, se investigó la vulnerabilidad a desarrollar EA tras la exposición a estresores en la vida temprana, entre ellos, se ha estudiado los efectos del estrés (prenatal y posnatal) en forma de separación materna, privación materna o empobrecimiento del material de cama y anidación (Hoeijmakers et al, 2018). Por ejemplo, la investigación llevada a cabo por Bachiller et al. (2022) se propuso analizar si el estrés temprano inducido por separación materna entre el día 2 y el día 14 podría afectar la salud y la función cognitiva en ratones machos y hembras tanto salvajes como transgénicos (5xFAD). Los resultados más destacados, arrojaron que se observaron alteraciones neuroinflamatorias en el hipocampo y una mayor actividad microglial en ambos modelos, así como también se pudo constatar un incremento de depósito beta-amiloide en modelos 5xFAD hembras después de la exposición a ES. A través de una serie de pruebas (campo abierto; reconocimiento de objetos; nado forzado) se evaluaron las respuestas conductuales y se observó que la exposición al abuso o abandono materno se relaciona con el desarrollo de trastornos del estado de ánimo (similar a la depresión) y trastornos cognitivos en la edad adulta.

El estudio realizado por Donley et al. (2018), recogió datos de 2682 hombres del estudio de población sobre riesgo de cardiopatía isquémica de Kuopio (Finlandia) realizado entre los años 1984 y 1989. En este estudio, se registraron datos sobre la salud de los participantes así como de eventos ocurridos en su infancia a través de una serie de entrevistas estructuradas. Se creó una lista de variables de estrés infantil que incluía vivir en custodia o en un orfanato, experiencias de crisis en la infancia, haber tenido problemas con profesores o haber emigrado a causa de la guerra. El riesgo de demencia fue obtenido a partir de datos tomados de registros de salud nacionales hasta el año 2014. Se siguió a los participantes por un promedio de 22 años y al finalizar el estudio, 360 participantes (13,4%) fueron diagnosticados con demencia, de los cuales 252 (10,5%) fueron diagnosticados con EA.

Los resultados del estudio arrojaron una asociación estadísticamente significativa para estrés infantil y demencia (HR = 1,86, IC del 95 %), cuando se ajusta por edad al inicio del estudio, la asociación con EA fue levemente significativa con un tamaño del efecto ligeramente menor (HR = 1,75, IC del 95 %). Cuando se realizaron ajustes por estatus socioeconómico en la edad adulta, la relación entre estrés infantil y demencia se mantuvo estadísticamente significativa (HR = 1.95, 95%). La magnitud de la asociación con EA permaneció similar, cerca de la significación estadística (HR = 1.76, 95%) Cuando se realizó un tercer ajuste que incluyó covariables utilizadas en el ajuste previo, más ajuste adicional para el diagnóstico de referencia anterior o existente para cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y/o diabetes, el estrés infantil todavía era estadísticamente significativo.

Las experiencias de estrés psicosocial en la adultez también se han relacionado con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer en la vejez (Johansson et al, 2013), así como la angustia mental crónica (Skogen et al , 2015) y el agotamiento mental (Islamoskaa et al, 2019). En estos estudios longitudinales, han seguido a los participantes a través de los años (10; 27 y 38 años), y se les ha aplicado una serie de cuestionarios y pruebas neuropsicológicas con el propósito de evaluar si la angustia psicológica prolongada, en forma de sentimientos de ansiedad, depresión, irritabilidad y reacciones a factores

estresantes externos en la vida cotidiana, está asociada con un mayor riesgo de demencia y en particular, de EA.

El estudio llevado a cabo por Johansson et al. (2013) realizado en una población inicial de 800 mujeres en Gotemburgo, Suecia, examinadas en 1968 y re-examinadas en los años 1974, 1980, 1992, 2000 y 2005, buscó estudiar la relación entre el estrés psicosocial, la angustia de larga data y la incidencia de demencia, siguiendo a las participantes durante 38 años, desde la mediana edad hasta la vejez. Se clasificaron 18 estresores psicosociales (divorcio, viudez, problemas laborales, enfermedad del cónyuge o familiar de primer grado, entre otros), se midieron los síntomas de angustia a través de una pregunta estandarizada (“¿Ha experimentado algún período de angustia -1 mes o más- en relación con las circunstancias de la vida cotidiana, como el trabajo, la salud o la situación familiar?”), se le realizaron pruebas neuropsiquiátricas y entrevistas con profesionales del área durante todo el tiempo del estudio, se obtuvieron informes médicos provistos por los pacientes y/o familiares. Las participantes que desarrollaron demencia durante el estudio (153 con diagnóstico de demencia, 104 con diagnóstico de EA), recibieron su diagnóstico de acuerdo a los manuales estadísticos para los trastornos mentales vigentes y en base a las exámenes realizadas por el personal correspondiente. Los resultados de este estudio arrojaron una asociación entre el número de estresores informados y la incidencia de demencia, también fue relacionada con la demencia debido a EA en cada año de estudio, de esta forma, parece mostrarse una relación entre los estresores psicosociales y las consecuencias fisiológicas y psicológicas a largo plazo (Johansson et al, 2013).

Por otro lado, el estudio realizado por Islamoska et al (2019) ha evaluado la variable de agotamiento vital (EV, por sus siglas en inglés) y la incidencia de demencia. Para los autores, el EV es entendido como un estado mental de angustia psicológica que se desencadena como respuesta potencial frente a la incapacidad de adaptarse a una exposición prolongada a factores estresantes psicológicos. En este estudio, se utilizaron datos de 6.807 participantes (seguidos hasta 2016) que asistieron a la tercera encuesta del Copenhagen City Heart Study (Dinamarca), un estudio de población cardiovascular entre

1991-1994. La EV se evaluó mediante 17 ítems (con puntuación: 0-17) del Cuestionario de Maastricht. La información sobre el diagnóstico de demencia se obtuvo de los registros médicos nacionales. La EV es definida por este estudio como un estado mental de angustia psicológica que se presenta como una respuesta potencial a problemas irresolubles en la vida de las personas, sobre todo cuando éstas son incapaces de adaptarse a determinadas circunstancias y deben exponerse de forma prolongada a factores psicológicos estresantes (Islamoskaa et al, 2019). Se registraron 872 participantes con demencia después de un seguimiento medio de 10 años, se observó una asociación entre síntomas de EV y la incidencia de demencia, donde por cada síntoma adicional de EV, la incidencia de demencia aumentó en un 2%, los ajustes (por factores sociodemográficos y de salud, edad, sexo, educación y estado civil) no fueron estadísticamente significativos. Concluyendo el estudio con la identificación de la EV como factor de riesgo de demencia.

Del mismo modo, Skogen y colaboradores (2015) encontraron resultados similares en un estudio longitudinal de 27 años, donde se encontró una asociación entre angustia mental en la mediana edad y riesgo de demencia en un estudio poblacional realizado en Noruega.

Conclusiones

A lo largo del presente trabajo se ha realizado un esfuerzo por comprender la naturaleza compleja que relaciona estrés crónico y Enfermedad de Alzheimer, se ha hecho un recorrido de ambos conceptos y se ha explicado los motivos por los cuales el estrés podría ser un posible factor de riesgo en el inicio o progresión de la EA. Si bien la respuesta de estrés (agudo) es de naturaleza protectora y adaptativa (Martins y De Souza, 2019), necesaria para mantener la homeostasis, la exposición crónica al estrés tiene un impacto negativo sobre el organismo y particularmente en el cerebro (Caruso et al, 2019; Vallejo y Marcial, 2017).

Tanto el inicio como la progresión de la EA son resultado de un proceso multifactorial que involucra la acumulación de A β y la hiperfosforilación de la proteína Tau como agentes destacados (Saeedi y Rashidy-Pour, 2021). Los estudios e investigaciones aquí presentadas sugieren que el estrés induce alteraciones generalizadas en el organismo y produce cambios en el funcionamiento cerebral, se ha postulado cómo la presencia elevada de glucocorticoides debido a la activación del eje HPA, como resultado de un proceso de estrés crónico, genera alteraciones de diferentes estructuras cerebrales entre las que destaca el hipocampo y algunas regiones frontales del cerebro que se encuentran particularmente comprometidas en los pacientes con EA (Vallejo y Marcial, 2017). De hecho, debido a su rol esencial en el mantenimiento de la homeostasis, el eje HPA parece ser un factor clave en la etiología de la EA y un objetivo prometedor para abordar la patología y pensar nuevas estrategias terapéuticas (Canet et al, 2019).

Además, se ha señalado que el estrés crónico puede exacerbar la presencia de las proteínas A β y tau involucradas en la formación de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares característicos de la EA (Lyons y Bartolomucci, 2020). Se ha podido observar cómo el estrés crónico induce la activación de la microglía y sus agentes proinflamatorios (Bisht et al, 2018), que podrían ser capaces de influir en el desarrollo de la demencia, produciéndose un efecto de círculo vicioso del proceso degenerativo, donde la enfermedad produce estrés y el estrés, enfermedad (Justice, 2018).

Finalmente, se sugiere que las experiencias adversas de estrés durante la vida pueden influir en gran medida en el riesgo de demencia y que las experiencias de estrés infantil pueden modificar varios aspectos del envejecimiento saludable incluso años más tarde, produciendo una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de la EA (Johansson et al, 2013; Skogen et al, 2015).

Es necesario desarrollar nuevas investigaciones que procuren estudiar más en profundidad el vínculo entre estrés crónico y EA, dadas las limitaciones con las que cuentan las investigaciones actuales para replicar en modelos animales la misma patología de la EA que existe en humanos, estas barreras científicas dificultan la comprensión del proceso de

la neurodegeneración que se produce de forma devastadora como resultado de esta triste enfermedad que aqueja a tantas personas (Sanz y Casado, 2010).

Una nueva visión acerca del estrés requiere tener en cuenta factores ambientales y del estilo de vida del individuo, dado que las situaciones generadoras de estrés y las estrategias de afrontamiento utilizadas por los sujetos varían, es necesario desarrollar programas de reducción del estrés y control de la emocionalidad negativa en cada etapa de la vida. La identificación temprana en la edad adulta de individuos que reportan haber padecido estrés psicológico en la infancia o en los últimos años de forma constante además de tener mediadores de carga alostática alterados, podría constituirse una vía prometedora de intervenciones preventivas para reducir la prevalencia de demencia y contribuir al envejecimiento cerebral saludable.

Referencias Bibliográficas

Organización Mundial de la Salud. (2023, marzo 15). Demencia.

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Albalustri, L. (2007). Estrés y nuevas perspectivas en psicopatología y salud.

Buenos Aires: Científica Interamericana.

Allegri, R. F., Kremer, J., & Bagnati, P. (2019). Diagnóstico de las demencias. En

Alzheimer en Iberoamérica. (pp. 31-50). Universidad Autónoma de Nuevo

León.

Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de*

los trastornos mentales (DSM-5®) (5ta ed.). Arlington, VA, Asociación

Americana de Psiquiatría.

Asociación Internacional de Alzheimer celebra Plan Nacional de Demencia de

Uruguay. (2022, Noviembre 9). Ministerio de Salud Pública.

<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/asociacion-internacional-alzheimer-celebra-plan-nacional-demencia-uruguay>

AUDAS Asociación Uruguaya de Alzheimer y Similares. (n.d.). AUDAS Asociación Uruguaya de Alzheimer y Similares.

https://www.audas.org.uy/quienes_somos.html

AUDAS Asociación Uruguaya de Alzheimer y Similares. (2015). *Desafíos frente al Alzheimer*.

https://www.audas.org.uy/06_Informacion/AUDAS_Desafios%20frente%20al%20Alzheimer.pdf

Ávila, J. (2014). El estrés es un problema de salud del mundo actual. *REVISTA CON-CIENCIA*, 1(1) 115-124.

http://www.scielo.org.bo/pdf/rcfb/v2n1/v2n1_a13.pdf

Ávila Villanueva, M., Gómez Ramírez, J., Maestú, F., Venero, C., Ávila, J., & Fernández Blázquez, M. A. (2020). The Role of Chronic Stress as a Trigger for the Alzheimer Disease Continuum. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12(561504), 1-5. 10.3389/fnagi.2020.561504

Bachiller, S., Hidalgo, I., García, M. G., Boza-Serrano, A., Paulus, A., Denis, Q., Haikal, C., Manouchehrian, O., Klementieva, O., Li, J. Y., Pronk, C. J., Gouras, G. K., & Deierborg, T. (2022). Early-life stress elicits peripheral and brain immune activation differently in wild type and 5xFAD mice in a sex-specific manner. *Journal of Neuroinflammation*, 19(151), 1-15.

<https://doi.org/10.1186/s12974-022-02515-w>

Bello Medina, P. C., González Franco, D. A., Vargas Rodríguez, I., & Díaz Cintra, S. (2019). Estrés oxidativo, respuesta inmune, plasticidad sináptica y cognición

- en modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 37, 682-690. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.06.002>
- Beteta, E. (2004). NEUROLOGÍA DE LAS DEMENCIAS. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 67(1) 80-105.
<http://www.scielo.org.pe/pdf/rnp/v67n1-2/a07v67n1-2.pdf>
- Bisht, K., Sharma, K., & Tremblay, M. (2018). Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia- mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiology of Stress*, 9, 9-21.
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.05.003>
- Bonet, J. L. (2016). *Cerebro, emociones y estrés. Las respuestas de la psicoimmunoneuroendocrinología*. B Argentina. 978-987-627-687-0
- Cabrera, M. J. A., Martínez Pérez, R., Gutiérrez Ravelo, A., Hakim Rodríguez, D., & Pérez Davison, G. (2014). Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer. *Cubana de Farmacia*, 48(3), 508-518.
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDREVISTA=&IDARTICULO=57063&IDPUBLICACION=5730>
- Canet, G., Hernandez, C., Zussy, C., Chevallier, N., Desrumaux, C., & Givalois, L. (2019). Is AD a stress-related disorder? Focus on the HPA axis and its promising therapeutic targets. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(269), 1-15.
10.3389/fnagi.2019.00269
- Caruso, A., Nicoletti, F., Gaetano, A., & Scaccianoce, S. (2019). Risk Factors for Alzheimer's Disease: Focus on Stress. *Frontiers in Pharmacology*, 10(976), 1-8. 10.3389/fphar.2019.00976
- Cedeño, P., Mendoza, E., Melendez, E., López Acosta, J. C., & Rosas, F. (2016). Estrés en poblaciones de mamíferos silvestres expuestas al impacto humano.

Nthe., 1, 22-27.

https://www.researchgate.net/publication/296059011_Estres_en_poblaciones_de_mamiferos_silvestres_expuestas_al_impacto_humano

Custodio, N., & Montesinos, R. (2015). *Enfermedad de Alzheimer Conociendo a la enfermedad, que llegó para quedarse.*

De la Vega Gorgoso, O. X. (2013). El cerebro, órgano central de percepción y respuesta al estrés. *Revista gallega de psiquiatría y neurociencias*, 12, 110-116. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5102100>

Díaz Hung, M. L., & González Fragueta, M. E. (2014). El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿causa o consecuencia? *Neurología*, 29(8), 451-452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.06.022>

Donley, G. A., Lonroos, E., Tuomainen, T.-P., & Kauhanen, J. (2018). Association of childhood stress with late-life dementia and Alzheimer's disease: the KIHDS study. *European Journal of Public Health*, 28(6), 1069-1073. doi:10.1093/eurpub/cky134

Dubourdieu, M. (2017). In *Psicoterapia Integrativa PNIE Psiconeuroinmunoendocrinología Integración Cuerpo-Mente-Entorno*. Psicolibros; Waslala.

Duque Yepes, H. (1999). *¡Cómo prevenir y manejar el estrés! síndrome del Siglo XXI*. Paulinas.

Estrada Rodríguez, A. E. y Zomosa Signoret, V. C. (2017). Papel de la agregación del péptido Beta Amiloide en la Enfermedad de Alzheimer. *Revista de Educación Bioquímica*, 36(1), 2-11.

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=75136>

- Fusté-Escolano, A. (2010). Comportamiento y Salud. En *Psicología de la salud y calidad de vida* (3ra ed., pp. 23-56).
- Galán Cuevas, S., y Camacho Gutiérrez, E. J. (2012). *Estrés y salud: investigación básica y aplicada*. El Manual Moderno.
- Garre-Olmo, J. (2018). Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Revista de Neurología*, 66(11), 377-386.
<http://www.svnps.org/documentos/enfermedad-de-alzheimer.pdf>
- Islamoskaa, S., Ishtiak-Ahmeda, K., Hansen, A. M., Brødsgaard Grynderup, M., Mortensen, E. L., Garde, A. H., Gyntelberg, F., Bossano Prescott, E. I., Torok, E., Waldemare, G., & Nabe-Nielsen, K. (2019). Vital Exhaustion and Incidence of Dementia: Results from the Copenhagen City Heart Study. *Journal of Alzheimer 's Disease*, 67, 369–379. 10.3233/JAD-180478
- Jiménez Moreno, R., Poot Aké, A., Sarro Ramirez, A., & Murillo Rodríguez, E. (2016). ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer? *Ciencia- Academia Mexicana de Ciencias*, 67(2).
http://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/67_2/PDF/Alzheimer.pdf
- Johansson, L., Guo, X., Hällström, T., Norton, M. C., Waern, M., Östling, S., Bengtsson, C., & Skoog, I. (2013). Common psychosocial stressors in middle-aged women related to longstanding distress and increased risk of Alzheimer 's disease: a 38-year longitudinal population study. *BMJ Open*, 3(003142.), 1-7. doi:10.1136/ bmjopen-2013-003142
- Justice, N. J. (2018). The relationship between stress and Alzheimer's disease. *Neurobiology of stress*, 8, 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.04.002>
- Justice, N. J., Huang, L., Tian, J.-B., Cole, A., Pruski, M., Hunt Jr, A. J., Flores, R., Zhu, M. X., Arenkiel, B. R., & Zheng, H. (2015). Neurobiology of Disease

Posttraumatic Stress Disorder-Like Induction Elevates β -Amyloid Levels, Which Directly Activates Corticotropin- Releasing Factor Neurons to Exacerbate Stress Responses. *The Journal of Neuroscience*, 35(6), 2612–2623. DOI:10.1523/JNEUROSCI.3333-14.2015

Lara, V. P., Caramelli, P., Teixeira, A. L., Barbosa, M. T., Carmona, K. C., Carvalho, M. G., Fernandes, A. P., y Gomes, K. B. (2013). High cortisol levels are associated with cognitive impairment no-dementia (CIND) and dementia. *Clinica Chimica Acta*, 423, 18-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.04.013>

Lyons, C. E., & Bartolomucci, A. (2020). Stress and Alzheimer's Disease: A Senescence Link? *Neurosci Biobehav*, 115, 285-298. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.05.010.

Martins Matos, T., & De Souza Talarico, J. N. (2019). How stress mediators can cumulatively contribute to Alzheimer's disease An allostatic load approach. *Dement Neuropsychol*, Vol, 13(1), 11-21. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-010002>

McEwen, B. S. (2007). Protección y daño del estrés agudo y crónico. Alostasis y sobrecarga alostática y su relevancia para la fisiología de los desórdenes psiquiátricos. En *Estrés y Nuevas perspectivas en Psicopatología y Salud*, 99-110.

Morales, I., Farías, G., & Maccioni, R. B. (2010). La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 48(1), 49-57. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272010000200007

- Moreno, R. J., Aké, A. P., Ramirez, A. S., & Rodríguez, E. M. (2016). ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer? *Ciencia*, (Comunicaciones Libres), 22-27.
https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/67_2/PDF/Alzheimer.pdf
- Moretti Luchesi, B., Rodrigues de Souza Melo, B., Balderrama, P., Martins Gratão, A. C., Hortes Nisihara Chagas, M., Iost Pavarini, S. C., y Carvalho Reis Martins, T. (2021). Prevalence of risk factors for dementia in middle- and older- aged people registered in Primary Health Care. *Dement Neuropsychol*, 15(2), 239-247. <https://doi.org/10.1590/1980-57642021dn15-020012>
- Morrison, V., & Bennett, P. (2008). Estrés, salud y enfermedad: teoría. En *Psicología de la Salud* (pp. 364-365).
- Moscoso, M. S. (2009). De La Mente A La Célula: Impacto Del Estrés En Psiconeuroinmunoendocrinología. *Liberabit*, 15, 143-152.
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=68611924008>
- Moscoso, M. S. (2010). El estrés crónico y la Terapia Cognitiva Centrada en Mindfulness: Una nueva dimensión en psiconeuroinmunología. *Persona*, (13), 11-29. <https://www.redalyc.org/pdf/1471/147118212001.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud. (2021, Septiembre 2). *El mundo no está abordando el reto de la demencia*.
<https://www.paho.org/es/noticias/2-9-2021-mundo-no-esta-abordando-reto-de-mencia>
- Parra MA, Orellana P, Leon T, et al (2023). Biomarkers for dementia in Latin American countries: Gaps and opportunities. *Alzheimer's Dement*. 19(1), 721–735. <https://doi.org/10.1002/alz.12757>

- Peña Casanova, J. (1999). *Enfermedad de Alzheimer: Del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos*. Fundación "la Caixa".
- Pereyra, M. (2010). Estrés y Salud. En *Psicología de la salud y calidad de vida* (p. 235).
- Pérez Martínez, D. A., & Puente Muñoz, A. I. (2020). Bacterias, Endotoxinas y Neuroinflamación Crónica: ¿Una Etiopatogenia Para las Enfermedad de Alzheimer? *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 29(1), 137-144.
http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812020000100137
- ¿Qué es el Alzheimer? | Español | Alzheimer 's Association. (s.f).
<https://www.alz.org/alzheimer-demencia/que-es-la-enfermedad-de-alzheimer>
- Rangel González, F. (2016). Teorías actuales acerca de los procesos neurodegenerativos de la enfermedad de Alzheimer. *Acta de Ciencia en Salud*, 1(1), 12-17.
<https://actadecienciaensalud.cutonala.udg.mx/index.php/ACS/article/view/2/3>
- Rodriguez Fernandez, J. M., García Acero, M y Franco, P. (2012). Neurobiología del Estrés Agudo y Crónico: Su Efecto en el Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal y la Memoria. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 21(13), 78-90.
https://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/neurobiologia-del-estres-agudo-y-cronico-efecto-hipotalamo-y-memoria/
- Ross, J. A., Gliebus, G., & Van Bockstaele, E. J. (2018). Stress Induced Neural Reorganization: A Conceptual Framework Linking Depression and Alzheimer's Disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 13(85), 136-151. doi:10.1016/j.pnpbp. 2017.08.004.

- Saeedi, M., & Rashidy-Pour, A. (2021). Association between chronic stress and Alzheimer's disease: Therapeutic effects of Saffron. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110995>
- Sanz Blasco, R., & Casado Morales, M. I. (2010). Relación entre Estrés y Enfermedad de Alzheimer: Una Revisión Teórica de los Nuevos Hallazgos. *EduPsykhé*, 9(2), 177-188.
- Sierra Fonseca, J. A., & Gosselink, K. L. (2018). Tauopathy and neurodegeneration: A role for stress. *Neurobiology of stress*, 9, 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.08.009>
- Skogen, J. C., Bergh, S., Stewart, R., Knudsen, A. K., & Bjerkeset, O. (2015). Midlife mental distress and risk for dementia up to 27 years later: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) in linkage with a dementia registry in Norway. *BMC Geriatrics*, 1-10. 10.1186/s12877-015-0020-5
- Solís, B. N., & Chávez León, E. (2016). *Temas Selectos en Psiquiatría: Enfermedad de Alzheimer*.
- Vales, L. H. (2011). Psicobiología del estrés. En *Manual de bases biológicas del comportamiento humano* (pp. 179-184).
- Vallejo-Jhonson, M. A., & Marcial-Velasteguí, P. (2017, septiembre). Influencia del estrés en la enfermedad de Alzheimer. *Ciencia Unemi*, 10, 123-133. <https://www.redalyc.org/journal/5826/582661258013/582661258013.pdf>
- Ventura, R. (2019). Abordaje clínico de la Enfermedad de Alzheimer. En *El Alzheimer en Iberoamérica* (pp. 51-89). Universidad Autónoma de Nuevo León.
- Vico, H. (2018). Aspectos clínicos de la Enfermedad de Alzheimer. En *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 5. Guía*

oficial de práctica clínica en demencias © 2018, Sociedad Española de Neurología.

Zárate, S., Cardenas Parra, F., César Acevedo Triana, C., Maria Jimena Sarmiento Bolaños, M. J., y León, L. A. (2014). Efectos del estrés sobre los procesos de plasticidad y neurogénesis: una revisión. *Universitas Psychologica*, 13(3), 1181-1214. doi:10.11144/Javeriana.UPSY13-3.eepp