

---

# RELACIÓN ENTRE ESTRÉS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA REVISIÓN TEÓRICA DE LOS NUEVOS HALLAZGOS

# RELATIONSHIP BETWEEN STRESS AND ALZHEIMER DISEASE: A THEORETICAL REVIEW OF NEW FINDINGS

RUBÉN SANZ BLASCO  
*Intec Psicología y psiquiatría*  
MARIA ISABEL CASADO MORALES  
*Universidad Complutense de Madrid*

---

e-mail: ruben.sanz@intecpsicologia.com; micasado@psi.ucm.es

## RESUMEN

*La demencia tipo alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa irreversible que afecta en torno a 800.000 personas en España y cuyas causas primarias son desconocidas. Esto constituye un grave problema que alcanza dimensiones sociales, sanitarias y económicas. Conocer los factores que median en la patogénesis y desarrollo de la demencia resulta fundamental de cara a mejorar la eficacia y la eficiencia de las intervenciones sanitarias. Presentamos un trabajo de revisión teórica cuyo objetivo es aunar los resultados de investigación más actuales acerca de la relación entre el proceso de estrés crónico y el inicio y desarrollo de la enfermedad. Los datos muestran como unos niveles elevados de estrés mantenidos en el tiempo, con la consiguiente secreción excesiva de glucocorticoides, produce una aceleración en la degeneración neuronal con especial incidencia en el área hipocampal y algu-*

## ABSTRACT

*The dementia type Alzheimer is a irreversible neurodegenerative disease that affects around 800,000 people in Spain and whose primary causes are not known. This constitutes a serious problem that reaches social dimensions, sanitary and economic. To know the factors that mediate in the pathogenesis and development of the dementia is fundamental facing improving the effectiveness and the efficiency of the sanitary interventions. We present a work of theoretical revision whose objective is to combine the present results of investigation about the relation between the process of chronic stress and the beginning and development of the disease. The data show like maintained elevated levels of stress in the time, with the consequent excessive glucocorticoids secretion, produces an acceleration in the neuronal degeneration with special incidence in the hippocampal area and some*

*nas regiones de los lóbulos frontales agravándose, entre otras, las alteraciones en los procesos mnemónicos y de aprendizaje.*

**PALABRAS CLAVE**

*Estrés, alzheimer, demencia, glucocorticoides*

*regions of the frontal lobes worsening, among others, the alterations in the mnemonic processes and of learning.*

**KEY WORDS**

*Stress, Alzheimer, dementia, glucocorticoids*

## INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos recientes indican que en países con una elevada esperanza de vida, la Enfermedad de Alzheimer (EA) afecta aproximadamente al 8% de la población mayor de 65 años. Su incidencia aumenta con la edad, llegando a alcanzar hasta un 30-50 % a los 85 años (Geldmacher y Whitehouse, 1997). Entre las enfermedades neurodegenerativas conocidas, la EA es la más frecuente y puede llegar a suponer sola o, en combinación con otras enfermedades, hasta el 70% de todas las demencias (Lopez-Pousa y Serra-Mestres, 1998). Aunque la tasa de diagnóstico actual se sitúa en un 60%, en España la cifra supera los 800.000 pacientes lo que supone, además de un alto coste sanitario, una elevada demanda emocional y social ya que la progresión de la demencia hace que los pacientes sean dependientes de su entorno afectando de una manera importante a la estructura y funcionamiento familiar.

A grandes rasgos, se puede definir la EA como una alteración neurodegenerativa del sistema nervioso central, caracterizada por el deterioro gradual y progresivo de múltiples funciones cognitivas, especialmente la memoria. Aunque estas alteraciones son características de la patología, el diagnóstico definitivo de la EA sólo es posible realizarlo en un estudio neurohistológico post mortem en el que deben hallarse dos manifestaciones neuropatológicas características, a saber, los ovillos neurofibrilares y las placas seniles.

Los ovillos neurofibrilares son un signo característico de la enfermedad aunque también aparecen en menor grado en el envejecimiento normal. Estos ovillos de los pacientes se depositan en gran número en el interior de las neuronas y en la pared de los vasos sanguíneos cerebrales. Existen estudios que han mostrado que el número de ovillos neurofibrilares correlaciona con la gravedad del síndrome demencial (Gomez-Isla et al., 1997). De igual modo, deben observarse un gran número de placas seniles que se encontrarán extendidas por la mayoría de la corteza asociativa con una presencia especial en los lóbulos frontales y temporales y en la formación hipocam-

pal. Las placas seniles son estructuras microscópicas que están formadas por una serie de proteínas insolubles, entre las que se encuentra la proteína b-amieloides, rodeadas de prolongaciones nerviosas anormales.

Junto a un importante número de placas y ovillos neurofibrilares, se ha constatado que en la EA se produce apoptosis o muerte celular programada. Se va produciendo una pérdida creciente de sinapsis y muerte de las células nerviosas, que al comienzo de la enfermedad no tiene una repercusión importante sobre la conducta pero que según avanza la patología se producirá una alteración importante de la misma. Esta poda neuronal gradual puede incluso comenzar hasta 20-40 años antes de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad (Martínez Lage y Khachaturian, 2001, p.101).

En cuanto a las alteraciones cerebrales macroscópicas el daño neurológico se produce de un modo característico a diferentes niveles, comenzando la degeneración en la zona hipocámpal y cortex entorrinal, bifurcándose el daño de un modo heterogéneo a diferentes áreas corticales; de ahí la variabilidad sintomatológica de los diferentes pacientes. Se han encontrado importantes pérdidas en las neuronas piramidales grandes de la corteza de asociación. Principalmente se daña la corteza entorrinal, cuya función más relevante es reunir la información que previamente ha sido elaborada en la corteza asociativa, el hipocampo, especialmente en el área CA3 (Gómez-Isla et al., 1996), las neuronas colinérgicas de la base del cerebro anterior-núcleos basales de Meynert y un daño en los lóbulos frontales que producen alteraciones cognitivas entre las que se encuentran una disminución en la capacidad de síntesis, deducción, razonamiento y abstracción fundamentalmente.

Sin embargo, otras áreas cerebrales como la corteza primaria, núcleos talámicos, ganglios basales y cerebelo parecen sufrir menos daño neuronal (Sandi, Venero y Cordero, 2001).

En la actualidad, y aunque se siguen desarrollando estudios para tratar de descubrir las causas de la EA, lo cierto es que hasta la fecha no se ha conseguido aislar de un modo consistente las causas primarias que desencadenan dicha patología. No obstante, han sido varias las hipótesis que se han propuesto para tratar de explicar la relación existente entre los cambios bioquímicos y estructurales y el daño neuronal que aparece en esta enfermedad y que conllevan las disfunciones cognitivas propias de la enfermedad (Sandi et al., 2001), aunque ninguna de ellas resulta concluyente. En los últimos tiempos, junto con las hipótesis clásicas que estudian la patogénesis de la EA, se está comprobando como niveles de estrés crónicos o mantenidos en el tiempo con la consiguiente presencia elevada de glucocorticoides (cortisol y corticosterona) fruto de la activación del eje hipófiso-córtico-suprarrenal, podría mediar de un modo importante en la génesis y en el curso de la demencia.

## MÉTODO

Teniendo en cuenta las hipótesis que apuntan al proceso de estrés crónico como posible variable mediadora en el inicio y desarrollo de la demencia tipo alzheimer, se presenta un trabajo de revisión en el que se trata de sistematizar los datos que hasta la fecha se han encontrado acerca de dicha relación. Para ello, se ha trabajado con las principales bases de datos (PsycInfo y PubMed), utilizando las palabras clave “alzheimer disease”, “stress” y “glucocorticoids” con un límite de 25 años de investigaciones en el último periodo (1985-2010).

## RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Como hemos apuntado en líneas anteriores, los procesos de estrés mantenidos en el tiempo suponen la activación del eje fisiológico endocrino cuya función fundamental es la liberación de una serie de sustancias hormonales cuya representación más importante son los denominados glucocorticoides (GCs). Desde hace tiempo, diferentes estudios experimentales han encontrado de manera repetida que la exposición continua a unos niveles elevados de GCs produce una serie de alteraciones cerebrales que podrían, en último término, repercutir en el desarrollo de algunos procesos neurodegenerativos.

Como región más importante que se ve alterada debido a la exposición repetida a glucocorticoides es la estructura hipocampal. Se ha observado que los niveles excesivos de corticosteroides de naturaleza endógena o exógena se asocian frecuentemente con alteraciones cognitivas en una gran variedad de manifestaciones clínicas debidas al daño neuronal que se produce tanto a nivel del hipocampo como en ciertas regiones del lóbulo frontal (Belanoff, Gross, Yager y Schatzberg, 2001; Hampl y Bicikova, 2010 ; Li et al., 2010 ; Polleri, Gianelli y Murialdo, 2002; Rothman y Mattson, 2010).

Hay que recordar que la neurodegeneración que se produce en la EA comienza a nivel hipocampal y en el cortex entorrinal, generalizándose el daño a diferentes estructuras corticales, aspecto que determinará la sintomatología idiosincrásica que se produce en cada uno de los pacientes.

Aunque los diferentes estudios que han tratado de determinar el papel del hipocampo en los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria no han arrojado unos resultados homogéneos, se considera que el hipocampo posee funciones diversas. En primer lugar, funciona como un almacén transitorio de la información adquirida de tipo episódico, hasta que ésta se transfiere a un almacén a largo plazo, que

tendrá lugar en otras áreas de la corteza cerebral. Se ha propuesto que la función del hipocampo estribaría en la facilitación de los procesos de almacenamiento de la información procesada en determinadas áreas corticales. Su papel consistiría en presentar repetidamente la huella de memoria a la corteza cerebral, sin que se produzca la eliminación de la información previamente registrada (Álvarez y Squire, 1994), proceso que se conoce como consolidación de la memoria.

Otra de las funciones más importantes del hipocampo es la codificación de información espacial creando un mapa espacial cognitivo. A su vez, realiza la combinación integrada de estímulos elementales para la construcción de representaciones únicas, así como para permitir la formación de asociaciones entre estas representaciones configuracionales y otras representaciones elementales (Rudy y Sutherland, 1995).

Partiendo de esta base, es de suponer que las alteraciones hipocampales que se produzcan a consecuencia de la exposición repetida a los GCs en los procesos de estrés crónicos, influirán en los procesos cognitivos tanto en el envejecimiento normal como en el patológico.

El primer aspecto que se ha encontrado de manera repetida debido al estrés crónico en diferentes estudios animales, tanto en primates como en ratas, es la aceleración en el proceso de pérdida o muerte neuronal a nivel hipocampal (Bao, Meynen, & Swaab, 2007; Landfield, 1994; Sapolsky, 1985, 1986; Sapolsky, Krey y McEwen, 1985; Sapolsky, Uno, Rebert y Finch, 1990; Zhao, Xu, Xu y Young, 2007), especialmente en el área CA3, generándose alteraciones en las funciones cognitivas de aprendizaje y memoria (Fuchs et al., 2001). El motivo por el cual la estructura hipocampal es especialmente sensible a la presencia elevada de GCs, es porque el hipocampo posee mayor densidad de receptores de GCs que ninguna otra estructura cerebral (Dhikav y Anand, 2007).

Además, el estrés crónico no sólo influye en la muerte neuronal y en la atrofia dendrítica de las células hipocampales, sino que se produce un aumento en la vulnerabilidad del hipocampo a los cambios neurotóxicos (Packan y Sapolsky, 1990), encontrándose estos mismos hallazgos en otras patologías que se caracterizan por la presencia elevada de GCs tales como depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o síndrome de Cushing (Conrad et al., 2007).

Por otra parte, como es bien sabido, la EA se caracteriza por la presencia de ovillos neurofibrilares, que se depositan en el interior de las neuronas y en las paredes de los vasos sanguíneos, y de placas seniles compuestas de una serie de proteínas insolubles denominadas  $\beta$ -amiloideas.

Varias investigaciones acerca de la EA han arrojado como resultado que unos niveles de GCs elevados no sólo influyen en el deterioro cognitivo que se pro-

duce en dicha patología, sino que dichos niveles contribuyen a la formación de la proteína b-amieloide, que conforman las placas seniles, debido al incremento de los niveles de la sustancia precursora amiloide (APP) y, además, los GCs podrían aumentar la acumulación de la proteína tau, señalando que los GCs aceleran la degeneración producida por los ovillos neurofibrilares (Green, Billings, Roozendaal, McGaugh y LaFerla, 2006).

Como hipótesis en la génesis de la EA se ha propuesto como alternativa la influencia de ciertos mecanismos inflamatorios en diversas zonas cerebrales. Su explicación radica fundamentalmente en dos tipos de evidencia experimental. Por un lado, el hallazgo a través de ciertos exámenes cerebrales acerca de la actuación de células y proteínas que intervienen en la respuesta inmune y, por otro, la evidencia de menor incidencia o un retraso de la progresión clínica de la demencia tipo Alzheimer en sujetos con un consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de forma crónica en ensayos clínicos (Martínez Lage y Khachaturian, 2001).

Un gran número de estudios han examinado la relación entre la acción de los glucocorticoides y los tratamientos antiinflamatorios no esteroideos y la progresión de la EA. La inmensa mayoría de esos estudios sugieren que algunos tratamientos especialmente con agentes no esteroideos previenen o aminoran los síntomas demenciales (Breitner, 1996).

En relación a este aspecto, en algunos estudios recientes en animales se ha mostrado que el estrés podría incrementar el efecto degenerativo producto de la inflamación fundamentalmente del cortex prefrontal. Por tanto, el estrés podría favorecer la aparición de la enfermedad cuando existe una situación de inflamación en el cerebro. Por separado, estrés e inflamación no serían capaces de influir en el desarrollo de la demencia, pero ambas variables combinadas conseguirían un efecto sinérgico en el proceso degenerativo (De Pablos et al., 2006). De este tipo de estudios se deduce que el control del estrés reduciría la probabilidad de desarrollar la demencia en pacientes predispuestas a ello por presentar inflamación.

Por tanto, los diferentes hallazgos en los que se ha tratado de relacionar un daño cerebral y el posible comienzo de la EA con unos niveles elevados de GCs se pueden resumir en:

- Atrofia dendrítica que se traduce en una retracción de las prolongaciones dendríticas, con especial relevancia en ciertas neuronas hipocámpales. Este proceso podría ser reversible si finaliza la situación de estrés.
- Neurotoxicidad que se produce debido a las altas concentraciones de GCs y que causa la muerte de neuronas preferentemente hipocámpales.

- Exacerbación de distintas situaciones de daño neuronal lo que implica que si al mismo tiempo que se produce una agresión neural (anoxia, etc), coexisten altos niveles de GCs, se reduce la capacidad de las neuronas para sobrevivir a dicha situación de daño.

## IMPLICACIONES EN LA INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL

A la luz de las investigaciones más actuales, el estrés crónico en el anciano supone un importante factor de riesgo en el inicio y desarrollo de la demencia tipo alzheimer. El incremento de la esperanza de vida en las sociedades occidentales ha promovido un interés creciente por el conocimiento de las variables implicadas en la calidad de vida en la vejez. Sin embargo, la mayoría de investigaciones se centran únicamente en analizar áreas concretas que afectan a las personas ancianas cuando el bienestar psicosocial es consecuencia de la interacción de factores físicos, psicológicos y sociales (Cava y Musitu, 2000).

El anciano se enfrenta a una serie de estresores cotidianos entre los que destacan el decremento de las capacidades cognitivas y físicas, enfermedades crónicas, muerte de familiares o amigos, soledad, inminencia de la muerte (Solomon, 1996), la pérdida de apoyo social subjetivo u objetivo e ingresos en residencias geriátricas nuevas o diferentes de su entorno habitual (Clark, 1992; Leturia, 1999; Rojano Capilla, Calcedo y Calcedo, 1993). Aunque a lo largo de los años se han ido desarrollando programas de intervención para mejorar el bienestar emocional del anciano, se hace necesario generalizar dichas intervenciones en psicología aplicada con el objetivo de prevenir y paliar los estados emocionales negativos tanto de ancianos institucionalizados como no institucionalizados.

Dado que las situaciones generadoras de estrés y las estrategias de afrontamiento utilizadas por los individuos varían de acuerdo a las distintas etapas evolutivas (Benedet, Martínez Arias y Alejandre, 1998; Matalobos Veiga y González Ordi, 2007), es necesario desarrollar programas de reducción del estrés y control de la emocionalidad negativa adaptados a las características idiosincrásicas de esta etapa de la vida. Los programas de reducción de estrés en la tercera edad deben contemplar, en primer lugar, la transmisión de un conjunto de conocimientos que posibilite al anciano la capacidad para reconocer los estresores más importantes que suelen aparecer en esta etapa de la vida y, en segundo lugar, un entrenamiento dirigido al control de las condiciones que favorecen el estrés y el desarrollo de diversas habilidades personales destinadas a favorecer el cambio en las estrategias con las que se abordan los problemas cotidianos.

Por tanto, podríamos sugerir cuatro áreas fundamentales que los programas de reducción de estrés en el anciano deberían incluir:

1. Entrenamiento en estrategias *generales*, cuyos objetivos son el mantenimiento y la promoción de un estado físico óptimo (realización ejercicio físico adaptado a la persona, control de la dieta apropiada a la edad, etc), fomento de una red de apoyo social y la implicación en actividades de ocio.
2. Estrategias *cognitivas*, dirigidas al desarrollo de un pensamiento positivo y ajustado que favorezca una mayor adaptación a la vida cotidiana.
3. Estrategias *fisiológicas*, encaminadas a la prevención y control de los estados de activación psicofisiológica elevada.
4. Estrategias *conductuales*, como el entrenamiento en habilidades sociales, la solución de problemas, el auto-control, o la gestión del tiempo; cuya finalidad radica en favorecer el desarrollo de recursos personales, el proceso de toma de decisiones y el enfrentamiento a situaciones conflictivas.

En última instancia, todos estos objetivos terapéuticos redundarán en otras áreas importantes de la salud y que están presentes en un porcentaje elevado de personas en edad avanzada (hipertensión arterial, dolor crónico, etc).

## CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

A lo largo del presente trabajo hemos tratado de realizar un recorrido por los aspectos fundamentales acerca de la relación entre el proceso de estrés y la EA, relacionando ambos conceptos y explicando los motivos por los cuales el estrés podría ser un factor de riesgo a considerar en el inicio o la progresión de la demencia.

Se ha postulado cómo la presencia elevada de glucocorticoides debido a la activación del eje fisiológico endocrino, a consecuencia de un proceso de estrés crónico, produce alteraciones de diferentes estructuras cerebrales entre las que destaca el hipocampo y algunas regiones frontales (Belanoff et al., 2001).

A su vez, se ha comprobado en diferentes estudios animales que una presencia elevada de GCs provoca una aceleración en el proceso de muerte neuronal a nivel hipocampal (Bao et al., 2007; Landfield, 1994; Sapolsky, 1985, 1986; Sapolsky et al., 1985; Sapolsky et al., 1990; Zhao et al., 2007), con especial importancia en el área CA3, generándose alteraciones en las funciones cognitivas de aprendizaje y memoria (Fuchs et al., 2001).

Además, el estrés crónico podría exacerbar la presencia de las proteínas b-amieloides y tau que conforman las placas seniles y los ovillos neurofibrilares



característicos de la EA. También hemos señalado algunos estudios recientes en los que se ha puesto de manifiesto que el estrés y la inflamación de distintas áreas cerebrales, dándose conjuntamente, podrían ser capaces de influir en el desarrollo de la demencia, produciéndose un efecto interaccional en el proceso degenerativo (De Pablos et al., 2006).

Se hace necesario considerar las limitaciones a las que habitualmente nos enfrentamos en la investigación de las enfermedades neurodegenerativas. Se puede afirmar que, a la luz de los resultados experimentales obtenidos hasta la fecha, el estrés crónico y la presencia de unos niveles elevados de glucocorticoides podrían adquirir un rol importante en los mecanismos neuropatológicos de la demencia tipo Alzheimer (Dai, Buijs y Swaab, 2004). Sin embargo, el problema que nos encontramos en la mayoría de estos estudios y que, además, forma parte de las complicaciones a la hora de estudiar las enfermedades neurodegenerativas es la dificultad a la hora de interpretar los resultados debido a una serie de déficits metodológicos, algunos de ellos difíciles de subsanar. Como ejemplo, la mayoría de los estudios revisados cuentan con muestras relativamente pequeñas, con la consiguiente pérdida en el poder de generalización de los resultados obtenidos.

Otro problema particularmente importante es que se ha tratado de buscar modelos animales para estudiar el envejecimiento patológico del cerebro debido a la falta de evidencia del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas en los mismos. Aunque es posible encontrar en animales signos neurohistológicos como los que se dan en la demencia tipo Alzheimer, no se ha descubierto ninguna especie animal que los presente del mismo modo que en pacientes humanos. Este tipo de limitaciones dificulta enormemente tanto las investigaciones dedicadas a la comprensión del proceso de neurodegeneración en esta patología, como el desarrollo de posibles intervenciones terapéuticas.

Una de las claves importantes a tener en cuenta en la relación estrés-demen-  
cia es que el ser humano, en concreto el anciano, se enfrenta a una serie de estresores cotidianos entre los que destacan el decremento de las capacidades cognitivas y físicas, ingresos en residencias geriátricas con la consiguiente pérdida de su entorno habitual, padecimiento de enfermedades crónicas, muerte de familiares o amigos, inminencia de la muerte o la pérdida de apoyo social. Con el objetivo de aminorar el gasto en los recursos de salud públicos y privados así como prevenir y dotar a los pacientes de una mejor calidad de vida en el decurso de la EA se hace necesario trasladar al terreno aplicado, mediante programas específicos de reducción y control de estrés, los hallazgos obtenidos a nivel experimental y comprobar la eficacia de dichas intervenciones en la prevención o en el retraso del avance de una patología con mecanismos complejos como es la demencia tipo Alzheimer.

## REFERENCIAS

- Alvarez, P. y Squire, L.R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91 (15), 7.041-7.045.
- Bao, A. M., Meynen, G. y Swaab, D. F. (2007). The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. *Brain Research Review*, 57(2), 531-53.
- Belanoff, J. K., Gross, K., Yager, A. y Schatzberg, A. F. (2001). Corticosteroids and cognition. *Journal of Psychiatric Research*, 35(3), 127-145.
- Benedet, M.J., Martínez Arias, R. y Alejandre, M.A. (1998). Diferencias con la edad en el uso de estrategias, en el aprendizaje y en la retención. *Anales de Psicología*, 14 (2), 139-156.
- Breitner, J. C. (1996). The role of anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Annual Review of Medicine*, 47, 401-411.
- Cava, M.J. y Musitu, G. (2000). Binar psicosocial en ancianos institucionalizados y no institucionalizados. *Revista Multidisciplinar de gerontología*. 10 (4), 215-221.
- Clark, S.A. (1992). Mental illness among new residents to residential care International. *Journal of Geriatric Psychiatry*, 7, 59-64.
- Conrad, C. D., McLaughlin, K. J., Harman, J. S., Foltz, C., Wiczorek, L., Lightner, E., et al. (2007). Chronic glucocorticoids increase hippocampal vulnerability to neurotoxicity under conditions that produce CA3 dendritic retraction but fail to impair spatial recognition memory. *The Journal of Neuroscience*, 27(31), 8.278-8.285.
- Dai, J., Buijs, R., y Swaab, D. (2004). Glucocorticoid hormone (cortisol) affects axonal transport in human cortex neurons but shows resistance in Alzheimer's disease. *British Journal of Pharmacology*, 143 (5), 606-610.
- De Pablos, R.M., Villarán, R.F., Argüelles, S., Herrera, A.J., Venero, J.L., Ayala, A., Cano, J. y Machado, A. (2006). Stress increases vulnerability to inflammation in the rat prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience* 26 (21), 5.709-5.719.
- Dhikav, V. y Anand, K. S. (2007). Glucocorticoids may initiate Alzheimer's disease: a potential therapeutic role for mifepristone (RU-486). *Medical Hypotheses*, 68(5), 1.088-1.092.

- Fuchs, E., Flugge, G., Ohl, F., Lucassen, P., Vollmann-Honsdorf, G. K. y Michaelis, T. (2001). Psychosocial stress, glucocorticoids, and structural alterations in the tree shrew hippocampus. *Physiology and Behavior*, 73(3), 285-291.
- Geldmacher, D.S. y Whitehouse, P.J. Jr. (1997). Differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 48 (5 suppl 6), S2-9.
- Gomez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J. H., Petersen, R. C., et al. (1997). Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 41(1), 17-24.
- Gómez-Isla, T., Price, J.L., McKeel, D.W. Jr., Morris, J.C., Growdon, J.H. & Hyman, B.T. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 16, 4491-5000.
- Green, K. N., Billings, L. M., Roozendaal, B., McGaugh, J. L. y LaFerla, F. M. (2006). Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 26(35), 9047-9056.
- Hampl, R. y Bicikova, M. (2010). Neuroimmunomodulatory steroids in Alzheimer dementia. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 119(3-5), 97-104.
- Landfield, P. W. (1994). Nathan Shock Memorial Lecture 1990. The role of glucocorticoids in brain aging and Alzheimer's disease: an integrative physiological hypothesis. *Experimental Gerontology*, 29(1), 3-11.
- Leturia, F. J. (1999). El proceso de adaptación en centros residenciales para personas mayores. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 34 (2), 105-112.
- Li, W. Z., Li, W. P., Yao, Y. Y., Zhang, W., Yin, Y. Y., Wu, G. C., et al. (2010) Glucocorticoids increase impairments in learning and memory due to elevated amyloid precursor protein expression and neuronal apoptosis in 12-month old mice. *European Journal of pharmacology*, 628(1-3), 108-115.
- Lopez-Pousa, S. y Serra-Mestres, J. (1998). Medical treatment of Alzheimer's disease. *Revista de Neurología*, 26(154), 1.054-1.060.
- Martínez Lage, J.M. y Khachaturian, Z.S. (2001). *Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad*. Barcelona. Masson.
- Packan, D. R. y Sapolsky, R. M. (1990). Glucocorticoid endangerment of the hippocampus: tissue, steroid and receptor specificity. *Neuroendocrinology*, 51(6), 613-618.
- Polleri, A., Gianelli, M. V. y Murialdo, G. (2002). Dementia: a neuroendocrine perspective. *Journal of Endocrinological Investigation*, 25(1), 73-83.

- Rojano Capilla, P., Calcedo Barba, A. y Calcedo Ordóñez, A. (1993). Epidemiología de la depresión en las residencias de ancianos. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 28(1), 49-58.
- Rothman, S. M. y Mattson, M. P. (2010) Adverse stress, hippocampal networks, and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Medicine*, 12(1), 56-70.
- Rudy, J.W. y Sutherland, R.J. (1995). Configurational association theory and the hippocampal formation: an appraisal and reconfiguration. *Hippocampus*, 5, 375-389.
- Sandi, C., Venero, C., y Cordero, M.I. (2001). *Estrés, memoria y trastornos asociados: Implicaciones en el daño cerebral y el envejecimiento*. Barcelona: Ariel.
- Sapolsky, R. M. (1985). Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: temporal aspects of neuronal vulnerability. *Brain Research*, 359(1-2), 300-305.
- Sapolsky, R. M. (1986). Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels. *Journal of Neuroscience*, 6(8), 2.240-2.244.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C. y McEwen, B.S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *Journal of Neuroscience*, 5(5), 1.222-1.227.
- Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C.S. y Finch, C.E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *Journal of Neuroscience*, 10(9), 2.897-2.902.
- Solomon, R. (1996). Coping with stress: A physician's guide to mental health in aging. *Geriatrics*, 51(7), 46-51.
- Zhao, H., Xu, H., Xu, X. y Young, D. (2007). Predatory stress induces hippocampal cell death by apoptosis in rats. *Neuroscience Letters*, 421(2), 115-120.