



ORIGINAL

El estrés en la enfermedad de Parkinson. Biomarcadores cortisol y amilasa. Revisión sistemática



David Sancho Cantus^{a,*}, Natalia Santiesteban López^a, María Cuerda Ballester^a,
Silvia Solera Gómez^b y José Enrique de la Rubia Ortí^a

^a Facultad de Enfermería, Nuestra Señora de los Desamparados, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia, España

^b Centro de Salud integrado de Tavernes de la Vallidigna, Tavernes de la Vallidigna, Valencia, España

Recibido el 19 de julio de 2018; aceptado el 25 de septiembre de 2018

Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Neurodegeneración;
Enfermedad neurodegenerativa;
Enfermedad de Parkinson;
Cortisol salival;
Alfa-amilasa salival;
Estrés;
Estrés crónico;
Estrés psicosocial

Resumen

Objetivo: Identificar si los biomarcadores cortisol salival y alfa-amilasa salival son adecuados para evaluar el grado de estrés de pacientes que presentan EP.

Método: Revisión sistemática realizada de estudios publicados en diferentes bases de datos sobre el estrés y ambos biomarcadores. Se analizaron 17 estudios mayoritariamente analíticos: cuasiexperimentales y casos-controles. La población comprendía las edades de entre 20 y 80 años, aproximadamente, y el reparto entre sexos fue bastante equitativo.

Resultados: Los resultados obtenidos en cuanto a biomarcadores fueron distintos de los esperados, teóricamente se relaciona más al cortisol como biomarcador del estrés, pero en esta revisión bibliográfica se concluye que la alfa-amilasa salival es un biomarcador más fiable para la medición del estrés. Es un biomarcador menos estudiado pero un gran candidato para líneas futuras de investigación.

Además, se ha demostrado que el estrés favorece la neurodegeneración, siendo especialmente sensible el sistema dopaminérgico.

Conclusiones: Tanto la alfa-amilasa salival como el cortisol son biomarcadores válidos para la medición del estrés en pacientes con EP, siendo más fiable la alfa-amilasa salival. Es fundamental reducir los niveles de estrés en pacientes con EP tanto para reducir su incidencia y su sintomatología prodrómica y motora, como para poder reducir los tratamientos farmacológicos sustituyéndolos por terapias antiestrés.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Enfermería Neurológica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: david.sancho@ucv.es (D. Sancho Cantus).

KEYWORDS

Neurodegeneration;
Neurodegenerative
disease;
Parkinson's disease;
Salivary cortisol;
Salivary
alpha-amylase;
Stress;
Chronic stress;
Psychosocial stress

Stress in Parkinson's disease. Cortisol and amylase biomarkers. Systematical review**Abstract**

Objective: To determine whether salivary alpha-amylase and salivary cortisol are adequate as biomarkers to evaluate the level of stress in patients suffering from Parkinson's disease.

Method: A systematic review was carried out on studies published in different databases on stress and both biomarkers. Seventeen analytical studies, including quasi-experimental and case-controls, were analysed. The population age was between 20 and 80 years, approximately, and the distribution between genders was fairly equitable.

Results: The results obtained in terms of biomarkers were different from those expected. Theoretically, cortisol is more associated with biomarker of stress, but in this literature review it is concluded that salivary alpha-amylase was a more reliable biomarker for stress measurement. This is a less studied biomarker, but a great candidate for future research.

In addition, stress has been shown to favour neurodegeneration, with the dopaminergic system being especially sensitive.

Conclusions: Both salivary alpha-amylase and cortisol are valid biomarkers for stress measurement in patients with PD, with salivary alpha-amylase being more reliable. It is essential to reduce stress levels in patients with PD in order to reduce its incidence, as well as the prodromal and motor symptoms, and to reduce pharmacological treatments by replacing them with anti-stress therapies.

Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Enfermería Neurológica.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita en 1817 por el médico inglés James Parkinson (1755-1824) a la que llamó «parálisis agitante». La describió como un trastorno neurológico caracterizado por «movimientos temblorosos involuntarios» acompañados de una disminución de la potencia muscular, encorvación del tronco hacia delante y modificación en la marcha. Además, consideró la ausencia de lesiones en los órganos de los sentidos e intelecto. Parkinson basó su explicación en una alteración del funcionamiento de la médula espinal, a pesar de que pasó por alto una de las principales características de la enfermedad, la rigidez¹.

Esta definición fue modificada por Jean-Martin Charcot, pero ambas definiciones son descriptivas y solo se basan en los síntomas motores. Durante mucho tiempo, siguió existiendo esta visión de la enfermedad como una enfermedad puramente motora, caracterizada por: bradicinesia, rigidez, temblor y alteración de los reflejos posturales. Con el paso del tiempo, se fueron descubriendo otro tipo de síntomas motores, tales como el entrecimiento de la marcha, la micrografía o la hipomimia facial².

Es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las neuronas dopaminérgicas que se encuentran en los ganglios basales de la sustancia negra del cerebro humano. Estas neuronas son las encargadas de transmitir la información del movimiento a todo el cuerpo humano utilizando como neurotransmisor la dopamina en el sistema nervioso central (SNC)³.

En España, se han realizado gran cantidad de estudios acerca de la prevalencia de la EP, tanto transversales como «puerta a puerta», obteniendo datos que oscilan entre los 150 y 1.500 por cada 10⁵ habitantes, obteniendo una

prevalencia media de 682,2 por cada 10⁵ habitantes. Estos estudios muestran un aumento de la prevalencia a partir de los 70 años; solo se ha realizado un estudio en España (León) en pacientes menores de 60 años, el de Errea et al.⁴. Este estudio obtiene una prevalencia de 3,3 por cada 10⁵ habitantes menores de 40 años y de 16,5 por cada 10⁵ habitantes en menores de 50 años. Además, existe un estudio retrospectivo transversal multicéntrico que determina que el sexo más afectado, siendo menor de 40 años, es el masculino.

Cortisol. También denominada hormona esteroidea o glucocorticoide. Las glándulas suprarrenales se encuentran en la parte superior de ambos riñones y se encargan de la producción de hormonas. La zona fascicular de la corteza (parte externa) es la encargada de producir cortisol (aproximadamente, 10-20 mg diarios) que es liberada como respuesta al estrés. Además, la hormona adenocorticotropa (ACTH) es la que regula su producción a nivel de la hipófisis.

Ante un factor estresor, el hipotálamo produce el factor liberador de corticotropina, que a su vez estimula a la hipófisis para que produzca ACTH, que estimula la secreción de cortisol por parte de la glándula suprarrenal⁵.

Tiene efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Además, regula la función inmunitaria, circulatoria y renal, influye sobre el crecimiento, el metabolismo óseo y la actividad del SNC⁶.

Se estima que en situaciones de estrés puede aumentar hasta 10 veces su producción, aumentando principalmente la contractilidad cardíaca, el gasto cardíaco, la sensibilidad de los efectos constrictores de las catecolaminas y otras hormonas vasoconstrictoras, la capacidad de esfuerzo de los músculos esqueléticos y la capacidad de movilizar depósitos de energía⁷.

El estrés es capaz de producir desde lesiones leves y reversibles hasta muerte neuronal. El exceso de

glucocorticoides provoca alteraciones especialmente en el hipocampo, zona encargada en gran parte del aprendizaje y la memoria. Se ha demostrado que el estrés puede producir en el cerebro: atrofia dendrítica, neurotoxicidad y exacerbación de otras lesiones con daño neuronal. Debido al gran número de sinapsis que existen en las neuronas dopaminérgicas y nigroestriadas, son más vulnerables al estrés, o cualquier otro tipo de elemento nocivo, ya sea un tóxico o una proteína anómala⁸.

El estrés psicosocial crónico provoca unas nuevas adaptaciones del comportamiento que se asocian a la neuroinflamación y deterioro de la plasticidad. Esta inflamación afecta al hipocampo deteriorando la neuroplasticidad, el comportamiento y la cognición⁹.

Así pues, el estrés crónico provoca muerte neuronal y cambios en el hipocampo, por tanto, los pacientes afectados por EP y estrés sufrirán una muerte neuronal dopaminérgica más acelerada y alteraciones a nivel del hipocampo, deteriorando así sus funciones principales mencionadas anteriormente.

Amilasa. La amilasa es una metaloenzima producida por las glándulas salivales que se encarga de hidrolizar el almidón para obtener dextrinas, maltosa, isomaltosa y glucosa. Su actividad comienza al inicio de la digestión en la cavidad oral. La producción de saliva es controlada tanto por el sistema nervioso simpático (SNS) como por el sistema nervioso parasimpático, pudiendo modificarse la cantidad producida por factores como el tabaco, el grado de hidratación, el alcohol, la ingesta de hidratos de carbono, la cafeína y el ejercicio físico¹⁰.

La alfa-amilasa salival es un marcador biológico del estrés (independientemente de cual sea su causa), ya que muestra la actividad del sistema simpático-adreno-medular. Las glándulas salivales tienen un elevado número de receptores betaadrenérgicos estimulados por la norepinefrina, de manera que la amilasa se regula por catecolaminas como la norepinefrina, aumentando su nivel cuando el paciente sufre estrés. Por tanto, existiría un aumento de norepinefrina en plasma¹¹.

Ante la exposición a estrés psicológico existe un aumento de la producción de amilasa, que además está asociado a un incremento del ritmo cardíaco, lo que indica una activación del SNS, que se trata con la administración de bloqueadores betaadrenérgicos, reduciendo estos incrementos de amilasa introducida por estrés. Además, se ha demostrado este aumento de amilasa por estrés administrando estimulantes del SNS¹².

El objetivo principal es investigar el fenómeno del estrés relacionado con el cortisol y la amilasa en pacientes que presentan EP.

El objetivo específico es describir los estudios más relevantes que investigan el tema del estrés relacionado con la EP, tanto como factor desencadenante como factor de empeoramiento de la sintomatología, relacionado además con el cortisol y con la alfa-amilasa salivales.

Método

Se trata de una revisión sistemática sobre el estrés relacionado con la EP y la importancia de la medición de niveles de cortisol y amilasa como biomarcadores específicos.

La búsqueda se efectuó entre julio del 2017 y abril del 2018. Se realizó una búsqueda de literatura científica en las bases de datos: PubMed, National Institutes of Health (NIH), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Dialnet y Trip Database.

En la [tabla 1](#) se recoge la estrategia de búsqueda y los términos utilizados en la misma: «stress», «chronic stress», «psychosocial stress», «Parkinson's disease», «salivary alpha-amylase», «cortisol», «enfermedad neurodegenerativa».

Criterios de inclusión

Estudios en castellano e inglés.

Estudios con el consentimiento informado de los pacientes. Estudios aprobados por un comité ético.

Estudios que incluyesen una o ambas hormonas, relacionadas o no con la EP, pero sí siempre con el estrés.

Estudios comprendidos entre los años 2006 y 2017, priorizando la búsqueda en los estudios más recientes (últimos 2-3 años) y aumentando el rango de búsqueda debido a la escasez de información.

Criterios de exclusión

Estudios sin texto completo. Estudios que no fueran originales, es decir, cartas al editor, estudio de caso único, etc.

Estudios que no trataran el tema del estrés, a pesar de que trataran cortisol y alfa-amilasa salival.

Resultados

En cuanto al diseño de los estudios, de los 17 estudios internacionales analizados en la revisión, 14 han sido analíticos, de los cuales 7 son cuasiexperimentales, 6 casos-controles y uno de cohortes. Estos son estudios centrados en la medición de los biomarcadores estudiados en esta revisión bibliográfica relacionados con el estrés, con la EP o con otros factores/enfermedades que puedan ser agentes estresores. Los otros 3 han sido revisiones bibliográficas que tratan de explicar cómo los procesos neuroinflamatorios, por medio de sustancias proinflamatorias como las citocinas, pueden favorecer la neurodegeneración.

Tres de los estudios cuasiexperimentales fueron realizados con ratas de tipo «Wistar», «Albino» y «Long-Evans».

El número de sujetos varía considerablemente entre estudios, siendo el menor número de participantes de 23 y el mayor de 149, y, en el caso de los grupos de control (si lo hubiere), el menor número fue de 15 controles y el mayor de 355.

En cuanto al rango de edades, el menor fue de $23,2 \pm 2,5$ años y el mayor de $65,6 \pm 15,5$ años.

El reparto de sexos fue bastante equitativo, exceptuando un estudio cuasiexperimental que solo incluyó a hombres con la intención de evitar las posibles variaciones hormonales en mujeres por su ciclo menstrual, y un estudio en el cual el factor estresor es el lupus eritematoso sistémico y en el que, en su gran mayoría, los participantes fueron mujeres, ya que la enfermedad es mucho más prevalente en el sexo femenino.

Tabla 1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

Bases de datos	Palabras clave	Artículos encontrados	Artículos incluidos
Trip Database	Alpha amylase stress	200	2
LILACS	Cortisol Parkinson	3	1
DIALNET	Amilasa salival	10	1
NIH	Stress Parkinson	20	1
Google Académico	Neurodegeneración	3.240	1
	Enfermedad neurodegenerativa	17.500	1
	Enfermedad Parkinson España	15.300	1
	Enfermedades neurodegenerativas España	3.840	1
	Guía práctica clínica, demencias	12.200	1
	Historia Parkinson	20.500	1
	Libro blanco Parkinson España	3.060	1
	Cuerpos Lewy Parkinson	1.460	2
	Neuroquímica Parkinson	3.410	1
	Prevalence of Parkinson's disease Spain	20.400	4
	Estrés neurodegeneración	6.230	1
	Hormonas corteza adrenal	6.730	1
	Parkinson y estrés	10.600	1
	Cortisol amilasa salival	436	1
	PubMed	Parkinson's disease AND definition	58
Parkinson's disease AND aetiology AND pathology		10	1
Neuroinflammatory AND stress		39	1
Chronic stress AND Parkinson's disease		8	4
Psychosocial stress AND salivary alpha-amylase		22	4
Cortisol AND Parkinson's disease		44	1
Stress AND cortisol AND Parkinson		3	3

Fuente: elaboración propia.

Las variables medidas principalmente fueron el estrés, el cortisol y la alfa-amilasa salival, pudiendo incluir en alguno de ellos otros biomarcadores relacionados con el estrés u otros valores analíticos, pero que no son el objetivo de esta revisión sistemática.

En la [tabla 2](#) podemos observar los principales estudios que se han contemplado en la presente revisión.

Los principales factores estresores han sido la EP o la electroestimulación, pudiendo incluir otras enfermedades/situaciones como factores estresores. En el caso de los estudios cuasiexperimentales en los cuales se utilizaron ratas, los factores estresores suelen ser restrictivos a nivel de alimentación, hidratación, respiración y aumento del esfuerzo.

Discusión

En el presente estudio se han analizado diferentes estudios internacionales y nacionales que demuestran que sí existe una relación entre el estrés y la EP.

El estrés está relacionado con la EP a nivel tanto etiológico como sintomatológico (prodrómico y motor), es decir, el estrés y los glucocorticoides son capaces de provocar la activación de sustancias proinflamatorias que provocan inflamación a nivel del SNC, siendo especialmente sensible el sistema dopaminérgico, produciendo una neurodegeneración¹³⁻¹⁷. Además, también pueden producir descoordinación de miembros y alteración del comportamiento¹⁶.

Las variaciones de las sustancias proinflamatorias, como las citocinas o células de microglía, influyen significativamente en el metabolismo de los neurotransmisores como la dopamina¹³⁻¹⁶. Se sabe que este neurotransmisor es el principal implicado en la EP y, por tanto, es importante saber que las citocinas influyen en la síntesis, la recaptura y la secreción de la misma, además de reducir su disponibilidad a nivel central¹⁴. Cabe recalcar que la afectación a nivel dopaminérgico es directamente proporcional a la intensidad o la duración del factor estresor¹³.

El estrés puede afectar al control dopaminérgico de los movimientos motores, pudiendo los glucocorticoides afectar a la respuesta compensatoria del sistema motor dañado¹⁶. La pérdida de neuronas dopaminérgicas en estadios avanzados de la enfermedad hace al sistema más vulnerable todavía al estrés, además de reducir las respuestas hedónicas tras la exposición a estrés emocional¹³.

Estudios han demostrado la existencia de niveles elevados de citocinas y células de microglía en cerebros post mortem de pacientes con EP, pudiendo explicarse como un mecanismo de defensa inmunológico ante la muerte neuronal^{13,16}.

El estrés activa el sistema eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y el sistema nervioso autónomo, además de causar atrofia neuronal^{13,16,18,19}. El principal factor de riesgo de la EP es la edad, la cual puede ir asociada a niveles más altos de cortisol¹³. Con la edad, la respuesta del eje HPA ante el estrés es hiperactiva y menos eficiente a la hora de recuperar la homeostasia, dando lugar a largos períodos de exposición a glucocorticoides¹⁶.

Tabla 2 Clasificación de los estudios incluidos en esta revisión. Fuente: elaboración propia

Estudio Autores (país), año	Tipo de estudio Muestra	Variables	Factor estresor	Conclusiones
Becerril et al. ¹⁴ (México), 2012	Revisión bibliográfica	Estrés Citocinas Neuroinflamación Dopamina	-	El estrés provoca liberación de citocinas y otros factores inflamatorios, que intervienen en la neurodegeneración, provocando además alteraciones de tipo conductual. Las variaciones, tanto a nivel central como periférico, influyen en el metabolismo de la dopamina, reduciendo a nivel central su disponibilidad
Hemmerle et al. ¹³ (EE. UU.), 2012	Revisión bibliográfica	Estrés Dopamina Cortisol citocinas	-	El estrés contribuye al desarrollo de la EP y desempeña un papel importante en la sintomatología prodrómica y motora El estrés activa el eje HPA y SNA, causando atrofia neuronal El estrés afecta a los niveles de dopamina en el SNC Niveles más elevados de cortisol en EP que en ausencia de EP ante una misma edad La pérdida de neuronas dopaminérgicas en estadios avanzados de EP hace más vulnerable al SNC al estrés Relación entre la etiología de la EP y la inflamación, existencia de citocinas en cerebros post mortem de EP El estrés crónico y los elevados niveles de corticosterona empeoran los síntomas motores y los eventos neurodegenerativos en el modelo de ratas de EP Sensibilidad del sistema dopaminérgico al estrés
Smith et al. ¹⁷ (Canadá), 2008	Analítico, longitudinal, experimental, cuasiexperimental 71 ratas hembras Long-Evans	Estrés Corticosterona Tirosina hidroxilasa Post hoc	Corticosterona Estrés restrictivo	El estrés crónico y los elevados niveles de corticosterona empeoran los síntomas motores y los eventos neurodegenerativos en el modelo de ratas de EP Sensibilidad del sistema dopaminérgico al estrés
De Pablos et al. ¹⁵ (España), 2014	Analítico, longitudinal, experimental, cuasiexperimental (Ratas macho Albino y Wistar de 250-270 g)	Estrés Microglía Citocinas Corticosterona	Nado forzado Deprivación de agua/comida Contención a 4° insolación	Los mecanismos inflamatorios producidos por estrés crónico aumentan el número de células de microglía y citocinas colaborando en la muerte de neuronas dopaminérgicas El estrés activa el eje HPA y eje simpático-adrenal-medular En los animales tratados mediante factores estresantes hubo un incremento de corticosterona

Tabla 2 (continuación)

Estudio Autores (país), año	Tipo de estudio Muestra	Variables	Factor estresor	Conclusiones
Herrera et al. ¹⁶ (España), 2015	Revisión bibliográfica	Estrés Microglía Citocinas Glucocorticoides		Existencia de neuroinflamación que acompaña a la EP, en cerebros post mortem aparecen microglía y citocinas El estrés activa el eje HPA y simpático-adrenal-medular. Los glucocorticoides promueven la neuroinflamación exacerbando así la pérdida de neuronas dopaminérgicas, afectan al desarrollo de la EP, a sus síntomas y a la respuesta del individuo a la medicación Alto riesgo de desarrollar una enfermedad mental tras un estrés emocional prolongado No solo se consideran factores estresantes acontecimientos traumáticos, sino situaciones del día a día Se establece una relación directa entre altos niveles de cortisol y alteraciones de la marcha El inicio tardío de la EP se ve influido por la mayor vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas ante agresiones
Rohleder et al. ²² (España), 2006	Analítico, longitudinal, experimental, cuasiexperimental Varones sanos n = 26 EM (Salivette®) = 23,2 ± 2,5 EM (babeo pasivo) = 24,8 ± 4,1	sAA Cortisol salival Frecuencia cardíaca Flujo salival	Trier Social Stress Test	La cantidad de saliva no influye en la medición de la sAA como biomarcador del estrés Aumentaron la frecuencia cardíaca, el cortisol salival y la sAA, y hubo un leve aumento del flujo de saliva tras el factor estresante
Sugama et al. ²⁰ (EE. UU.; Japón), 2016	Analítico, longitudinal, experimental, cuasiexperimental Ratas Wistar macho de 280-320 g. E = 8 semanas	Tirosina hidroxilasa Dopamina Noradrenalina Receptores de serotonina: 5-HT	Deprivación respiración	Es estrés crónico provoca neurodegeneración dopaminérgica en el sistema nervioso parasimpático y en el locus coeruleus por el incremento del estrés oxidativo que provoca la activación de la microglía Reducción de la tirosina hidroxilasa (precursor de la DOPA, precursor de la dopamina) y del neurotransmisor dopaminérgico, acompañadas de respuesta inmunológica El efecto del estrés es directamente proporcional al tiempo de exposición

Tabla 2 (continuación)

Estudio Autores (país), año	Tipo de estudio Muestra	Variables	Factor estresor	Conclusiones
Skogar et al. ²¹ (Suecia), 2011	Analítico, longitudinal, observacional, casos-controles n (EP) = 43 M = 62,8%. V = 37,2% n (no EP) = 18 M = 50%. V = 50%. E = 50-79	Hoehn and Yahr score Unified Parkinson's Disease Rating Scale Cortisol salival	EP	Ritmo de cortisol normal, aumento del cortisol diurno y de su secreción durante el día en EP comparado con el grupo control Reacción excitatoria normal del cortisol y función del eje HPA normal
Maruyama et al. ²⁶ (Japón), 2012	Analítico, longitudinal, experimental, cuasiexperimental n = 149 M = 38,2%. V = 61,8%. EM = 24,9 ± 3,7	sAA Cortisol salival	Trier Social Stress Test Electroestimulación	La sAA sufre un aumento brusco tras los estímulos estresantes y vuelve rápidamente a los niveles basales. El cortisol salival sufre un aumento más retardado que vuelve a niveles basales a los 20 min No hubo diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la sAA. En cuanto a niveles de cortisol, las mujeres presentaron un mayor incremento que los hombres. Además, los sujetos jóvenes tienen una mayor respuesta al estrés mediante la sAA
Petrakova et al. ¹⁸ (Alemania; EE. UU.), 2015	Analítico, longitudinal, experimental, cuasiexperimental Voluntarios sanos n = 23 M = 60,9%. V = 39,1% EM = 42 ± 8,8	sAA Noradrenalina Cortisol salival Frecuencia cardíaca	Trier Social Stress Test	Los pacientes sanos tratados mediante el Trier Social Stress Test tuvieron un aumento de frecuencia cardíaca, activación del eje HPA, aumento del cortisol y sAA en saliva, pero no todos experimentaron un aumento de la noradrenalina La actividad de la amilasa incrementa en respuesta al estrés social
Tanaka et al. ¹⁹ (Japón), 2013	Analítico, longitudinal, observacional, casos-controles n (trastorno bipolar: BP) = 25 M = 44%. V = 56% E = 43,6 ± 12,7 n (no BP) = 22 M = 50%. V = 50%. EM = 36,8 ± 4,0	sAA Cortisol salival	Trastorno bipolar Estimulación eléctrica en muñeca	Se observó un aumento de la sAA tras el factor estresante, aumentó más drásticamente en mujeres que en hombres. Los hombres muestran una tendencia al incremento, mientras las mujeres muestran un mayor aumento Estudios anteriores ya demostraron esto, a pesar de que otros autores expresan que no hay diferencias entre sexos No se han observado diferencias en los niveles de cortisol entre ambos grupos, explicado quizás por un estímulo eléctrico insuficiente El estrés prolongado no suprime la actividad del SAM en pacientes con trastorno bipolar

Tabla 2 (continuación)

Estudio Autores (país), año	Tipo de estudio Muestra	Variables	Factor estresor	Conclusiones
Tanaka et al. ²⁷ (Japón), 2016	Analítico, longitudinal, observacional, casos-contróles n (trastorno evasivo de la personalidad-AVPD) = 93 M = 43%. V = 57% EM = 25,0 ± 3,6 n (no AVPD) = 355 M = 39,7%. V = 60,3% EM = 24,9 ± 3,9	sAA Cortisol salival Frecuencia cardíaca	Trastorno de la personalidad evasivo Trier Social Stress Test Estímulo eléctrico en muñeca	La sAA tras los estímulos estresores aumentó tanto en hombres como en mujeres de ambos grupos, mostrando así que no hay diferencia entre sexos El cortisol salival disminuyó en mujeres con trastorno evasivo en comparación con las mujeres del grupo de control; no hubo diferencias entre los hombres con trastorno evasivo y los hombres del grupo de control
Törnhage et al. ²⁹ (Suecia), 2013	Analítico, longitudinal, observacional, casos-contróles n (EP + masaje táctil) = 29 M = 65,5%. V = 34,5% E = 50-79 n (EP + música = grupos control)	Cortisol salival	Masaje táctil EP	El ritmo diurno de cortisol fue normal, no hubo diferencias significativas entre el grupo de control y el sometido al masaje táctil. El cortisol salival se redujo tras el masaje táctil y la música
Haglin et al. ²³ (Suecia), 2016	Analítico, prospectivo, observacional, casos-contróles n (EP) = 75 M = 45,3%. V = 54,7 EM = 68,9 n (no EP) = 24 M = 50%. V = 50% EM = 68,2	Mini-Nutritional Assessment score UPDRS Fosfato plasmático Albúmina plasmática Transferrina plasmática Cortisol plasmático	EP	Las condiciones postraumáticas incrementan el cortisol. La alteración del metabolismo de proteínas puede ir asociada a altos niveles de cortisol, induciendo una respuesta catabólica que puede manifestarse con pérdida de peso Los niveles de fosfato son indirectamente proporcionales a los de cortisol, indicando así que los niveles bajos de fosfato pueden afectar a las funciones motoras y cognitivas en la EP El Mini-Nutritional Assessment score era menor en EP que en controles Los niveles plasmáticos de fosfato van relacionados con los niveles de albúmina, transferrina y el Mini-Nutritional Assessment score

Tabla 2 (continuación)

Estudio Autores (país), año	Tipo de estudio Muestra	Variables	Factor estresor	Conclusiones
Ibrahimagic et al. ²⁴ (Bosnia- Herzegovina), 2016	Analítico, transversal, experimental, cuasiexperimental n (EP) = 30 M = 50%, V = 50% EM (M) = 62,4 ± 10,7 EM (V) = 65,6 ± 15,5	Cortisol plasmático ACTH plasmática	EP de nuevo diagnóstico	Incremento del cortisol plasmático en el 83,3% de los pacientes. No hubo diferencias entre hombres y mujeres
Jung et al. ³⁰ (Corea), 2015	Analítico, prospectivo, observacional, casos-contrroles n (SLP) = 100 M = 93%. V = 7% EM = 46 ± 10,3 n (no SLP) = 49 M = 93,8%. V = 6,2%. EM = 41,6 ± 10,7	sAA Cortisol salival	Lupus eritematoso sistémico	Hubo un incremento de la sAA en paciente con lupus respecto al grupo de control No hubo diferencias con respecto al cortisol, quizás por la cantidad de corticoides que toman al día para el lupus, interrumpiendo la respuesta ante un estímulo estresor
Valentin et al. ²⁵ (Alemania), 2015	Analítico, transversal, observacional, cohortes n (médicos) = 14 M = 29%. V = 71% EM = 36,8 ± 5 n (paramédicos) = 27 M = 11%. V = 89% EM = 30,9 ± 6,9	sAA Cortisol salival	Escenarios estresantes médicos	La sAA aumentó sin seguir una secuencia en el tiempo. Mínimos cambios en cortisol, en algunos casos disminuyó y en otros aumentó La edad y el género no influyeron. La sAA es un biomarcador más sensible

Se ha demostrado que existe un alto riesgo de desarrollar una enfermedad mental tras un estrés emocional prolongado, a pesar de que no se ha demostrado una relación directa con la EP pero se sospecha que produce síntomas severos como discinesias, trastornos del sueño y bradifrenia. Además, un dato relevante es que hay un 50% de prevalencia de comorbilidad de EP y depresión¹³.

En los estudios cuasiexperimentales en los cuales se han utilizado ratas como modelo de EP se ha demostrado que la exposición a estrés crónico exacerba los déficits funcionales y acelera la pérdida de neuronas dopaminérgicas a nivel del locus coeruleus, acompañada de una activación de las células de microglía. Existe una reducción de la proteína tirosina hidroxilasa (precursora de la dopamina) y del neurotransmisor dopaminérgico. Además, existen evidencias de que esta neurodegeneración dopaminérgica va acompañada de neurodegeneración noradrenérgica^{14,17,20}.

En cuanto a los estudios en los que se analizan los niveles de cortisol, existe gran variabilidad en los resultados. Se han hallado tanto aumentos²⁰⁻²⁶ y disminuciones^{25,27-29} como mantenimientos de los niveles de cortisol^{19,25,30}.

En algunos de los casos en los que ha disminuido, se han dado motivos por los cuales puede ocurrir este descenso, tales como: una electroestimulación insuficiente en cuanto a fuerza o la influencia del tratamiento crónico con glucocorticoides^{19,23}.

En un 50% de los casos ha habido un aumento del cortisol, en un 20% ha habido un descenso (con posible explicación), en un 20% no ha habido cambios significativos y en un 10% ha habido resultados variados.

En cuanto a las diferencias entre sexos, solo en un 20% de los estudios se ha demostrado que los resultados varían entre mujeres y hombres, siendo el sexo femenino el afectado por la variación^{26,27}.

En cuanto a los estudios en los que se analizan los niveles de alfa-amilasa salival, todos concluyen la existencia de un aumento de los niveles de este biomarcador tras un estímulo estresor^{18,19,22,25-27,30}. Además, se ha demostrado que, independientemente del flujo salival del paciente, se pueden obtener resultados totalmente fiables del biomarcador²².

Las diferencias entre sexos en cuanto a este biomarcador tampoco son relevantes, solo en un estudio se ha demostrado un aumento mayor en el sexo femenino¹⁹.

Las diferencias en edad tampoco son relevantes, excepto en un estudio que demuestra que la respuesta de la alfa-amilasa salival es mayor en personas jóvenes²⁵.

Esta revisión sistemática ha presentado una limitación principal: el tema escogido está en proceso de investigación, por lo tanto, la cantidad de material bibliográfico existente es escaso y, en muchas ocasiones, restringido. A pesar de ello, se ha extraído la mayor cantidad de información posible y se ha sintetizado para poder contribuir a líneas de investigación futuras.

Conclusiones

Se han descrito los estudios que evidencian el impacto del estrés en la EP, tanto a nivel desencadenante como a nivel de complicaciones sintomatológicas.

Se ha comprobado que los 2 biomarcadores estudiados son adecuados para la medición del estrés en pacientes con

EP, además de poner medirse a nivel salival, siendo una técnica menos invasiva para el paciente, provocándole, por tanto, menor estrés.

A pesar de la relación directa entre el sistema HPA y el cortisol como biomarcador del estrés, según esta revisión bibliográfica, los estudios demuestran que la alfa-amilasa salival es un biomarcador más sensible en cuanto a la detección del estrés.

Se ha evidenciado también la implicación del estrés en la neurodegeneración, mediante sustancias proinflamatorias que provocan inflamación a nivel central, siendo especialmente sensible el sistema dopaminérgico, fundamental en la EP.

Es un tema con escasez bibliográfica ya que está en proceso de investigación; la finalidad de esta revisión es determinar la validez de ambos biomarcadores para poder ser empleados en líneas futuras de investigación en pacientes con EP. Pudiendo así determinar cómo afecta realmente el estrés a los pacientes, tanto en sintomatología prodrómica, como motora y no motora durante la enfermedad, como en la etiología de la enfermedad. Esto podrá permitir abordar el tratamiento de la enfermedad, desde un punto de vista psicológico para disminuir el estrés (y, por tanto, la sintomatología), e intentar disminuir la cantidad de fármacos que ingieren, mejorando así la calidad de vida de los pacientes con EP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Suárez I, Arcila M, Cruz C. Desregularización dopaminérgica en enfermedad de Parkinson. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2016;32:82-8.
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2014.
3. Peña E, Gálvez M, Marín M. El libro blanco del Parkinson en España. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
4. Errea JM, Ara JR, Aibar C, de Pedro-Cuesta J. Prevalence of Parkinson's disease in lower Aragon, Spain. *Mov Disord.* 1999;14:596-660.
5. Moscoso M. De la mente a la célula: impacto del estrés psico-neuroinmunoendocrinología. *Liberabit.* 2009;15:143-52.
6. Brandan NC, Llanos IC, Horak FA. Hormonas de la corteza adrenal. Argentina: Universidad Nacional de Nordeste; 2014. p. 2-13.
7. Guagliardo N, Yao J, Hu C, Barrett P. Minireview: Aldosterone biosynthesis: Electrically gated for our protection. *Endocrinology.* 2012;153:3579-86.
8. González Maldonado R. El extraño caso del Dr. Parkinson. 8th ed. Granada: Grupo Editorial Universitario; 2013.
9. Smith L, Jadavji N, Colwel K, Perehudoff S, Metz G. Stress accelerates neural degeneration and exaggerates motor symptoms in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2008;27:2133-46.
10. Araya S, Cataldo R, Calderón C. Cortisol y amilasa salival en niñas: variación según la curva diurna, la ingesta de alimentos y la actividad física Chil. *Endocrinol. Diabetes.* 2015;8:8-13.

11. Martínez F, Fusté A, Ruiz J, Cuatrecasas JM, Reig A, et al. Niveles de α -amilasa seriada salival en mujeres con fibromialgia. *C Med Psicosom.* 2013;110:18–23.
12. Rohleder N, Wolf J, Maldonado E, Kirschbaum C. The psychosocial stress-induced increase in salivary alpha-amylase is independent of saliva flow rate. *Psychophysiology.* 2006;43:645–52.
13. Hemmerle A, Herman J, Seroogy K. Stress, depression and Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2012;233:79–86.
14. Becerril L, Hernández M, Granados I, Álvarez I, Pérez S, Pavón N. Los efectos conductuales modulados por las citosinas. *Salud Mental.* 2012;35:411–8.
15. De pablos R, Herrera A, Espinosa-Oliva A, Sarmiento M, Muñoz M, Machado A, et al. Chronic stress enhances microglia activation and exacerbates death of nigral dopaminergic neurons under conditions of inflammation. *J Neuroinflammation.* 2014;11:34–40.
16. Herrera A, Espinosa-Oliva A, Carrillo-Jiménez A, Oliva-Martín M, García-Revilla J, García-Quintanilla A, et al. Relevance of chronic stress and the 2 faces of microglia in Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci.* 2015.
17. Smith L, Jadavji N, Colwell K. Stress accelerates neural degeneration and exaggerates motor symptoms in rat model of Parkinson's disease. *Eur K Neurosci.* 2008;27:2133–46.
18. Petrakova L, Doering BK, Vits S, Engler H, Rief W, Schedlowski M, et al. Psychosocial stress increases salivary alpha-amylase activity independently from plasma noradrenaline levels. *PLoS One.* 2015;6:1–9.
19. Tanaka Y, Maruyama Y, Ishitobi Y, Kawano A, Ando T, Ikeda R, et al. Salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following electrically stimulated physical stress in bipolar disorder patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1899–905.
20. Sugama S, Sekiyama K, Kodama T, Takamatsu Y, Takenouchi T, Hashimoto M, et al. Chronic restraint stress triggers the dopaminergic and noradrenergic neurodegeneration: Possible role of chronic stress for the onset of Parkinson's disease. *Brain Behav Immun.* 2016;51:39–46.
21. Skogar OB, Tornhage CJ, Løkk J, et al. Diurnal salivary cortisol concentrations in Parkinson's disease: Increased total secretion and morning cortisol concentrations. *Int J Gen Med.* 2011;4:561–9.
22. Rohleder N, Worf JM, Maldonado EF, Kirschbaum C, et al. The psychosocial stress-induced increase in salivary alpha-amylase is independent of saliva flow rate. *Psychophysiology.* 2006;43: 645–52.
23. Haglin L, Bäckman L. Covariation between plasma phosphate and daytime cortisol in early Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2016;6.
24. Ibrahimagic OC, Cickusic A, Smajilovic D, Dostovic Z, Kunic S, Iljazovic A, et al. Psychological stress and changes of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with de novo Parkinson's disease. *Med Arch.* 2016;70:445–8.
25. Valentin B, Grottko O, Skorning M, Bergrath S, Fischermann H, Rörtge D, et al. Cortisol and alpha-amylase as stress response indicators during pre-hospital emergency medicine training with repetitive high-fidelity simulation and scenarios with standardized patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015;23.
26. Maruyama Y, Kawano A, Okamoto S, Ando T, Ishitobi Y, Tanaka Y, et al. Differences in salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following exposure to electrical stimulation versus Trier Social Stress Tests. *PLoS One.* 2012;7.
27. Tanaka Y, Ishitobi Y, Inoue A, Oshita H, Okamoto K, Kawashima C, et al. Sex determines cortisol and alpha-amylase responses to acute physical and psychosocial stress in patients with avoidant personality disorder. *Brain Behav.* 2016;6:1–9.
28. Jenner P, Morris HR, Robbins T, Goedert M, Hardy J, Ben S, et al. Parkinson's disease. The debate on the clinical phenomenology, aetiology pathology and pathogenesis. *J Parkinson's Dis.* 2014;3:1–11.
29. Törnåge CJ, Skogar Ö, Borg A, Larsson B, Robertsson L, Andersson L, et al. Short- and long-term effects of tactile massage on salivary cortisol concentrations in Parkinson's disease: A randomised controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:357–67.
30. Jung JY, Nam JY, Kim HA, Suh CH, et al. Elevated salivary alpha-amylase level, association between depression and disease activity, and stress as a predictor of disease flare in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:1–6.