



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA-GRADO EN PSICOLOGÍA
TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**APORTACIONES DE LAS TÉCNICAS
DE NEUROIMAGEN EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

**ALUMNA: LAURA BLAS SOTO
TUTOR: PABLO RUISOTO PALOMERA**

SALAMANCA, SEPTIEMBRE- 2016

ÍNDICE

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

RESUMEN

1.- INTRODUCCIÓN	Pág.1
2.- OBJETIVOS	Pág.6
3.- MÉTODOS	Pág.6
4.- RESULTADOS	Pág.9
4.1.- APORTACIONES AL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA EA	Pág.9
4.2.- APORTACIONES AL ESTUDIO DE MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS	Pág.16
5.- CONCLUSIONES	Pág.19
5.1.- CONCLUSIÓN RESPECTO A LAS TÉCNICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES EN EL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA EA.	Pág.19
5.2.-CONCLUSIÓN RESPECTO A LAS TÉCNICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES EN EL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS EN EA	Pág.20
6.- LIMITACIONES	Pág.24
7.-FUTUROS ESTUDIOS	Pág.24
REFERENCIAS	Pág.26
Figura 1. APORTACIONES DE LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN AL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PSICOFÑARMACOS UTILIZADOS EN EA	Pág.18

DECLARACIÓN DE AUTORÍA.

Declaro que he redactado el trabajo **APORTACIONES DE LAS TÉCNICAS NEUROLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER** para la asignatura de Trabajo Fin de Grado en **PSICOLOGÍA** en el curso académico 2016 de forma autónoma, con la ayuda de las fuentes bibliográficas citadas en la bibliografía, y que he identificado como tales todas las partes tomadas de las fuentes indicadas, textualmente o conforme a su sentido.

Laura Blas Soto. 71125610L

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más prevalente, en el 2050, habrá más de cien millones de personas afectadas y a día de hoy es incurable. El objetivo de este trabajo es analizar las aportaciones de las técnicas de neuroimagen al estudio de los mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer y los mecanismos de acción de los psicofármacos afines. Se realizó una revisión bibliográfica de artículos publicados a texto completo en castellano e inglés en las siguientes bases de datos: CSIC, PSYCINFO, SCIELO, PSYBOOKS, desde el año 2000 hasta el año 2016 y utilizando las palabras clave: *Neuroimagen y Alzheimer, RM y Alzheimer, PET y Alzheimer, SPECT*. En general, la técnica estructural más empleada es la RM y se ha utilizado principalmente para el estudio del grado de neurodegeneración en EA. Se observa una atrofia o pérdida de volumen neural progresiva desde zonas temporales hacia regiones parietales y frontales. Las técnicas funcionales más empleadas han sido la RMf y el PET. Estas técnicas permiten detectar cambios en la actividad cerebral en personas con EA antes de que la atrofia cortical sea visible en técnicas estructurales como RM. La RMf elabora imágenes del funcionamiento cerebral a partir del consumo de glucosa en el cerebro, considerado un indicador general de actividad neuronal. El PET permite la visualización in vivo de cambios asociados con moléculas concretas, de forma que podemos realizar un seguimiento de depósitos de beta amiloide asociados con EA. Sin embargo, recientes estudios plantean ciertas inconsistencias. Por ejemplo, mientras que la mayoría de los estudios proponen la teoría beta amiloide como base etiopatológica del EA, el mecanismo de acción de los fármacos utilizados con más éxito actualmente se basan en la actuación sobre el sistema colinérgico, en concreto inhibiendo la enzima encargada de su degradación.

Palabras Clave: Neuroimagen, Alzheimer, mecanismo de acción, bases neurobiológicas

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most prevalent form of dementia, in 2050, there will be over one hundred million people affected and still today is incurable. The objective of this work is analyze the contributions of neuroimaging techniques to study the neurobiological mechanisms Alzheimer's disease and mechanisms of action of psychoactive drugs allied. A literature review of articles published in full text in Castilian and English in the following databases were conducted: CSIC, PSYCINFO, SCIELO, PSYBOOKS, from 2000 to 2016 and using the keywords: *Neuroimaging and Alzheimer, RM and Alzheimer, Alzheimer PET and SPECT* In general, the structural technique more used is MRI and has been used mainly for the study of the degree of neurodegeneration in AD. An atrophy or progressive neuronal loss of volume from temporary areas to parietal and frontal regions observed. Functional techniques have been more

APORTACIONES DE LAS TCAS. DE NEUROIMAGEN EN EA

used are fMRI and PET. These technologies can detect changes in brain activity in people with AD of cortical atrophy before the sea visible structural and MRI techniques. Prepares fMRI images of brain function from the consumption of glucose in the brain, considered neuronal activity indicator in general. PET allows in vivo visualization of changes associated with specific molecules, so we can monitoring beta amyloid deposits associated with AD. However, recent studies raise some inconsistencies. For example, while most of the studies propose the theory of beta amyloid base as etiopathological EA, the mechanism of action of drugs used more successfully currently of based on the action on the cholinergic system, particularly commissioned by inhibiting the enzyme of degradation.

Keys: Neuroimaging, Alzheimer, mechanism of action, neurobiological basis.

1.- INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia progresiva más común y afecta aproximadamente al 5% de la población adulta mayor de 65 años (Bullock 2004, citado en Klafki, Staufenbiel, Kornhuber, & Wiltfang, 2006).

Actualmente hay afectados 46,8 millones y se espera que el número de enfermos aumente considerablemente ya que en el 2050, habrá más de 131,5 millones de personas afectadas en el mundo (Rojas et al., 2016). Si irremediamente vamos en esa dirección, es de gran importancia conocer qué se sabe sobre las bases neurológicas, qué mecanismos de acción de los psicofármacos intervienen, qué técnicas de neuroimagen respaldan los estudios.

Al ser una enfermedad con una prevalencia tan elevada y sin cura, el diagnóstico temprano se hace vital, prueba de ello, es que se ha convertido en el objetivo principal, de las investigaciones sobre la enfermedad de Alzheimer, además de la búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos, ya sean, en pacientes de inicio, como en pacientes avanzados (Velázquez-Navarrete & Cervillab, 2010). Con ese fin, las técnicas de neuroimagen, hacen su aportación en el estudio de bases neurobiológicas y mecanismos de acción de los fármacos, mostrando resultados in vivo, ya que hasta entonces, sólo se podía certificar la enfermedad en estudios post mortem (Petrella, Coleman, & Doraiswamy, 2003)

Se diferencian distintos tipos de EA en función del momento de aparición. Si la enfermedad comienza en torno a los 65 años, se considera de inicio tardío, donde intervienen factores ambientales y genéticos, o precoz, cuyo origen es principalmente genético. Las técnicas de neuroimagen se han utilizado en la detección de alteraciones de funciones cognitivas, además de diversas lesiones a nivel cerebral (Besga Basterra, Gil Gregorio, Ortiz Alonso, & Ribera Casado, 2008).

Según el Consenso español de demencias (2005), existen distintas fases como la denominada, pre demencial o saliente, en la que la enfermedad ya ha comenzado a instaurarse pero en la que no hay ninguna repercusión funcional, pudiéndose mantener

latente durante décadas, hasta la primera manifestación de síntomas que correspondería, con la fase clínica, para desembocar en la fase final o demencial. El tiempo que transcurre desde el inicio, hasta que se realiza el diagnóstico, es de 2,5 años y hasta la muerte, entre 5 y 10 años, lo que significa que las técnicas de neuroimagen, podrían ser una herramienta no sólo diagnóstica, sino también preventiva, sobre todo, en pacientes con mayor factor de riesgo y de seguimiento, en pacientes con tratamiento (Small et al., 2006)

Existen distintos tipos de criterios diagnósticos que establecen elementos comunes; los más conocidos son la Sociedad Española de Neurología (SEN) ,el grupo de trabajo NINCDS-ADRDA, La Organización Mundial de la Salud (OMS), recogidos en la Clasificación Internacional de las Enfermedades, 10ª edición (CIE-10), la Sociedad Norteamericana de Psiquiatría, recogidos en el Diagnostic Statistical Manual *DSM-V* (APA,2013). En ellos se refleja la necesidad de alteración de la memoria y otras funciones cognitivas, así como de un adecuado nivel de conciencia, presencia de deterioro respecto al nivel previo e interferencias en las actividades cotidianas.

Puesto que el diagnóstico se hace por exclusión de otras patologías (Fernandez, 2007), son necesarios estudios complementarios para descartar otras demencias, como análisis de sangre, de LCR, EEG, técnicas de neuroimagen, que son potenciales biomarcadores. Lo que ocurre, es que al ser un diagnóstico meramente clínico, éste se retrasa considerablemente y cuando las manifestaciones ya son evidentes, la enfermedad ya ha ocasionado numerosos daños (Besga Basterra et al., 2008)

Las técnicas de neuroimagen se utilizan para descartar comorbilidades y como principal herramienta para el diagnóstico de enfermedades psiquiátricas así como el Alzheimer (MacQueen, 2010) . Están divididas básicamente en dos grupos: Las técnicas estructurales y las técnicas funcionales, nos centraremos en estas últimas al ser las más ligadas al campo de la investigación y las que más información crítica han aportado a la hora de establecer un diagnóstico u observar cómo algunas intervenciones logran ciertas mejoras (Mark Eldaief, and Dougherty, 2008)

De un modo sencillo, podríamos simplificar la diferencia entre ambas, diciendo que las técnicas estructurales, nos ofrecen una serie de imágenes estáticas pudiendo localizar con precisión una lesión o efectos de una enfermedad y en cambio las técnicas

funcionales, proyectan un vídeo que permite observar en directo, cómo la actividad cognitiva realizada por la persona, va activando zonas específicas.

Las técnicas estructurales más empleadas son, la Resonancia Magnética (RM) y el Tac (TC), útiles para la evaluación de rutina de la EA. La RM, es la más aplicada ya que tiene muy buena resolución espacial global y permite mejores estudios de la materia gris y blanca (Súarez-Revelo, Ochoa-Gomez, Tobón-Quintero, & Duque-Grajales, 2014) El TC, tiene la ventaja de ser más rápida que la anterior y se puede utilizar en personas con implantes metálicos. (Petrella, Coleman, & Doraiswamy, 2003a)

Las técnicas funcionales parecen ser más sensibles y específicas que las técnicas de neuroimagen estructurales a la hora de detectar alteraciones tempranas en la génesis de la EA (Parra-Bolaños, 2015) Nos centraremos en la PET o tomografía por emisión de positrones, en el SPECT o tomografía de fotón único y en la RMf o resonancia magnética funcional, aunque tenemos también dentro de esa clasificación otras técnicas como MRS o espectroscopia por resonancia magnética, y tensor de difusión MRI tractografía o DT-MRI o DTI, aunque en esta ocasión, no nos adentraremos en ellas por resultar las anteriores, más importantes en nuestro trabajo (Rojas et al., 2016)

La más importante de estas técnicas, es el PET por tratarse de una prueba diagnóstica que permite evaluar el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral de la glucosa, con el fin de ver la actividad de los receptores de los neurotransmisores específicos (Rostomian, Madison, Rabinovici, & Jagust, 2011). Para ello se inyectan unas sustancias radioactivas o trazadores también denominados radioligandos que emiten positrones, que, a su vez, chocan con los electrones para producir radiación de rayos gamma. Las radiaciones son detectadas y enviadas en formato imagen a un ordenador para su posterior interpretación. Existen diferentes radioligandos para la localización de diferentes receptores como los de acetilcolina, aminas biógenas, GABA, y diferentes neuropéptidos. (Masdeu, 2004; Ávila-Rodríguez & Alva-Sánchez, 2010). Actualmente es considerada la mejor técnica de diagnóstico en medicina nuclear molecular, debido a su resolución, sensibilidad y precisión.

Por otro lado, tenemos el SPECT que es muy parecido a la PET, ya que nos muestra el flujo sanguíneo cerebral regional pero a diferencia de ésta, no mide

directamente el metabolismo cerebral de la glucosa. También utiliza la radiación de los isótopos inestables para construir imágenes aunque tiene una resolución inferior (Chawalparit & Tisavipat, 2014)

Por último mencionar la MRf o resonancia magnética funcional, es una técnica con muy buena resolución también, usa máquinas de resonancia magnética con parámetros específicos y más rápidos. Envía señales dependientes de la oxigenación del flujo y el volumen sanguíneo cerebral a través de la detección de los cambios en las propiedades paramagnéticas de hemoglobina (Mark Eldaief, and Dougherty, 2008)

Las evidencias disponibles en la bibliografía nos llevan a pensar que la EA es el resultado de una combinación de factores que impiden el funcionamiento neuronal óptimo. Los autores refieren no esperar encontrar un solo mecanismo biológico, sino un conjunto de defectos diversos, que involucran factores genéticos, ambientales, fisiológicos y patológicos (Von Bernhardt, 2005).

Según las revisiones realizadas, las técnicas de neuroimagen nos aportan hallazgos neuropatológicos que incluyen pérdidas neuronales y sinápticas selectivas en EA que conllevan a cambios estructurales y funcionales del cerebro pero también nos aportan información sobre los mecanismos de acción de los psicofármacos pudiendo observar en vivo, el resultado de los tratamientos (Alpízar-Quesada & Morales-Alpízar, 2003).

La hipótesis más extendida en la comunidad científica sobre la etiopatogenia de la EA es la hipótesis betamiloide que sugiere que la deposición de β -amiloide es el primer suceso patológico en EA, esto conduce a la formación de placas extracelulares seniles, ovillos neurofibrilares tau-inmunorreactiva, pérdida neuronal, y en última instancia, la enfermedad, propiamente dicha (Scialò et al., 2016; A. Armstrong, 2014), de estas técnicas en concreto el PET, junto con el uso de ligandos, se pueden observar dos tipos de lesiones características en la enfermedad de Alzheimer unas extracelulares como son placas seniles o de beta amiloide, y otras como los ovillos neurofibrilares o proteína Tau hiperfosforizada, que son intracelulares. Lo que nos lleva a la primera de las teorías: La hipótesis amiloide $A\beta$ aparentemente la más importante y a la que más deferencia se le está prestando actualmente, en cuanto a líneas abiertas de investigación ya sean , tanto en

el estudio de las bases neurológicas, como en la aplicación de psicofármacos y sus mecanismos de acción.

Son varios los autores que apoyan esta teoría como López Locanto (2015), donde explica que en pacientes con EA, existe una acumulación anómala de una proteína llamada beta amiloide, compuesta por 42 aminoácidos (β A42), donde la responsable de la producción es la γ -secretasa. Ésta depende de las presenilinas (PSEN) que determinan la forma en que la $A\beta$, se acumula. En esta patología hay un exceso de proteínas que forman placas neuríticas, creando una cascada amiloide que provoca la destrucción de la neurona lo ya apuntaron años antes Karran, Mercken, & Strooper (2011) Por otro lado, pueden haber degeneraciones neuríticas que se acumulan en forma de ovillos de neurofibrillas, provenientes de la proteína TAU que al descomponerse colapsan, destruyendo la comunicación entre las neuronas (Fuentes & Mena, 2009a)

Se ha demostrado que el efecto tóxico se produce fundamentalmente por la liberación de radicales libres en la unión de este amiloide con determinados receptores, lo que activa una cascada de sucesos inflamatorios y oxidativos, que acaban lesionando la neurona, alterando las sinapsis con el consiguiente déficit de neurotransmisores y conduciendo en último término a la muerte neuronal (Narváez & Rebolledo, 2004; Von Bernhardi, 2005) Apoyan esta teoría a través de sus estudios sobre la acumulación de placas betamiloideas y ovillos de proteína Tau los siguientes autores citados (Frechín, 2005; Suay Llopis & Ballester Díez, 2002; Gra Menéndez, Padrón Pérez, & Llibre Rodríguez, 2002)

Sin embargo, la hipótesis de la cascada amiloide no es la única actualmente, la hipótesis colinérgica, propone que debido a la reducción de la síntesis del neurotransmisor acetilcolina, se presentan síntomas precoces cognitivos y no cognitivos de la enfermedad de Alzheimer (Klafki, Staufenbiel, Kornhuber, & Wiltfang, 2006a) Específicamente de las enzimas colinoacetiltransferasa (ChAT) y acetilcolinesterasa (AChE) .Siendo la enzima ChAT, esencial para la síntesis de acetilcolina (ACh) (Reynaldo Fernández, Pardo Andréu, Guevara García, Cascudo Barral, & Carrasco García, 2008)

Por último mencionar la hipótesis Glutamatérgica donde la hiper excitación por exceso de glutamato o la excesiva hiper activación de los receptores NMDA (N-methyl-

D-asaortato) del glutamato, produce un incremento de calcio intracelular resulta con la activación de la Óxido Nítrico Sintasa neuronal (nNOS), favoreciendo el daño oxidativo, lo que produce muerte neuronal (Von Bernhardt, 2005; Gazullaa & Cavero-Nagoreb, 2006).

Después de describir la importancia de la EA, su impacto social debido a la ausencia de tratamientos que curen la enfermedad, y el interés actual que han despertado las técnicas de neuroimagen, pasará a describir los objetivos de este trabajo.

2.- OBJETIVOS

El primer objetivo es, analizar las aportaciones de las técnicas de neuroimagen al estudio de las bases neurológicas de la enfermedad de Alzheimer.

El segundo objetivo es, analizar las aportaciones de las técnicas de neuroimagen al estudio de los mecanismos de acción de los psicofármacos utilizados en EA.

3.- MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática de la bibliografía a partir de un total de 73 artículos, publicados en bases de datos como CSIC, PSYCINFO, SCIELO para artículos de revisión. PSYBOOKS para consulta de Libros y capítulos de libros.

Los criterios de búsqueda se limitaban a artículos publicados en los últimos 5 años, (2011 al 2016) en español e inglés. Se incluyeron referencias anteriores por su relevancia en el tema. Las palabras claves utilizadas fueron: *Neuroimagen y Alzheimer*, *RM y Alzheimer*, *PET y Alzheimer*, *SPECT y Alzheimer*. Se excluyeron 14 artículos que no contenían las palabras Alzheimer y referencia explícita a técnicas de neuroimagen en el título, generalmente centradas en otros tipos de enfermedades cerebrales como son por ejemplo, las tumorales y psiquiátricas como esquizofrenias y demás.

Al final se han escogido los siguientes documentos: Artículos de revistas científicas: 54, Libros: 5

Tras la selección de artículos se ha hecho un análisis y síntesis de los resultados relevantes conforme a los objetivos de este trabajo.

Se han encontrado las aportaciones de las técnicas de neuroimagen al estudio de las bases neurobiológicas y las aportaciones al estudio de los mecanismos de acción de

los psicofármacos. Se ha podido hacer un análisis de la situación actual sobre enfermedad de Alzheimer y concluir de acuerdo a los resultados obtenidos.

Tabla 1. Cronología de artículos revisados

AÑO	AUTORES	REVISTA	TÍTULO	APORTACIÓN
1999	<i>Olasagasti</i>	<i>MSC</i>	<i>Tomografía por emisión de...</i>	<i>PET</i>
2000	<i>Maldonado</i>	<i>Ed. Grupo universitarios</i>	<i>El extraño caso del DR...</i>	<i>Patogenia, síntomas , técnicas y tratamientos</i>
2001	<i>Del Río y Vélez</i>	<i>Revista de Neurología,</i>	<i>La apoptosis en las...</i>	<i>Evidencias y controversias EA</i>
2002	<i>Llopis Y Ballester</i>	<i>Revista española de salud pública</i>	<i>Revision sobre los estudios</i>	<i>Relación EA exposición a ALuminio</i>
2002	<i>Becker y Overman</i>	<i>Revista de Neurología,</i>	<i>El déficit de la memoria...</i>	
2002	<i>Nenéndez, Padrón Y Libre</i>	<i>Rev Cubana investigaciones médicas</i>	<i>Péptido Betamiloide y Tau</i>	<i>Placas y ovillos NF</i>
2002	<i>Alberca, R</i>	<i>Ed. Panamericana</i>	<i>Tratamiento de las alteraciones conductuales</i>	<i>Relaciona mecanismo de acción y cognición</i>
2003	<i>Pugorós y Rovira</i>	<i>Medicina Clínica</i>	<i>Genética y enfermedad de...</i>	<i>Factres predisposición EA</i>
2003	<i>Quesada y Morales</i>	<i>Acta Médica Costarricense</i>	<i>La enfermedad de Alzheimer y</i>	<i>Hipótesis Colinérgica</i>
2004	<i>Narváez, J.P.</i>	<i>Revi salud mental</i>	<i>Enfermedad de Alzheimer...</i>	<i>Diagnóstico EA</i>
2004	<i>Gonzalez, Álvarez y Zaldivar</i>	<i>Cenic</i>	<i>La tomografía por emisión de...</i>	<i>Aportaciones PET</i>
2004	<i>Masdeu</i>	<i>Rev neurolog</i>	<i>La neuroimagen en la...</i>	<i>Técnicas funcionales</i>
2005	<i>Von Benahardi</i>	<i>Revista chilena de neuro-psiquiatría,</i>	<i>Mecanismos Neurobiológicos...</i>	<i>Bases neurobiológicas</i>
2005	<i>Fuentes y Slachevsky</i>	<i>Revista médica de Chile,</i>	<i>Enfermedad de Alzheimer (EA)...</i>	<i>Farmacología EA</i>
2005	<i>Frechín</i>	<i>Revista informativa de la Asociación Profesional Española de Terapeutas Ocupacionales</i>	<i>Enfermedad de Alzheimer:...</i>	<i>Perdidas de funciones en EA</i>
2005	<i>Martinez P</i>	<i>Revista Cubana de Medicina General Integral</i>	<i>Demencia en la enfermedad</i>	<i>Síntomas cognitivos en EA</i>
2006	<i>Gazullaa y Cavero</i>	<i>Rev Neurolog.</i>	<i>Glutamato y enfermedad de...</i>	<i>NMDA</i>
2006	<i>Gandía et al.</i>	<i>Rev Neurolog.</i>	<i>Anticolinesterásicos en el...</i>	<i>Mecanismos de acción en EA</i>
2006	<i>Rivera y Gonzáles</i>	<i>Archivos de medicina</i>	<i>Estudio comparativo de la...</i>	<i>Eficacia anticolinesterásicos</i>
2006	<i>Klafki</i>	<i>Brain</i>	<i>Therapeutic Approaches...</i>	<i>Tratamientos EA</i>
2006	<i>Small et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	<i>Pet of Brain amyloid Tau...</i>	<i>Depósitos tau y betamiloide</i>
2007	<i>Fernández.M</i>	<i>Umme</i>	<i>Bases fisiopatológicas</i>	<i>Tratamientos EA</i>
2007	<i>Arruda.L</i>	<i>Revista médica de Chile,</i>	<i>La enfermedad de ALzheimer</i>	<i>Diagnóstico</i>

APORTACIONES DE LAS TCAS. DE NEUROIMAGEN EN EA

2008	Eldaief.M	Psychiatric Times	Advances in neuroimaging	PET/PIB
2008	Reynaldo y Pardo	Revista Cubana de Medicina	Teorías acerca de los	Mecanismos de acción EA
2008	Ikonovic,	Brain	Post mortem correlates of in...	Autopsia EA vs PET/PIB
2009	Fuentes y Mena	Revista chilena de neuro-psiquiatría,	Tratamiento de la enfermedad	Rol neurotróficos
2009	Carrasco	Psicogeriatría	Biomarcadores en la...	Qué biomarcadores hay en EA
2009	Donoso y Delgado	Revista médica de Chile,	Perspectivas en la prevención...	Psicofármacos EA
2009			Serial PIB and MRI in...	
2010	Berthier y Dávila	Revista de Neurología,	Anticipando el futuro...	Fases predemencia EA
2010	Becquer y James	Rev de neurolog	Neuroimagen en la...	Cambios estructurales
2010	Velázquez-Nava- rrete	Psicogeriatría	Evidencias biológicas de la...	Estructura y depresión
2010	Alva y Rodríguez	El Residente	Radiofármacos PET	Radiotrazadores EA
2010	Karran	Nature Reviews Drug Discovery,	The amyloid cascade...	Terapias EA contra depósitos betamiloidesBrain
2010	Flórez,J.	Rev española de investigación e inf sobre el Síndrome de Down	Enfermedad alzheimer	Comparación placas down y EA
2011	Mac Queen	Journal of Psychiatry and Neuroscience	Will there be a role for...	Pet como instrument de diagnóstico
2012	Pérez-Tur	Clínica Mayo	La genética de la Enfermedad...	Factor de predisposición EA
2012	Mc Ginnis, S.	Doctor News	La placa cerebral no causa...	Placas consecuencias no patogenia
2013	Giralt Albert	Foro	Principales avances, logros y...	Tratamientos y técnicas EA
2013	Caballero .L	Tesis UVA	Entrada de Calcio...	Oligómeros del betamiloide
2014	Suárez el al.	Acta Neurológica Colombiana,	Funcional connectivity	Redes neuronales en EA
2014	Armstrong, R	Folia Neuropathologica	A critical analysis of the...	Hipótesis amiloide análisis
2014	Morris, Clark	Acta Neuropathologica Communications	Inconsistencies and...	Críticas a teoría betamiloide
2014	Xia y Wong	Journal of Alzheimer's Disease	. γ -Secretase modulator in Alzheimer's disease	Psicofármacos hipótesis betamiloide
2015	Parra-Bolaños	Rev Chil neurología	Impacto de las técnicas de ...	Mecanismos de acción en EA.
2015	López Locanto	Archivos de Medicina interna	Tratamiento farmacológico...	Inhibidores Colinesteráicos
2016	Scialó et al.	Alzheimer Disease & Associated Disorder	Frontal variant Alzheimer	Cambios estructurales en EA
2016	Rojas et al.	Revista Médica Clínica Las Condes,	Neuroimágenes en	PET, SPECT, RMf en EA
2016	Jordana.C	Investigación y ciencia	Nuevas pistas que muestran que	Neurogénesis EA
2016	Moon	Magnetic Resonance Imaging	Efectos of donepezil...	Resultados de aplicación Donepezilo

4.-RESULTADOS

Las técnicas de neuroimagen han contribuido especialmente al estudio de dos grandes bloques, uno de ellos sería el estudio neurobiológico en esta patología, en el que se determina la relación entre cambios estructurales y la alteración en la capacidad cognitiva y otro, estaría orientado determinar cuáles son los mecanismos de acción de los psicofármacos utilizados en EA, para qué se utilizan y dónde actúan.

4.1.-APORTACIONES DE LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN AL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS.

Las contribuciones difieren según el tipo de técnicas utilizadas, mientras que las técnicas estructurales nos aportan una imagen estática de las diferentes zonas cerebrales, las técnicas funcionales nos muestran una serie de imágenes en movimiento. En definitiva, podríamos decir que las estructurales nos muestran cómo son y las funcionales, cómo trabajan diferentes áreas ante una demanda. En los siguientes párrafos veremos qué es lo que aportan cada una de ellas.

Técnicas estructurales

La principal aportación de las técnicas de neuroimagen estructurales, es que permiten analizar alteraciones estructurales o cambios volumétricos relativos a áreas cerebrales específicas, que en el caso de la demencia tipo EA, suponen atrofia progresiva que comienza en regiones temporales (J. T. Becker, 2010) Por ejemplo, la RM, nos da valores correlacionales entre la pérdida de memoria, pérdida neuronal y atrofia hipocampal con la enfermedad de Alzheimer; es más, nos permite decir que la atrofia del hipocampo predecirá qué pacientes con DCL presentarán EA, (Chawalparit & Tisavipat, 2014) asimismo, precisan modelos de atrofia dependiendo la patología como son: EA, demencia frontotemporal o demencia con cuerpos de Lewy (Berthier & Dávila, 2010). La atrofia de otras zonas, como la corteza lateral de lóbulo lateral y el cíngulo posterior han demostrado tener valor predictivo en este sentido. La detección de atrofia suele aparecer en fases más avanzadas, sin embargo, los déficits neuropsicológicos son detectables antes, especialmente los relativos a la memoria (Martín-Carrasco, 2009).

La atrofia detectada en regiones prefrontales a través de la RM, ha correlacionado con la depresión menor y para la depresión mayor, un menor tamaño en áreas frontales y subcorticales, manifestaciones también presentes en pacientes con EA, como ha señalado (Alberca 2002, p.48). Estos estudios radiológicos sugieren que la interrupción de los circuitos frontales y subcorticales son causa de alteraciones en funciones ejecutivas, síntomas, depresivos, impulsividad y desinhibición.

Hay estudios que relacionan la función cognitiva con la estructura, como son estudios de las bases neuro-anatómicas de la pérdida de la memoria semántica. En las imágenes estructurales de RM de alta resolución, se muestran fotografías tanto de materia gris como de materia blanca, a través de este método se observó una diferencia significativa en el volumen de materia gris de varias estructuras del lóbulo temporal en función de la afectación de la memoria semántica (J. Becker & Overman, 2002). En el Alzheimer la sustancia blanca se ve más intensa (leucoaraiosis) alrededor de los ventrículos, pero no es exclusivo: algunos ancianos sanos, tienen imágenes parecidas. Los pacientes de Alzheimer muestran una atrofia anual de 2.5 %, mientras que los sanos de esa edad un 0.3 %. Cada año, una persona normal mayor, pierde 4 gramos y un enfermo de Alzheimer entre 35 y 40 gramos. En el Alzheimer hay poca relación entre pérdida de memoria y atrofia global, pero hay mucha relación con la atrofia del hipocampo (volumen medido por RM). Aún es más eficaz la relación entre la atrofia del hipocampo y la global del cerebro. Con resonancia, *“el volumen perdido por la amígdala y el hipocampo y el aumento correspondiente del asta temporal del ventrículo lateral, se correlacionan con el deterioro cognitivo”*; y lo mismo se dice de la atrofia del cuerpo calloso (Maldonado, Redondo, Acosta, & Pérez, 2000, 108)

Técnicas funcionales

La neuroimagen funcional es el campo de investigación que más atención ha recibido especialmente los estudios que utilizan, Resonancia Magnética funcional (RMf), que mide la respuesta hemodinámica relacionado con la energía que desprenden las neuronas mientras se realiza alguna tarea (J. Becker & Overman, 2002; Parra & Bolaños, 2015). En general, pacientes con enfermedad de Alzheimer, presentan anomalías en la activación cerebral, en concreto una disminución de la activación en la corteza entorrina, giro supramarginal, regiones prefrontales, lóbulo temporal anteroinferior y medial, y

áreas hipocámpicas, y un aumento de la activación en la corteza parietal medial y cingulada posterior (Martín-Carrasco, 2009; Frechín, 2005)

Existen estudios que han utilizado las técnicas de neuroimagen funcionales, en concreto, la RMf, para estudiar la pérdida de memoria semántica, ya que sugieren la existencia de anomalías en las redes o conexiones funcionales involucradas en este proceso, mediante la diferenciación de dos palabras diferentes pero que sonaban parecidas, hallaron que la activación cerebral en pacientes sanos versus enfermos, era diferente, en pacientes con EA existía una activación prefrontal medial derecha lo cual se correlacionó con la puntuación obtenida en los tests cognitivos, a diferencia de los pacientes sanos en los que no se activaba y se concluyó que existía un cierto grado de reubicación compensatoria de los recursos cognitivos de la memoria en la corteza cerebral (J. Becker & Overman, 2002); Parra & Bolaños, 2015)

Lo que aporta la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) es la capacidad de predecir qué enfermos con deterioro cognitivo leve evolucionarán a demencia y cuáles no. Con esta técnica se ven incrementos en la perfusión en cerebelo y lóbulo frontal, y disminución en lóbulo parietal, cingulado posterior y precuneus. A través de esta técnica se ha demostrado también que pacientes con EA y depresión, tiene flujo cerebral más bajo en la región temporal parietal izquierdo (Alberca, 2002)

Los estudios con PET, miden el metabolismo usando diferentes radiotrazadores que pueden ser, marcadores de metabolismo (glucosa, oxígeno), de perfusión, de neuroreceptores (benzodiazepinas, dopamina, GABA), o de otras moléculas (amiloide, proteína tau). Cada uno de estos trazadores son ligados a un isótopo emisor de positrones, lo que hace posible fotografiar, cómo se distribuye en el cerebro.

El más utilizado en el estudio de EA ha sido hasta hace poco F18- FDG (F-fluorodesoxiglucosa) donde en los resultados se apreciaba un hipometabolismo de la glucosa, en las áreas de asociación parietotemporal y en fases muy avanzadas, se encontraban afectadas estructuras como los ganglios basales, el tálamo, el cerebelo y el córtex primario sensorial y motor manteniéndose conservadas en fases iniciales. La presencia de hipometabolismo frontal, se asoció a la presencia de ideas delirantes y alucinaciones (Velázquez-Navarrete & Cervillab, 2010) pero además, tiene la capacidad

de distinguir precozmente estadios muy iniciales de la enfermedad, a través de la localización de reducción del metabolismo de la FDG en la corteza posterior del cíngulo y el área transicional cíngulo parietal. Hecho de gran importancia a la hora de identificar precozmente esta enfermedad y discriminar pacientes con riesgo de desarrollar demencia (Conde Olasagasti, Instituto de Salud Carlos III, Espanya, & Ministerio de Sanidad y Consumo, 1999) pág 28.

Como comentábamos anteriormente hay un sinfín de radiotrazadores más específicos, como el derivado de la tioflavina denominada Pittsburgh Compound-B (PIB) que tiene la propiedad de acoplarse directamente a las placas de β amiloides, a los ovillos o a ambos, permitiendo su visualización y detectando a su vez, una activación de la microglía. Parece ser que los pacientes con EA retienen valores entre el 60 y el 90%, que es un valor muy superior en comparación con el hallado en personas que no están afectadas. Lo que hace de esta sustancia, un excelente biomarcador. Pero no sólo es útil en el diagnóstico, sino también en la estimación de pronóstico y en el control de respuesta a tratamiento (Ikonovic et al., 2008; Small et al., 2006)

Otra sustancia parecida en resultados a la anterior, es en el escaneo FDDNP fluoroetilmetilamino-2-aftiletilidenomalononi-trilo ya que también discrimina enfermos de EA de pacientes sanos y de pacientes con deterioro cognitivo leve, determinando los patrones cerebrales regionales de las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares tau. En pacientes con deterioro cognitivo leve se acumulan en el hipocampo y neocórtex estando normalmente ausentes en pacientes sanos (M. Martínez Rivera, González, Catalayud, & Piñeira, 2008)

También existen otros ligandos o radiofármacos con aplicaciones neurológicas como: [18F] Fallypride para Receptores dopaminérgicos D2 y D3; [18F] Fluorodopamina para el Sistema dopaminérgico (Parkinson); [18F] Fluorometatirosina para el Sistema dopaminérgico, receptores tipo D2; [11C] Raclopride para Receptores dopaminérgicos post-sinápticos(D2); [11C] DTBZ Expresión del transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (Martín-Carrasco, 2009; Ávila-Rodríguez & Alva-Sánchez, 2010).

Como hemos advertido, las técnicas de neuroimagen funcionales permiten visualizar los neurotransmisores implicados simplemente, con la administración de radiotrazadores específicos y por tanto, hacer una correspondencia entre síntomas cognitivos y los desequilibrios de las vías neuroquímicas. Así, a través de la PET

principalmente, se ha encontrado que las alteraciones de Acetilcolina en pacientes con EA, tienen relación con manifestaciones agresivas, debido a la disminución de la actividad colinérgica presináptica en regiones frontales y temporales. Por lo tanto, podríamos decir que la disminución de esta amina biógena, podría ser la razón de la agresividad en pacientes con EA (Minger y cols, citado en Alberca, 2002, p 54) esta pérdida de inervación colinérgica, tiene lugar en algunas áreas corticales, principalmente alrededor del sistema límbico. Con SPECT se ha demostrado que *“la pérdida de los receptores muscarínicos en esas zonas gyrus cingulado, unión parieto-temporal y lóbulo medial temporal; empezando por el lado izquierdo en los pacientes leves, y bilateral en los moderados”* (Maldonado et al., 2000, 109) y con la PET se han utilizado varios radiotrazadores, en concreto para el sistema para receptores Nicotínicos ¹¹C-nicotina y para receptores muscarínicos ¹¹C_NMPB y actividad AChE ¹¹C-PMP (Gonzalez, Alvarez, & Zaldivar, 2004; Álvarez M, 2008).

Por otro lado si la alteración está en el sistema serotoninérgico la disminución de neuronas, está relacionada en la etiología de procesos depresivos, ansiedad y agresión, comportamiento sexual y alteraciones del apetito. Como se sabe, las principales fuentes de 5HT son los núcleos de Rafe, en la región presináptica y también los encontramos en la región postsináptica del sistema límbico, hipotálamo, hipocampo y corteza prefrontal. (Alberca, 2002; (Fernandez, 2007, p. 102). Los radiotrazadores usados junto con la PET para este sistema es ¹⁸F-Sertoperona (Gonzalez et al., 2004).

Una alteración en la fuente de noradrenalina en el locus ceruleus, nos lleva a la sintomatología asociada con la depresión, manifestación clínica muy frecuente en pacientes con EA y agitación psicomotora (Alberca, 2002; Álvarez M, 2008).

Existen estudios que indican que la pérdida de neuronas noradrenérgicas, puede ocurrir en estadios muy tempranos de EA, en los que aún no han tenido manifestaciones cognitivas. (H. Braak et al. 2011a, 2011b).

En pacientes con EA se ha observado una menor reducción de los receptores D2 que corresponden al sistema dopaminérgico, lo que se asocia a trastornos del sueño, alucinaciones y psicosis; en La PET el radiotrazador utilizado para este sistema es ¹⁸F-6-L-Dopa (Gonzalez et al., 2004)

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio de SNC y tiene una estrecha relación con la actividad de la 5HT y la DA, por lo tanto tiene un papel muy importante

en la regulación de procesos psicobiológicos en individuos normales. *“Niveles aumentados de GABA significan menos agitación y agresión en pacientes psiquiátricos”* (Alberca, 2002, p. 57) así como la alteración de los receptores GABA A en la corteza temporal, podría estar involucrada en la aparición de depresión en la EA. El ligando más utilizado en este sistema con la PET es flumazenil, 2 '- [(18) F] fluoroflumazenil (FFMZ) (Mitterhauser et al., 2003)

El Glutamato es un aminoácido relacionado con distintas funciones fisiológicas: la memoria, el aprendizaje y mecanismos fisiopatológicos como la epilepsia. El glutamato puede actuar sobre diversos receptores, como los receptores AMPA, NMDA, kainato y AP4 (Wei F et al, 1999).

Por último mencionar los Neuropeptidos que parece ser que al estar relacionados con neuronas serotoninérgicas, una alteración en ellas, también la ocasionan en los neuropeptidos además se ha encontrado una relación negativa entre neuropeptido Y, y ansiedad, agitación e irritabilidad. (Alberca, 2002)

En resumen, podríamos decir que a través de las técnicas de neuroimagen estructurales en la enfermedad de EA se aprecian cambios o alteraciones volumétricas progresivas, que empiezan en regiones temporales y continúan hacia regiones parietales y frontales. Sabemos que la pérdida de volumen hipocampal y pérdida neuronal están relacionadas con la pérdida de memoria, sintomatología principal de la EA. Conocemos a través de estas técnicas que dependiendo el tipo de atrofia podemos clasificar el tipo de demencia. Así mismo podemos correlacionar la atrofia prefrontal y subcortical con la depresión menor y mayor respectivamente y que la interrupción de esos circuitos lleva a alteraciones en funciones ejecutivas, impulsividad y desinhibición. Con esta técnica se ve la clara relación entre cognición y estructura. Por otro lado, las técnicas funcionales, nos describen cómo las regiones cerebrales se coordinan para la realización de una tarea, cómo dependen de una sincronía y como forman una red funcional que está relacionada también con la cognición, permitiendo detectar cambios en la actividad cerebral en personas con EA, antes de que la atrofia pueda ser visible en las técnicas estructurales. En la EA, existe un deterioro cognitivo asociado a la muerte de neuronas en diferentes regiones del SNC, provocado por acumulaciones proteicas en forma de placas u ovillos neurofibrilares y es a través de estas técnicas y de administración de ligandos específicos

que se han podido medir las concentraciones de estas proteínas beta amiloideas que parecen ser, según la mayor parte de los investigadores, las causantes de la enfermedad.

Tabla 2. Aportaciones de las técnicas de neuroimagen al estudio de las bases neurobiológicas de EA

Técnicas Estructurales	Técnicas Funcionales
<p>Analizan alteraciones estructurales o cambios volumétricos de áreas cerebrales del cerebro, sirviendo como marcador de empeoramiento.</p>	<p>Detecta cambios en la actividad cerebral a partir de la respuesta hemodinámica o de otros radiotrazadores.</p> <p>Sirve como marcador de seguimiento tanto de evolución de la enfermedad como mejoramiento tras tratamiento farmacológico.</p>
<p>La pérdida de volumen en zonas cerebrales va desde zonas temporales hacia regiones parietales y frontales.</p>	<p>Estudia cambios de metabolismo asociados a EA con o sin tareas de activación. Estudia alteración de compuestos químicos en fases preclínicas de EA</p>
<p>RM</p> <p>Alteraciones sustancia blanca. Lesiones desmielinizantes o isquémicas. Correlaciona pérdida de memoria con pérdida neuronal y atrofia hipocámpal. Valor predictivo en pacientes con atrofia el lóbulo lateral y cíngulo posterior.</p> <p>Se asocia alteración estructural con síntomas cognitivos: Atrofia prefrontal= depresión. Interrupción circuitos frontales= depresión, impulsividad y desinhibición.</p>	<p>RMf</p> <p>Elabora imágenes de funcionamiento cerebral a partir del consumo de glucosa en el cerebro considerando como indicador general de actividad neuronal. Estudia a tiempo real la actividad cerebral de forma no invasiva. En EA se observan: Anomalías en la activación cerebral, disminución de la activación en la corteza entorrina, giro supramarginal, regiones prefrontales, lóbulo temporal anteroinferior y medial, y áreas hipocámpicas. Aumento de la activación en la corteza parietal medial y cingulada posterior.</p> <p>PET</p> <p>Visualiza en vivo los cambios asociados a moléculas concretas y hacer seguimiento de los depósitos betamiloides junto con radiotrazadores. Los depósitos pueden verse en fases precoces.</p> <p>Según afectación se puede sugerir un estadio: Fase inicial= hipometabolismo glucosa, en áreas de asociación parietotemporal Fase avanzada= alteraciones en ganglios basales, tálamo, el cerebelo y el córtex primario sensorial y motor. La alteración suele empezar por el córtex parietal superior, extendiéndose al resto de zonas afectadas Detecta la alteración de neurotransmisores (acetilcolina, aminas biógenas, neuropéptidos...). Implicados en la atención y memoria</p>
<p>TC</p> <p>Visualiza cambios estructurales. Menos usado, menor valor predictivo.</p>	<p>SPECT</p> <p>Predice DCL a EA. Incremento en la perfusión en cerebelo y lóbulo frontal, y disminución en lóbulo parietal, cingulado posterior y precuneus.</p>

4.2.- APORTACIONES DE LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN EN EL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS UTILIZADOS EN EA.

Encontramos en la literatura tres estrategias farmacológicas centrales en el tratamiento de la EA, estudiadas mediante técnicas de neuroimagen funcionales ya que muestran la actividad de los psicofármacos, indicando las zonas de activación. Según su mecanismo de acción existen: los inhibidores de acetilcolinesterasa, fármacos dirigidos a actuar sobre proteínas betamiloide o tau y los reguladores de la actividad Glutamatérgica.

Inhibidores de colinesterasa

El tratamiento de elección a día de hoy, está basado en los anticolinesterásicos, ya que su mecanismo de acción, es inhibir la degradación de la acetilcolina a nivel sináptico permitiendo así mayor disponibilidad. Están diseñados para controlar los síntomas de la EA, es decir, hacen que el deterioro cognitivo sea más lento (Fuentes & Mena, 2009b).

El primer psicofármaco que se utilizó en EA, fue la Tacrina pero a pesar de obtener buenos resultados dejó de utilizarse debido a su alta toxicidad, se pasaron a fármacos de segunda generación como son Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina. (Arruda, 2007; Martínez & T, 2005)

Para la prevención de la descomposición de acetilcolina, tenemos el Aricept (donepezil) que es eficaz para etapas temprana, moderada y severa EA. Se ha demostrado a través del PET que pacientes tratados con este fármaco, muestran una actividad reducida de acetilcolinesterasa endógena (Gandía et al., 2006) Además existen varios estudios, con pacientes tratados con Donepezilo con el fin de ver los cambios morfométricos en toda la estructura cerebral (Scialò et al., 2016), en un estudio, se evaluó la materia gris, la materia blanca y los cambios metabólicos celulares antes y después del tratamiento que duró de 24 semanas, la técnica utilizada fue RMf, donde antes del tratamiento, los pacientes con EA, mostraron volúmenes reducidos en el hipocampo, circunvolución del hipocampo, precuneus y la circunvolución frontal media, en comparación con los controles sanos. Se concluyó que los pacientes tratados con este anticolinesterásico, mostraban una elevación significativa en el volumen de la cadera, UCP, giro fusiforme y núcleo caudado en comparación con los pacientes no tratados (Moon, Kim, & Jeong, 2016).

Para prevenir la descomposición de la acetilcolina y butirilcolina, se administra Exelon (rivastigmina), fármaco de elección en etapas tempranas y media de EA. Se ha visto que en pacientes tratados con rivastigmina por más de 1 mes, se produce un aumento del flujo cerebral en los lóbulos frontal, temporal y parietal del cerebro (Dodel, Neff, Noerker, Pul, Du & Bacher, 2010). El estudio con tomografía de emisión de positrones, ha mostrado una mejoría en el metabolismo de la glucosa en el córtex prefrontal derecho, y en áreas involucradas en el aprendizaje y la memoria de trabajo y la atención. También se ha logrado el mismo resultado en zonas como el hipocampo, en la amígdala lo que lo hace tratamiento de elección en trastornos del comportamiento (Alpízar-Quesada & Morales-Alpízar, 2003).

Otro fármaco que previene la descomposición de la acetilcolina y estimula los receptores nicotínicos del hipocampo es la Razadyne (galantamina)(Marta Martínez Rivera & González, 2006). Eficaz para una temprana a moderada EA, aumenta el aprendizaje y lo mantiene después de un año de tratamiento continuado; (Castillo & Villagrasa Sebastián, 2014;Maldonado et al., 2000).

Fármacos dirigidos a actuar sobre proteínas betamiloide o tau

En base a la teoría betamiloide y Tau, los tratamientos que se proponen son aquellos que se centran en bloquear, como inhibidores de β -secretasa, con el fin de inhibir la BACE1, se han usado moléculas como la KMI-429, que atraviesa la barrera hematoencefálica. También los bloqueadores de γ -secretasa y algunos antiinflamatorios no esteroideos. (Gandía et al., 2006). Y los tratamientos centrados en activadores como el activador de α -secretasa, con agonistas muscarínicos (tasaclidine, bryostatina).

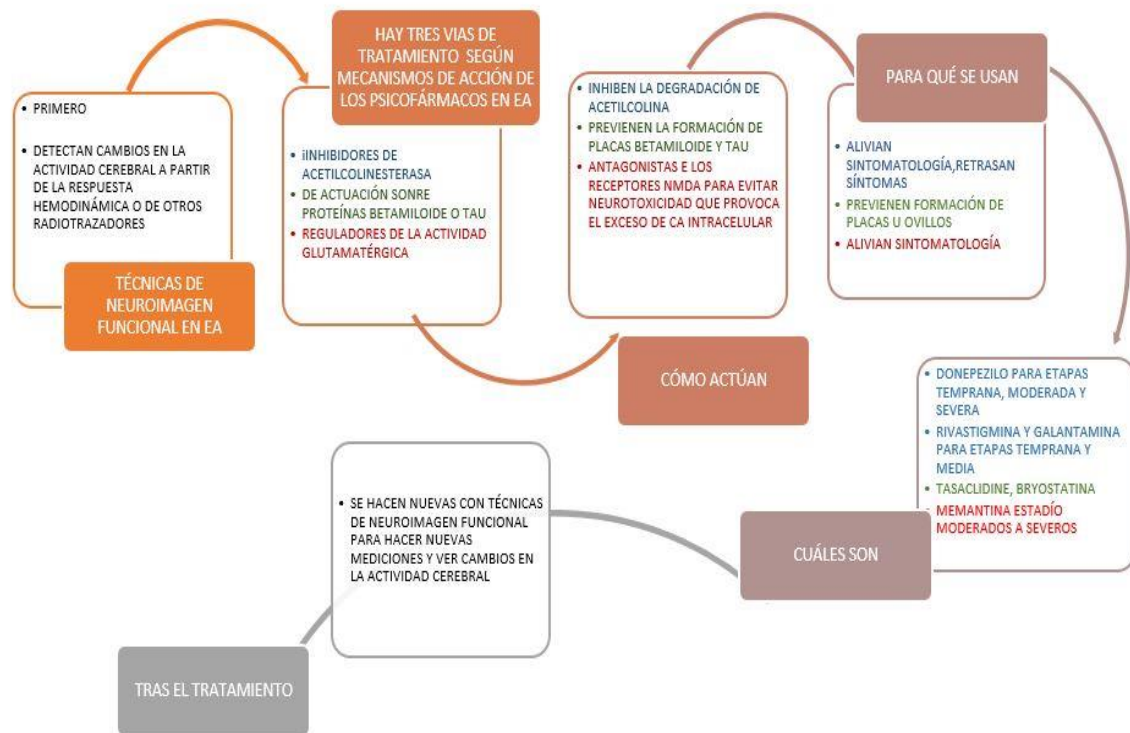
También están en uso tratamientos con: Estatinas, Quelantes de β -amiloide, vacuna frente a β -amiloide,Prevención de la formación de PPA, Incremento de la eliminación de β -amiloide por incrementode actividad proteasa. Se han usado proteasas como la degradadora de insulina, neprylsina y otras. (Archibaldo Donoso & Delgado D, 2009)

Para el tratamiento contra la fosforilación anormal de tau se ha usado un inhibidor de kinasas : el litio, que además favorece la neurogénesis en hipocampo (Klafki, Staufenbiel, Kornhuber, & Wiltfang, 2006b).

Reguladores de la actividad glutamatérgica.

El fármaco en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer en estadios moderados a severos, es la Memantina, antagonista de los receptores NMDA, se basa en la hipótesis Glutamatérgica, (Fuentes G & Slachevsky Ch, 2005). Actúa impidiendo por una parte, la excitotoxicidad neuronal que provoca el exceso de glutamato en la neurodegeneración, que se traduce en incremento del calcio intracelular y por otra, promoviendo la actividad fisiológica al modular el receptor NMDA, involucrado en mecanismos de aprendizaje y memoria. Memantina produce beneficios en la función cognitiva y declinación (Fuentes & Mena, 2009a, 2009b).

Figura 1. Aportaciones de las técnicas de neuroimagen al estudio de los mecanismos de acción de los fármacos en EA



5.-CONCLUSIONES

5.1.-CONCLUSIÓN RESPECTO A LAS TÉCNICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES EN EL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA EA.

De las técnicas de neuroimagen estructurales la RM es la más empleada y sirve para estudiar los cambios volumétricos asociados con la neurogeneración progresiva. Han permitido correlacionar esas alteraciones estructurales con alteraciones cognitivas, como que la atrofia hipocampal, una interrupción en circuitos frontales, pérdida neuronal son el origen de la pérdida de memoria y depresión.

Pero son las funcionales las que permiten estudiar qué neurotransmisores están afectados, permiten distinguir dónde se sitúan los depósitos protéicos que al parecer, si no se puede afirmar rotundamente que ocasionan la enfermedad, sí se ha demostrado que están presentes en casi la totalidad de pacientes que cursan esta patología. La RMf elabora imágenes del funcionamiento cerebral a partir del consumo de glucosa en el cerebro, considerado un indicador general de actividad neuronal. El PET permite la visualización in vivo de cambios asociados con moléculas concretas, de forma que podemos realizar un seguimiento de depósitos de beta amiloide asociados con EA y por lo tanto la técnica de más valor predictivo y de seguimiento. Existen un sinnúmero de radiotrazadores específicos de los neurotransmisores que permiten visualizar las áreas o sistemas comprometidos permitiendo relacionar estructuras afectadas con manifestaciones cognitivas, así como síntomas depresivos, psicóticos y ansiedad entre otros, también permiten hacer seguimiento de los tratamientos farmacológicos visualizando sus mecanismos de acción, además han servido para estudiar las bases neurobiológicas de la EA, gracias a ellas sabemos que existen:

Alteraciones neuroquímicas, lo que nos lleva a varias teorías de la patogénesis de la enfermedad y que por orden de importancia serían: La teoría Betamiloide, la teoría Colinérgica, y la teoría Glutamatérgica. Sabemos también que hay 3 genes implicados: 21 PPA relacionado con la formación de placas, 17 relacionado con la formación de ovillos y el 19 APOE4 aunque las técnicas de neuroimagen no aportan mucho en el estudio genético.

A pesar de que las técnicas de Neuroimagen son de gran utilidad, realmente su función principal se centra en el apoyo diagnóstico, como por ejemplo, clasificando la gravedad del deterioro estructural o funcional en distintas etapas de la enfermedad, se usan también para descartar comorbilidades y ver la efectividad de los tratamientos.

El rol fundamental y desafío de las técnicas de neuroimagen debería ser lograr detectar con alta sensibilidad y especificidad las alteraciones funcionales prodrómicas que llevan al daño estructural irreversible, no solamente en pacientes ya dañados gravemente.

5.2.-CONCLUSIÓN RESPECTO A LAS TÉCNICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES EN EL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS EN EA

En cualquier enfermedad el tratamiento se puede orientar a tres aspectos: cómo tratar el origen de la enfermedad, buscar y tratar los mecanismos por la que se produce o a tratar síntomas, pero como no se conoce el origen, los tratamientos están dirigidos principalmente a paliar síntomas y a realizar investigaciones sobre fármacos y sus mecanismos de acción, aunque en realidad no se ha avanzado mucho.

Estas técnicas por lo anteriormente citado, han permitido desarrollar psicofármacos destinados a reducir los síntomas tanto estructurales como cognitivos, de EA, de ahí que el tratamiento de elección que se base en anticolinesterásicos que han conseguido retener el avance de la enfermedad por un tiempo en algunas personas, aunque después todo sigue su curso. Es el caso también de los reguladores del Glutamato que tienen tanto que ver con tanto con los procesos de aprendizaje y memoria.

Si bien aún no existe un tratamiento definitivo de esta enfermedad, las técnicas de neuroimagen funcionales aportan resultados e información en la que orientar futuros tratamientos, en base al estudio de los mecanismos de acción de los medicamentos. Es el caso de los destinados a intentar impedir la formación de placas betamiloide y los ovillos. Esta estrategia, como comentábamos al inicio de este apartado se acerca algo más a tratar los mecanismos por las que se produce la enfermedad pero extrañamente no es el tratamiento de elección.

En la revisión hemos encontrado algunas inconsistencias respecto a la teoría beta amiloide que hoy por hoy sientan las bases de los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo la relación que se le da al número de placas betamiloide, con el estadio de la enfermedad habiendo datos de que personas con dichos depósitos proteicos no presentan deterioro cognitivo.

Realmente existen muchas lagunas en cuanto a cómo abordar la enfermedad de Alzheimer porque sin saber con certeza qué la origina, es muy difícil poner tratamientos sin dar palos de ciego. Se desprende una sensación de desinterés o conformismo con una enfermedad que va creciendo en prevalencia poco a poco ya que realmente existe un gran desacuerdo en todo lo que se refiere a esta enfermedad.

Por lo que hemos visto en la revisión de estos artículos, los fármacos no llegan a obtener resultados óptimos, los estudios se han centrado en detener la acumulación de las placas o la formación de ovillos, ya que estos parecen ser el origen de la enfermedad ocasionando la muerte neuronal. Al no obtener resultados positivos, los investigadores trataron de forma genética a ratones que podían producir oligómeros (que son pedazos libres de betamiloide) pero que no podían formar placa. En comparación con ratones que podían producir ambas cosas, los ratones que no tenían depósitos de placas, no obtuvieron mejoría, por eso deducen que son los oligómeros los que causan la degeneración y no en sí las placas, a las que les atribuyen una función de defensa del cerebro. (McGinnis, 2012). También Hay experimentos en los que se ha tratado de llevar a cabo este fin con ratones de laboratorio y en ellos se han llegado a reducir el número de placas considerablemente, lo curioso es que esto no haya reportado buenos resultados en cuestión de fármacos (Xia, 2014). Destacar también que si este péptido es la causa principal de la enfermedad como asegura la principal teoría, cómo es posible que también se la encuentre, en personas sin síntomas de deterioro cognitivo (Alberca, 2002).

La teoría más aceptada es la de la cascada betamiloide, lo que no concuerda es que los fármacos de elección en el tratamiento de EA, sean los que apoyan la hipótesis colinérgica, como son: Donepecilo, Galantamina, Memantina, Rivastigmina y anteriormente la Tacrina. Es cierto que se probaron tratamientos para la reducción de placas betamiloide pero estos tratamientos fracasaron porque no obtuvieron mejoría cognoscitiva y no hay muchas investigaciones que aporten datos cuantiosos (Morris, Clark, & Vissel, 2014)

Otro dato encontrado durante la recopilación de información, es que la acumulación de beta amiloide, activa una cascada que daña las sinapsis y las neuronas, lo que hace que aparezcan placas de amiloideas, o también puede haber presencia de ovillos de proteína tau, conduciendo a una muerte neuronal y posterior demencia; se sabe que el gen responsable es el que codifica la PPA (proteína precursora del amiloide) y se sitúa en el cromosoma 21, conocido mayormente porque el síndrome de Down se caracteriza por la trisomía de ese gen. Se sabe que el exceso de beta amiloide es uno de los principales criterios neuropatológicos de Alzheimer. Pues bien, si en personas con síndrome de Down, se observan acumulaciones de placas desde temprana edad y siendo prácticamente común que a la edad de 40-50 años, todos presenten placas y ovillos en cantidades patológicas, es de reseñar que sólo el 70% desarrolle la sintomatología demencial (Flórez, 2010).

Si nos fijamos, en varios artículos nos dicen que en familias con antecedentes de Alzheimer se encontraron mutaciones en el gen que codifica La PPA, así como en las presenilinas 1 y 2, subunidades catalíticas clave de la secretasa gamma, que corta la PPA. El mal procesamiento de esta proteína está relacionado con la acumulación en forma de placas u ovillos, y como son neurotóxicos serían causa de la enfermedad pero podría ser que la génesis no fueran las placas y quizás fuera el mal funcionamiento de PPA (Puiggrós & Rovira, 2003).

Además estos resultados se han generalizado a todas las variedades de EA y realmente sólo representan un 5% del total que hablan del mal procesamiento de PPA y habría que tener en cuenta las particularidades de las otras variaciones. Factores como edad a la que inicia la enfermedad, progresión, síntomas cognoscitivos, historia de evolución y que un tercio, no tienen síntomas relacionados con la memoria, en comparación al 6% de la forma tardía. Parece ser que en la forma tardía, se encontró mucha más relación con el genotipo E4 la apolipoproteína y el gen TREM2 asociado a la inmunidad innata. (Von Bernhardi, 2005; Pérez-Tur, 2012)

En la revisión siempre se infiere que las placas provocan pérdida de sinapsis neuronal pero es un dato reseñable el hecho de que esto no ocurre siempre, ya que puede haber presencia de placas, sin pérdida de sinapsis y al revés. Podría ser que la pérdida de sinapsis, no dependiera tanto de la disfunción de PPA. Además la muerte neuronal es consecuencia de la pérdida de sinapsis y reducción de la masa dendrítica. Hay estudios en los que se demuestra que más que con las placas u ovillos, la cognición se correlaciona

mejor con el número de sinapsis neocorticales y en la EA se observa más pérdida asociada a su eliminación, más que problemas en su formación (del Río & Vélez-Pardo, 2001; Caballero, 2013)

En la mayoría de las conclusiones, se relaciona la cantidad de depósitos betamiloide con el grado de afectación de la enfermedad pero en realidad, hay personas que tienen una gran acumulación de placas y no presentan demencia, como comentábamos en un punto anterior sobre las personas con síndrome de Down o también, en casos de envejecimiento normal, en donde personas de avanzada edad también presentan depósitos sin manifestaciones cognitivas, es quizás, esta acumulación proteínica más que un criterio de demencia, un criterio de envejecimiento normal más que causa directa de la EA. Hay otros indicadores que sí se correlacionan más con el curso de la enfermedad, como la pérdida de sinapsis, los ovillos, la inflamación y la activación de la microglía, por lo que parece ser independiente de la formación de placas. Por lo tanto, las placas podrían ser la causa de la enfermedad sólo en algunos casos ya que podría ser un factor a considerar, el tipo de placa a la hora de predecir el deterioro cognitivo, podrían ser los oligómeros de amiloide beta y no las placas en sí, las causantes de la enfermedad como comentábamos al principio de este apartado (Archibaldo Donoso & Delgado D, 2009; Karran et al., 2011)

Parece que Alzheimer y diabetes tipo 2 podrían compartir algún factor etiopatogénico ya que EA es una patología inflamatoria al igual que la diabetes tipo 2, por lo que se la enfermedad, podría ser una consecuencia de resistencia cerebral a la insulina. Esta idea es coherente con el concepto de que la enfermedad de Alzheimer es una patología inflamatoria, puesto que el TNF(factor de necrosis tumoral) induce resistencia a la insulina, y en modelos experimentales el bloqueo de este factor y el control de la resistencia han revertido la enfermedad de la diabetes.(Giralt Albert, 2012).

Otra teoría que parece ser interesante pero que no le dan un papel principal es que la neuroinflamación mediada por la microglía y los astrocitos desencadena la enfermedad .Es posible que las citoquinas provoquen la pérdida de sinapsis en forma independiente o conjunta con el amiloide beta. Puede ser el beta amiloide beta no sea siempre la causa de la enfermedad (Jordana Cepelewicz, 2016).

6.- LIMITACIONES

A pesar de existir herramientas diagnósticas basadas en técnicas de neuroimagen, usualmente el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se realiza a través de identificación de síntomas característicos de la enfermedad y después de excluir patologías, en consecuencia hay escasos estudios que no sean de pago, de pacientes que no estén demasiado afectados, por lo que ha resultado una dificultad a la hora de acceder a documentación en la que las técnicas de neuroimagen hayan contribuido a la patogenia de la enfermedad

Sabemos que en la enfermedad de Alzheimer, existe un factor genético muy elevado que la mutación de tres genes, son los que se asocian a EA familiar (Von Bernhardt, 2005). Los genes implicados son : APOE4 localizado en el cromosoma 19, el cromosoma 21, gen PPA relacionado con placas y los ovillos y mutaciones del gen 17 ya que codifica la proteína Tau. (Gra Menéndez et al., 2002). La dificultad ha sido que no hay investigaciones que combinen genética y técnicas de neuroimagen para el estudio de la enfermedad de alzhéimer y hubieran sido de gran interés.

Lo mismo ocurre con estudios acerca de las bases neuroanatómicas funcionales de la memoria semántica y de los déficit cognitivos en los pacientes con EA. En verdad, se han publicado relativamente pocos estudios neurológicos de exploración por imagen que incluyan pacientes con EA.

7.- FUTUROS ESTUDIOS

Aunque las investigaciones refieren como teoría principal la hipótesis de la cascada amiloide, a pesar de no haber obtenido los resultados esperados, pensamos que no deberían descartar esta línea de investigación, ya que actualmente, los experimentos se han centrado en eliminar el acúmulo beta-amiloide sin éxito pero se ha comprobado que si una persona, tiene menores niveles de amiloide a lo largo de la vida, estaría protegido de padecer Alzheimer, lo que aportaría nuevos valores preventivos a los tratamientos con anti-amiloides, si se dieran a personas que reúnen factores de riesgo que como hemos visto en este trabajo, también aportan las técnicas de neuroimagen o a personas con síntomas leves.

Puesto que se sabe que la enfermedad de Alzheimer tiene una gran carga genética, podría utilizarse el PET como instrumento de ayuda en combinación con técnicas de genética molecular para identificar poblaciones susceptibles de nuevos abordajes terapéuticos, ya que la PET es capaz de identificar precozmente esta enfermedad.

En la enfermedad de Alzheimer, como hemos visto, existen cambios estructurales detectables antes de las manifestaciones clínicas en el hipocampo por lo que se puede predecir qué pacientes desembocarán en EA. Se puede saber quién será demente con una resonancia magnética, simplemente determinando el volumen de hipocampo, sobre todo con dos o más estudios sucesivos. También se detectan casos de enfermedad de Alzheimer leve o asintomático, familiares con riesgo de padecer la demencia, y el pronóstico de los que tienen un deterioro cognitivo leve Servirán además para objetivar los resultados de diversos tratamientos

El radiofármaco para PET más comúnmente utilizado es la [18F]fluorodeoxiglucosa, mejor conocido como FDG. Sin embargo, el uso del FDG está limitado a estudios de procesos fisiológicos relacionados con el metabolismo glucolítico, de ahí la necesidad de contar con radiofármacos adicionales para el estudio de otros procesos fisiológicos de interés clínico que nos permitan aprovechar al máximo el potencial de esta técnica de diagnóstica

Las relaciones entre la formación de ovillos neurofibrilares, los depósitos betamiloides intracelulares y extracelulares, y la pérdida neuronal en el curso de la enfermedad, no está muy clara, ya que realmente, no se sabe si los depósitos son origen o consecuencia de la enfermedad y resultaría de gran importancia a la hora de orientar ensayos farmacológicos y futuras investigaciones con el fin de detener o prevenir la enfermedad de Alzheimer.

REFERENCIAS

- Alberca, R. (2002). *Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer y en otros procesos neurológicos*. Madrid, España: Médica Panamericana.
- Alpizar-Quesada, C. L., & Morales-Alpizar, C. (2003). La enfermedad de Alzheimer y los inhibidores de la colinesterasa. *Acta Médica Costarricense*, 45(2), 50-56.
- Armstrong, R. (2014). A critical analysis of the ‘amyloid cascade hypothesis’. *Folia Neuropathologica*, 3, 211-225.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing
- Archibaldo Donoso, S., & Delgado D, C. (2009). Perspectivas en la prevención y tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. *Revista médica de Chile*, 137(2), 289-295.
- Arruda, L. G. (2007). La enfermedad de Alzheimer y su carga social. *Revista médica de Brasil*, 3(2), 10-16.
- Ávila-Rodríguez, M. A., & Alva-Sánchez, H. (2010). Radiofármacos para PET, una nueva perspectiva de la medicina nuclear molecular en México. *El Residente*, 5(3), 103–110.
- Becker, J., & Overman, A. (2002). El déficit de la memoria semántica en la enfermedad de Alzheimer. En II Conferencia Barcelona-Pittsburg, *Revista de Neurología*, 35, 777–783.
- Becker, J. T. (2010). Neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer: nuevas perspectivas. *Revista De Neurología*, 50(5), 23.
- Berthier, M. L., & Dávila, G. (2010). Anticipando el futuro: diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en las fases predemencia y prodrómica. *Revista de neurología*, 51(8), 449–450.
- Caballero, L.N. (2013). *Entrada de calcio inducida por los oligómeros del péptido amiloide en la enfermedad de alzheimer*. Tesis de licenciatura no publicada, UVA, Valladolid, España.
- Chawalparit, O., & Tisavipat, N. (2014). Recent Advances in Neuroimaging. *Bangkok Medical Journal*, 32 (8), 85-91.
- Conde Olasagasti, J. L., Instituto de Salud Carlos III, Espanya, & Ministerio de Sanidad y Consumo. (1999). *Tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en neurología*. Madrid: AETS-Instituto de Salud «Carlos III».
- Del Río, M. J., & Vélez-Pardo, C. (2001). La apoptosis en las enfermedades neurodegenerativas: evidencias y controversias. *Rev Neurol*, 32(9), 851–860.

- Dodel R, Neff F, Noerkerl C, Pul R, Du Y, Bacher M, (2010). Intravenous immunoglobulins as a treatment for Alzheimer's disease. *Drugs*, 70(5): 513-528.
- Fernandez, M. (2007). Bases fisiopatológicas y terapéuticas de la enfermedad de alzheimer, *Rev Unne*, 13(2), 104-112.
- Flórez, J. (2010). Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Revista española de investigación e información sobre el Síndrome de Down*, (105), 63–76.
- Frechín, E. S. (2005). Enfermedad de Alzheimer (EA) y pérdida de función ocupacional. *Revista informativa de la Asociación Profesional Española de Terapeutas Ocupacionales*, (36), 65–71.
- Fuentes G, P., & Slachevsky Ch, A. (2005). Enfermedad de Alzheimer: Actualización en terapia farmacológica. *Revista médica de Chile*, 133(2), 224-230.
- Fuentes, P., & Mena, R. (2009a). Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: Rol de agentes neurotróficos. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 47(4), 315–320.
- Fuentes, P., & Mena, R. (2009b). Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: Rol de agentes neurotróficos. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 47(4), 315–320.
- Gandía, L., Álvarez, R. M., Hernández-Guijo, J. M., González-Rubio, J. M., De Pascual, R., Rojo, J., & Tapia, L. (2006). Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, 42(8), 471–477.
- Gazullaa, J., & Cavero-Nagoreb, M. (2006). Glutamato y enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, 42(7), 427–432.
- Giralt Albert, Ä. J. (2012). Principales avances, logros y retos debatidos en el VI Foro CIBERNED.
- Gonzalez, V. V., Alvarez, E. O., & Zaldivar, M. P. (2004). La Tomografía por Emisión de Positrones en las Neurociencias. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 35(4).
- Gra Menéndez, S., Padrón Pérez, N., & Llibre Rodríguez, J. de J. (2002). Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4), 253–261.
- Ikonomovic, M. D., Klunk, W. E., Abrahamson, E. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Tsopoulos, N. D., ... DeKosky, S. T. (2008). Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, 131(6), 1630-1645.
- Jordana Cepelewicz. (2016). Nuevas pistas muestran que la poda incontrolada de sinapsis neuronales puede ser la base del alzhéimer. *Investigación y ciencia*. 126(6), 96-117.

- Karran, E., Mercken, M., & Strooper, B. D. (2011). The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, *10*(9), 698-712.
- Klafki, H.-W., Staufenbiel, M., Kornhuber, J., & Wiltfang, J. (2006a). Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain*, *129*(11), 2840-2855.
- Klafki, H.-W., Staufenbiel, M., Kornhuber, J., & Wiltfang, J. (2006b). Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain*, *129*(11), 2840-2855.
- López Locanto, Ó. (2015). Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Archivos de Medicina Interna*, *37*(2), 61-67.
- Maldonado, R. G., Redondo, R. G., Acosta, M. N., & Pérez, J. M. (2000). *El extraño caso del Dr. Alzheimer*. Granada, España: Grupo Editorial Universitario.
- Mark Eldaief, & Darin Dougherty. (2008). Advances in Neuroimaging: Impact on Psychiatric Practice. *Psychiatric Times*. *1*(2), 1-3.
- Martín-Carrasco, M. (2009). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica. *Psicogeriatría*, *1*(2), 101-114.
- Martínez, P., & T, V. (2005). Demencia en la enfermedad de Alzheimer: un enfoque integral. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, *21*(3-4), 0-0.
- Masdeu, J. (2004). La neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer: perspectiva actual. *Rev neurol*, *38*(12), 1156-1165.
- McGinnis, Scot. (2012). La placa cerebral no causa enfermedad de Alzheimer. *Rev Doctor news*, *122*(3), 55-68.
- Mitterhauser, M., Wadsak, W., Wabnegger, L., Mien, L.-K., Tögel, S., Langer, O. Dudczak, R. (2004). Biological evaluation of 2'-[18F] fluoroflumazenil ([18F]FFMZ), a potential GABA receptor ligand for PET. *Nuclear Medicine and Biology*, *31*(2), 291-295.
- Moon, C.-M., Kim, B.-C., & Jeong, G.-W. (2016). Effects of donepezil on brain morphometric and metabolic changes in patients with Alzheimer's disease: A Dartel based VBM and 1H-MRS. *Magnetic Resonance Imaging*, *34*(7), 1008-1016.
- Morris, G. P., Clark, I. A., & Vissel, B. (2014). Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, *1*(2), 1-21.

APORTACIONES DE LAS TCAS. DE NEUROIMAGEN EN EA

- Narváez, J. P., & Rebolledo, F. A. (2004). Enfermedad de Alzheimer. Clínica, diagnóstico y neuropatología. *Revista salud mental* 23(1), 39-45.
- Parra-Bolaños, N. (2015). Impacto de las técnicas de neuroimagen en las ciencias sociales. *Rev. Chil. Neuropsicol*, 10(1), 31–37.
- Pérez-Tur. (2012). La Genética de la Enfermedad de Alzheimer: *Quienes somos, de dónde venimos, a dónde vamos*. Clínica Mayo de Florida.
- Petrella, J. R., Coleman, R. E., & Doraiswamy, P. M. (2003). Neuroimaging and Early Diagnosis of Alzheimer Disease: A Look to the Future1. *Radiology*, 226(2), 315-336.
- Puiggrós, A. C., & Rovira, M. B. (2003). Genética y enfermedad de Alzheimer. *Medicina clínica*, 120(20), 786–792.
- Reynaldo Fernández, G., Pardo Andréu, G., Guevara García, M., Cascudo Barral, N., & Carrasco García, M. R. (2008). Teorías acerca de los mecanismos celulares y moleculares en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Medicina*, 47(3), 0–0.
- Rivera, M. M., & González, M. M. (2006). Estudio comparativo de la eficacia de los fármacos anticolinesterásicos en la función cognitiva de pacientes con Enfermedad de Alzheimer. *Archivos de Medicina*, 2(5), 136-145.
- Rivera, M. M., González, M. M., Catalayud, M. T., & Piñeira, P. P. (2008). Biomarcadores para la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. *Archivos de Medicina*, 7(2), 1155-1178.
- Rojas, G., de Guevara, D. L., Jaimovich, R., Brunetti, E., Faure, E., & Gálvez, M. (2016). NEUROIMÁGENES EN DEMENCIAS. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 338–356.
- Scialò, C., Ferrara, M., Accardo, J., Morbelli, S., Picco, A., Arnaldi, D., ... Nobili, F. (2016). Frontal Variant Alzheimer Disease or Frontotemporal Lobe Degeneration With Incidental Amyloidosis? *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 30(2).
- Small, G. W., Kepe, V., Ercoli, L. M., Siddarth, P., Bookheimer, S. Y., Miller, K. J., ... Barrio, J. R. (2006). PET of Brain Amyloid and Tau in Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*, 355(25), 2652-2663.
- Suárez-Revelo, X., Ochoa-Gomez, J. F., Tobón-Quintero, C. A., & Duque-Grajales, J. E. (2014). Functional connectivity in senior adults from fMRI as a possible indicator for Alzheimer's Disease. *Acta Neurológica Colombiana*, 30(4), 273–281.

APORTACIONES DE LAS TCAS. DE NEUROIMAGEN EN EA

- Suay Llopis, L., & Ballester Díez, F. (2002). Revisión de los estudios sobre exposición al aluminio y enfermedad de Alzheimer. *Revista española de salud pública*, 76(6), 645–658.
- Velázquez-Navarrete, E. J., & Cervillab, J. (2010). Evidencias biológicas de depresión en la enfermedad de Alzheimer: la necesidad de nuevos fenotipos depresivos. *Psicogeriatría*, 2(3), 129-137.
- Von Bernhadi, R. (2005). Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 43(2), 123–132.
- Xia, W., Wong, S. T., Hanlon, E., & Morin, P. (2014). γ -Secretase modulator in Alzheimer's disease: shifting the end. *Journal of Alzheimer's Disease*, 31(4), 685-696.