

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Influencia de la enfermedad de Alzheimer en los sistemas de neurotransmisión sináptica

Influence of Alzheimer's disease on synaptic neurotransmission systems



¹Dr. Andrey Álvarez Castillo

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-5525-1497>

²Dr. José Mario Rodríguez Alfaro

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-3811-3196>

³Dra. Alicia Salas Boza

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-8535-0522>

RECIBIDO

28/01/2020

CORREGIDO

06/02/2020

ACEPTADO

01/03/2020

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer representa la demencia más frecuente a nivel mundial. Se caracteriza por ser una patología neurodegenerativa con una fisiopatología compleja en la que múltiples factores están implicados. Dado que el principal órgano afectado es el cerebro, suele manifestarse con alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales, así como, alteraciones histopatológicas que conllevan a que los niveles de algunos de los principales neurotransmisores se vean afectados, lo cual, puede aportar información sobre la enfermedad y el estado del paciente. Además, debido a que la enfermedad puede comenzar mucho tiempo antes de que se presenten los primeros síntomas, la variación en los diferentes neurotransmisores podría facilitar información al momento de realizar un diagnóstico o valorar la evolución de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Alzheimer; tauopatías; atrofia; placa amiloide; ovillos neurofibrilares.

ABSTRACT

Alzheimer's disease represents the most frequent dementia worldwide. It is characterized by being a neurodegenerative pathology with a complex

¹Médico general con Máster Universitario en Fisiología de la Universidad de Valencia, graduado de la Universidad Internacional de las Américas (UIA).
cod. [MED15512](#).
Andreyalvarez20@hotmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamerica (UNIBE).
cod. [MED15953](#).
tommy191@hotmail.es

³Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED15282](#).
alisb13@hotmail.com



pathophysiology in which multiple factors are involved. Since the main organ affected is the brain, it usually manifests with cognitive, behavioral and functional alterations, as well as histopathological alterations that lead to the levels of some of the main neurotransmitters being affected, which can provide information about the disease and the patient's condition. In addition, because the disease can begin long before the first symptoms occur, the variation in the different neurotransmitters could provide information at the time of making a diagnosis or assessing the evolution of the disease.

KEYWORDS: Alzheimer disease; tauopathies; atrophy; plaque, amyloid; neurofibrillary tangles.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) se trata de una enfermedad neurodegenerativa de una evolución lenta y que se caracteriza principalmente por la pérdida progresiva, gradual y persistente de las distintas funciones intelectuales, tales como la memoria, el juicio, la orientación y alteraciones del lenguaje, hasta llegar al punto en donde se presenta la dependencia para poder realizar las actividades básicas de la vida diaria (1,2).

En el año 1907, el médico alemán Dr. Alois Alzheimer realizó la primera descripción sobre la enfermedad que hoy lleva su nombre, gracias a la observación y estudio de las manifestaciones clínicas características de las demencias seniles (3,4). En su investigación se encontró con dos tipos de lesiones histopatológicas. La primera fueron unas placas que se ubicaban extracelularmente y que actualmente se conocen como las placas de beta amiloide (o A β) o placas seniles. La segunda lesión fue a nivel intracelular, la cual, era un tipo de “maraña u ovillo neurofibrilar”, que es lo que se conoce como apoptosis neuronal, causada por la

hiperfosforilación y desestabilización de los microtúbulos de la proteína Tau (3). Ambas lesiones se han asociado con la disfunción o alteración de distintos sistemas de neurotransmisión sináptica.

Es así, como se ha descrito que la enfermedad tiene parte de su causa en un trastorno o insuficiencia en los sistemas de transmisión sináptica, es decir, las sinapsis a nivel del hipocampo comienzan a decaer en los pacientes que inician con un deterioro cognitivo leve (DCL) debido a los diversos eventos patológicos de la enfermedad y en quienes los perfiles sinápticos restantes muestran incrementos compensatorios en el tamaño, alterándose de esta manera la concentración de diversos neurotransmisores (5,6).

En la actualidad, la EA es considerada como la principal causa de demencia, teniendo en cuenta que los procesos neurodegenerativos propios de la enfermedad pueden iniciar hasta 20-30 años antes de que la persona presente algún tipo de sintomatología, por lo cual, se considera como uno de los grandes desafíos de la atención médica del siglo

XXI y una prioridad a nivel de salud pública mundial (7,8,9).

De esta manera, el objetivo propuesto de esta revisión es conocer la influencia que ejerce la enfermedad de Alzheimer sobre los sistemas de neurotransmisión sináptica.

MÉTODO

La búsqueda y localización de la información se realizó mediante las siguientes bases de datos: The Journal of the American Medical Association of Neurology (JAMA), The New England Journal of Medicine (NEJM), Pubmed, Medline, UpToDate, Elsevier, Family Medicine and Community Health (BMJ) en donde se seleccionaron artículos recientes y se emplearon descriptores como: enfermedad de Alzheimer, patogenicidad, proteína beta amiloide, proteína tau, manifestaciones clínicas, alteraciones de neurotransmisores. La búsqueda bibliográfica incluyó artículos científicos de revisión y de resultados experimentales. En total, se utilizaron 56 referencias bibliográficas para la formación del artículo.

GENÉTICA

Desde el punto de vista genético, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad en su variante no genética es la presencia del gen APOE4 (9). Si bien, la mayoría de los casos de la enfermedad se producen de manera esporádica, también se conoce la existencia de la EA “familiar o rara” que representa una menor cantidad de casos existentes (< 0.5%) (7,10). En el caso de la forma “típica o esporádica” que es de inicio tardío, ésta ocurre por

una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales, sin embargo, ahora se piensa que aproximadamente un 70-80% del riesgo de padecerla es atribuible en mayor medida a los factores genéticos como la presencia del APOE4 (7,10).

APOE cuenta con 3 alelos que codifican para 3 isoformas distintas: E2, E3 y E4. El alelo E3 está presente en un 50-90% de las personas en general, mientras que, el E4 se presenta en un 5-35% y el E2 en 1-5% de la población. Se ha denotado que el gen APOE 4 es el que se asocia más fuertemente con el riesgo de EA esporádica, que, con el E3, y a su vez la EA esporádica tiene relación más fuerte con E3 que con E2. (10,11) En comparación con los portadores no E4, los heterocigotos con el alelo E4 presentan una razón de probabilidad para la enfermedad 3 veces mayor, que puede aumentar a 12 en los homocigotos con el alelo E4 (7,12).

Por otra parte, se han descrito mutaciones en tres genes en concreto, las cuales, dan lugar a la llamada EA “familiar o rara”, que representa una menor cantidad de casos y con síntomas que suelen aparecer mucho antes, generalmente entre los 30 y 50 años de edad. Estas mutaciones afectan por lo general al cromosoma 21 (gen de la proteína precursora de amiloide o APP), al cromosoma 14 (gen de presenilina 1 o PSEN1) y al cromosoma 1 (gen de presenilina 2 o PSEN2), los cuales, son los que se han relacionado con el inicio precoz de la patología (7).

FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo para el desarrollo de la EA es la edad, la

incidencia se suele duplicar cada 5 años al superar los 65 años, con un diagnóstico de cerca de 1275 casos nuevos por año por 100,000 personas (5). Existen otros factores que también se han vinculado con la disminución de la capacidad de reserva del cerebro y, por lo tanto, a un aumento en el riesgo de padecer la enfermedad. Entre los que destacan el traumatismo craneoencefálico, síndrome de Down, el bajo nivel educativo y laboral, la baja capacidad mental en la vida temprana, así como, la disminución de la actividad mental y de la actividad física (1,13).

Por otra parte, se han sugerido algunos factores que pudiesen ser protectores frente al desarrollo del Alzheimer, o bien, retrasar su aparición, fundamentalmente un alto nivel educativo, el ejercicio físico, y se habla también del alelo E2 de la Apolipoproteína E (APOE2) que parece tener un efecto protector (1,7,10).

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que, a nivel global, la EA afecta a cerca de 18 a 22 millones de personas, en donde, esta cifra llegará a ser mucho mayor para el año 2025 con cerca de 34 millones de personas afectadas, fecha para la cual, se prevé que la población mayor de 65 años pasará de 390 a 800 millones de personas. En aproximadamente un 90% de los casos, la EA se desarrolla luego de los 65 años de edad, con una prevalencia que suele duplicarse cada década sucesiva en la vida, yendo desde un 10% entre los 60-70 años a un 40% en los de 80 años o más de edad (14). Además, los aumentos proyectados en la prevalencia de la demencia son proporcionalmente mucho más altos para

los países en vías de desarrollo con poblaciones jóvenes que para Europa occidental y los Estados Unidos, que ya tienen una población mucho mayor (9).

Por otra parte, en distintos estudios se ha observado que la mayoría de los casos, entre un 60%-80% están provocados por la EA esporádica (12). La prevalencia media en personas mayores de 65 años es cerca de un 60% para la EA y un 30% para la demencia de tipo vascular (15). Incluso algunos estudios evidencian que cerca de un 16% de las personas mayores de 70 años presentan un DCL. A pesar de que no se conoce el pronóstico de esta entidad, se estima que entre un 50-70% de los pacientes con DCL van a evolucionar a demencia en un periodo aproximado de 5 años (16).

PATOGENIA

Los mecanismos más conocidos por los cuales se produce el desarrollo de la EA son dos, el primero es el aumento de la producción y acumulación de A β y el segundo la hiperfosforilación de los microtúbulos de la proteína Tau. No obstante, se han descrito otras posibles teorías que derivan de factores vasculares, mecanismos inflamatorios, estrés oxidativo, entre otras más, que podrían también participar en la fisiopatología de la enfermedad (12).

A continuación se describen los principales mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la EA:

Procesamiento de APP: “vía amiloidogénica y vía no amiloidogénica”

El A β es un polipéptido que procede de la proteína precursora de amiloide que

esta codificada en un gen existente en el cromosoma 21. Los péptidos A β son productos naturales del metabolismo, que constan de 36 a 43 aminoácidos. El monómero A β 40 es más frecuente que las especies A β 42, sin embargo, este último es el más propenso a la agregación, debido, a su alto potencial tóxico (5). Además, da lugar a una serie de reacciones en cascada, causando finalmente la pérdida neuronal, degeneración neurofibrilar y reactividad astrocitaria (12).

Estos péptidos A β se originan a partir de la proteólisis de la APP, por las acciones de las enzimas que la escinden: la β -secretasa; también llamada "Beta-site APP Cleaving Enzyme" (BACE1) y la γ -secretasa (17). Un desequilibrio entre la producción, aclaramiento y la agregación de los péptidos hace que se acumule el A β y que este exceso pueda ser el factor inicial de la enfermedad (8,14). Por ello, las placas cerebrales cargadas con péptido A β y neuritis distróficas en los campos terminales neocorticales y los ovillos neurofibrilares prominentes en las estructuras mediales del lóbulo temporal, son características patológicas importantes de la enfermedad de Alzheimer (5).

La vía de procesamiento de APP de forma no amiloidogénica ocurre de manera fisiológica sin causar alteración alguna que favorezca el desarrollo de la EA. La vía no amiloidea comienza con un corte de APP por la enzima α -secretasa, que libera al espacio extracelular el péptido(s) APP α . A este péptido se le atribuyen funciones importantes como la regulación de la excitabilidad neuronal y mejora en el aprendizaje y en la memoria. También se cree que tiene

funciones en la activación de receptores muscarínicos (18).

Alteraciones de la proteína Tau

Tau pertenece a una familia de proteínas asociadas a microtúbulos (MAP), que son claves en la regulación de la dinámica de los mismos en las células. En el sistema nervioso central, tau es la MAP principal en las neuronas que interacciona con la tubulina y promueve el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos requeridos para la morfogénesis y el transporte de los axones. Comprende dos formas de poder controlar la estabilidad de los microtúbulos: sus isoformas y la fosforilación (2). Esta proteína aparte de encontrarse en el citoesqueleto, se ha detectado en los ribosomas de neuronas y células gliales, cerca de la membrana plasmática de líneas celulares neuronales y el núcleo de fibroblastos, así como, en células no neuronales (2,19).

Existe una hipótesis que sugiere que el evento principal en el desarrollo de la EA es la hiperfosforilación y la asociación de los microtúbulos de la proteína tau, lo cual, daría lugar a una degeneración neurofibrilar, formando los llamados "ovillos neurofibrilares" (12). Esos ovillos neurofibrilares son inclusiones filamentosas en las neuronas piramidales que suele ocurrir en la EA y en otros trastornos neurodegenerativos, llamados "taupatías". Esta proteína cuando se hiperfosforila se vuelve insoluble, carece de afinidad por los microtúbulos y se auto-asocia en estructuras helicoidales pareadas (5). Al igual que con los oligómeros A β , los agregados intermedios de esta proteína son citotóxicos y afectan la cognición.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EA se manifiesta como un síndrome clínico que se caracteriza por presentar un comienzo insidioso y progresivo de los síntomas, que se ve acompañando de un deterioro gradual de las capacidades del individuo, que terminan por afectar tres áreas principales de la persona: la intelectual (alteración de memoria, lenguaje, atención, concentración, praxias, gnosis, funciones visuoespaciales y capacidades ejecutivas), la psicológica-conductual y la funcional (12). El síntoma inicial más frecuente por el cual suelen consultar al especialista es debido a los trastornos amnésicos, afectando principalmente la memoria episódica reciente con dificultad para retener nueva información. En muchas ocasiones las manifestaciones pueden prolongarse durante meses e incluso años antes de que el afectado o sus familiares consulten por el problema (12,16). Por otra parte, existe una fase llamada DCL en donde el DSM-IV y CID-10, lo describen como un síndrome que se caracteriza por una alteración adquirida y prolongada de una o varias funciones cognitivas, que no corresponden a un síndrome focal y no cumple con los criterios suficientes de gravedad para ser calificada como demencia. El paciente con DCL a diferencia del demente, aún tiene recursos compensadores como para realizar sin dificultades notables, o con mínimas limitaciones, sus actividades diarias instrumentales (16,20).

DIAGNÓSTICO

El grupo de Dubois, (21) ha establecido recientemente criterios para el

diagnóstico de la EA, excluyendo su aplicación para cualquier otro tipo de demencia. Lo nuclear desde el punto de vista clínico es la afectación gradual y progresiva de la memoria episódica, bien aislada o bien asociada con otras alteraciones cognitivas, pero siempre objetivada mediante los resultados de los diferentes tests neuropsicológicos como el miniexamen Cognoscitivo (MEC) y el Short Portable Mental Status Questionnaire de Pfeiffer (SPMSQ) que se aplican en la clínica para valorar la memoria (22).

Sin embargo, para garantizar un diagnóstico más certero y probable de la enfermedad, a esos datos clínicos que se obtienen, previamente se les debe de sumar la presencia de biomarcadores como la atrofia en el lóbulo temporal-medial o del hipocampo evidenciado por resonancia magnética (RM), alteraciones en pruebas de neuroimagen funcional como la tomografía por emisión de positrones (PET), para valorar hipometabolismo temporo-parietal o detección de A β , la alteración de los biomarcadores en LCR (A β 42, tau total, p-tau), o una mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado (11,21,23).

FISIOPATOLOGÍA

Enfermedad de Alzheimer y neurotransmisión

En la EA leve, hay una reducción de cerca de un 25% en la proteína sinaptofisina de la vesícula presináptica, la cual, está involucrada en la transmisión sináptica (24). Además, con el avance de la enfermedad, las sinapsis se pierden de manera desproporcionada

en relación con las neuronas, y esta pérdida es la mejor relación con la demencia. De igual manera, el envejecimiento por sí mismo causa una pérdida sináptica, afectando particularmente la región dentada del hipocampo (5,23). Por ello, cuando se habla de una demencia se asume una alteración y deterioro global de las funciones superiores de la persona encontrándose de tal forma afectados diversos sistemas de neurotransmisión, como por ejemplo el colinérgico, glutamatérgico, gabaérgico, serotoninérgico, catecolaminérgico entre otros (12).

Alteración de diversos Neurotransmisores en LCR en la Enfermedad de Alzheimer

1. Acetilcolina (ACh)

la ACh fue el primer neurotransmisor descubierto en 1920, este se encuentra presente en la mayoría de sinapsis simpáticas y parasimpáticas, así como, en las motoras. Además, desempeña un papel fundamental en el proceso de aprendizaje y de memoria (25). La ACh se sintetiza a partir de los núcleos basales de Meynert, el cual, está situado en el prosencéfalo, proyectando sus axones a todo el neocórtex e hipocampo liberando acetilcolina. Además, es acá donde se proporciona la fuente principal de ACh neocortical (25,26,27).

La enzima acetilcolintransferasa (AChT) es la encargada de sintetizar la ACh a partir de la colina por acción de la acetilcoenzima A. Por el contrario, la enzima que se encarga de metabolizarla, es junto con la acetil-colinesterasa (AChE), la butirilcolinesterasa (BChE)

que se sintetiza en la glía y participa en la degradación de la ACh en restos de colina y acetato. Esta enzima se encuentra abundantemente en el córtex temporal-medial, en la amígdala y en el hipocampo. En la amígdala la forma primaria de colinesterasa es la AChE y en el hipocampo lo es la BChE (27).

Se ha demostrado que las sinapsis colinérgicas se ven particularmente afectadas por la neurotoxicidad generada por los oligómeros de A β y que la pérdida sináptica resultante es el principal correlato del deterioro cognitivo (28). Por otra parte, se ha descrito que la actividad de la enzima AChE se encuentra incrementada alrededor de las placas amiloides, lo cual, resulta en una mayor degradación de la acetilcolina y en una disminución de sus niveles (25).

Además, como resultado de la afectación de las neuronas colinérgicas, se ha confirmado que la transcripción de la enzima AChT se encuentra severamente disminuida en los núcleos de Meynert, lo que, conlleva a una reducción de la formación de ACh. Esta disminución de la actividad de la AChT en la corteza cerebral está relacionada con la gravedad y progresión de la demencia (29). De esta manera, el déficit de memoria, la depresión y la gravedad neuropatológica observada en pacientes con EA se correlacionan con los cambios en la transmisión sináptica del hipocampo (25,28).

2. Glutamato y glutamina

el aminoácido glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC, su interacción con los diversos receptores específicos en las membranas neuronales es responsable de múltiples funciones, como el movimiento, la

cognición y la memoria (30). Durante la transmisión neuronal, la señal que se genera activa las sinapsis y, por lo tanto, favorece la liberación de glutamato en la hendidura sináptica (25). De esta manera, luego de la liberación de glutamato, este va a interactuar con sus receptores, los cuales, se pueden clasificar en dos tipos: los receptores metabotrópicos (mGluRs), que se encargan de promover la activación de segundos mensajeros vía proteínas G, y los receptores ionotrópicos, que están acoplados a un canal iónico y su activación permite la entrada de diversos iones, principalmente de calcio y sodio, así como, la salida de potasio (31,32). En la EA, la pérdida neuronal y la patología neurofibrilar afectan a las grandes células piramidales del neocórtex y de la formación hipocámpica, que reciben y emiten impulsos glutamatérgicos (30). Se ha descrito que los niveles patológicamente elevados de A β son capaces de bloquear la captación neuronal de glutamato en la hendidura sináptica, lo cual, aumentaría sus niveles en LCR (33).

Revett y col. (34) han demostrado que se produce una mayor liberación presináptica de glutamato y una falla en la recaptación por parte de los receptores de membrana. Esto contribuye con la activación tónica de los receptores NMDA y por lo tanto, se favorece el exceso de glutamato presente en la EA (25). Es así, como existen varias subunidades de receptores de NMDA, entre ellas se encuentran la NR2A y la NR2B. La subunidad NR2A se ve bloqueada por los oligómeros de A β que impiden la captación postsináptica de glutamato y de esta manera se produce

un incremento de su concentración en LCR (33).

Por otra parte, la subunidad NR2B se activa compensatoriamente en la membrana extra-sináptica, debido al exceso del neurotransmisor, tratando de captar ese glutamato. Sin embargo, debido a sus altos niveles, los receptores se sobre-estimulan y se produce un daño neuronal mediado por un mecanismo de excitotoxicidad (33,35,36). Además, el bloqueo inducido por el A β y la activación excesiva de los receptores genera diversas alteraciones en las vías de supervivencia que están involucradas en la fosforilación de tau (33).

La glutamina, se produce a través de la acción de la enzima glutamina sintetasa (GS), que cataliza la formación de glutamina a partir de glutamato y amoníaco. La GS funcional es crucial para el desarrollo del cerebro y la supervivencia neuronal (37). De hecho, la glutamina es un sustrato para la generación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores (glutamato y GABA). La síntesis de glutamato y GABA se lleva a cabo mediante un proceso glial-neuronal que incluye el ciclo glutamina-glutamato y la oxidación de glucosa (37).

A pesar del papel central que tiene la glutamina en la función cerebral, la GS es muy sensible a inactivarse por agentes oxidantes, por lo cual, los cambios en la actividad de esta enzima se usan comúnmente como una medida de daño oxidativo sostenido por el tejido cerebral (38). De hecho, un estudio proteómico reciente (Redox proteomics identification of oxidatively modified hippocampal proteins in mild cognitive impairment: Insights into the development of Alzheimer's disease)

informó que el GS se oxida significativamente tanto en pacientes con DCL como en pacientes con EA, en comparación con los controles. La sugerencia es que la GS se ve comprometida desde el principio y el daño persiste durante todo el progreso de la enfermedad (37,39).

Los estudios en cerebros con EA han demostrado una disminución de la expresión cortical astrocítica de GS, que se acompaña de una expresión neuronal de GS "de novo" como reacción compensatoria. Este efecto directo sobre la expresión astrocítica de GS también está presente en otras enfermedades neurodegenerativas (40).

Otros estudios han demostrado que la actividad de esta enzima disminuye con la edad, y que su actividad en la corteza cerebral de pacientes que padecen EA es sustancialmente menor que la de los controles de la misma edad (38). Además, se ha observado que cuando se comparan homogeneizados de las regiones corticales cerebrales, se encuentra que la cantidad de GS en el cerebro de sujetos con EA esta inversamente correlacionado con el número de placas de A β (38,41). Es decir, la GS se oxida debido a la presencia de placas A β en el cerebro de los pacientes con EA, causando una reducción de su actividad enzimática (37,40).

Todo esto sugiere que el ciclo de glutamato-glutamina puede verse alterado en la EA, dicha teoría puede verse reforzada por algunos estudios recientes que han analizado las concentraciones de aminoácidos en el LCR de sujetos con EA y controles de edad similar. Estos estudios han informado que los niveles de glutamato

son mayores, mientras que los de glutamina son sustancialmente menores en pacientes con EA en comparación con los controles (38). Por ello, la deficiencia de la GS podría ser consecuencia de la absorción de glutamato deteriorada por parte de los astrocitos, induciendo de esta forma un proceso neurotóxico potencial por un metabolismo anormal del glutamato (40).

Es así, como este déficit de GS, puede reflejar una neurotransmisión glutamatérgica alterada, tanto en las etapas avanzadas y tardías de la enfermedad, lo que podría explicar un desequilibrio global de neurotransmisores del hipocampo que subyace finalmente en alteraciones amnésicas y cognitivas observadas en estos pacientes (40).

3. Ácido gamma-amino-butírico

El ácido gamma-amino-butírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC que activa a los receptores GABA-A y GABA-B. La glutamato descarboxilasa (GAD), es la enzima encargada de su síntesis a partir del ácido glutámico. Se ha investigado su función a nivel del giro dentado, estructura que se encuentra en la puerta de entrada de la información que llega al hipocampo, la cual, es una región cerebral crítica que está involucrada en el desarrollo del aprendizaje y la memoria (42).

Varias líneas de evidencia sugieren que la disfunción de los sistemas GABAérgicos están asociados con la depresión en los pacientes con EA, en donde se ha descrito una reducción significativa de los niveles de GABA en LCR y en la corteza cerebral, en

comparación con el grupo de sujetos sanos (43). Además, en distintos estudios con animales se ha demostrado que el aumento del tono GABAérgico ejerce un efecto antidepresivo (44).

Ulrich (45), investigó el efecto de los péptidos A β en la transmisión sináptica a través del mecanismo de endocitosis mediada por el receptor GABA-A y descubrió que el A β puede debilitar la inhibición sináptica a través de la regulación negativa de los receptores GABA-A. Por el contrario, este efecto se podía revertir en presencia de un agonista de este receptor como la isoguvacina, apoyando así, la teoría de que los niveles de este neurotransmisor se encontraban disminuidos (25). Otros autores, también han confirmado que este NT y el receptor se encuentran alterados tanto en el envejecimiento como en el curso de la enfermedad. En cuanto al receptor GABA-A localizado dentro de las neuronas, se han identificado algunas alteraciones a nivel de la subunidad $\alpha 1$ ubicada en el hipocampo, produciendo así, una menor concentración del neurotransmisor y contribuyendo con el deterioro cognitivo (25).

En otros estudios en donde se ha empleado la espectroscopía por resonancia magnética, han sugerido que la depresión unipolar está relacionada con reducciones en los niveles corticales de GABA. Además, se ha visto que los tratamientos antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo parecen elevar los niveles del neurotransmisor a nivel cortical y así, mejorar los déficits existentes en los pacientes con trastornos de este tipo en la EA (46). Cabe destacar, que existe una relación importante entre los

sistemas glutamatérgicos y GABAérgicos, ya que, ambos permiten mantener un ambiente neuronal equilibrado en cuanto a los efectos excitatorios e inhibitorios. Por esta razón, al ser GABA un neurotransmisor que previene la sobre-excitación neuronal y al encontrarse con una reducción en la activación de sus receptores, se tiene como resultado un mayor estado de vulnerabilidad neuronal ante el daño excitotóxico mediado por glutamato (46).

4. Noradrenalina

La Noradrenalina (NA) se sintetiza en las células cromafines y en los ganglios y nervios simpáticos a partir de la tirosina, gracias a la acción de la enzima tirosinhidroxilasa (TH), formando la 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA). La DOPA-decarboxilasa conduce a la formación de dopamina que a través de la dopamina- β -hidroxilasa (DBH) y la feniletanolamina-N-metil-transferasa produce NA. Por su parte, los cuerpos neuronales noradrenérgicos se encuentran ubicados en el locus ceruleus y en el tegmento lateral, teniendo como principal efecto la inhibición (27).

Desde el año 1996, se conoce que existe una alteración a nivel del sistema noradrenérgico en la EA. Se ha descrito una pérdida de neuronas a nivel del locus coeruleus, un núcleo subcortical del encéfalo rico en neuronas productoras de NA, así como, en los núcleos del rafe, en los cuales, se han observado modificaciones anatomopatológicas, como es el caso de la presencia de los ovillos neurofibrilares producto de la fosforilación de la proteína tau en esas regiones (27).

La disminución de este neurotransmisor está relacionada con procesos depresivos y cambios cognitivos, tales como déficit de memoria y de aprendizaje, además, se ha asociado a agitación psicomotora presente en la EA. Específicamente, se ha involucrado esta reducción de NA con funciones relacionadas al lóbulo frontal (47,48).

Todo esto ha encaminado a la conclusión de que existe una tendencia a la disminución de la actividad de la DBH con respecto al número de placas seniles. Incluso algunos autores han descrito una disminución de hasta un 40% de la actividad de la DBH. Esto hace pensar que la alteración noradrenérgica podría ser un cambio tardío en la EA (27,49).

5. Creatina y mioinositol (ml)

La creatina (Cr) es un metabolito que se encuentra en el músculo y células nerviosas de algunos seres vivos como los humanos. Sus concentraciones se mantienen relativamente constantes, suelen ser resistentes a los cambios y se relacionan con la homeostasis metabólica. Se ha descrito que sus niveles suelen incrementarse en el hipometabolismo y disminuirse durante el hipermetabolismo neuronal (50).

Se han encontrado depósitos relativamente importantes a nivel del hipocampo, en cortes cerebrales post-mortem de pacientes con EA, en comparación con el hipocampo de cerebros sin demencia. Por otra parte, también se han encontrado niveles elevados de Cr en el núcleo caudado y en el córtex cerebral. De esta manera, se ha especulado que esta molécula podría

ser un marcador del proceso de la EA (51).

En otro estudio (Focally Elevated Creatine Detected in Amyloid Precursor Protein (APP) Transgenic Mice and Alzheimer Disease Brain Tissue) se describe que, al haberse realizado un análisis cuantitativo de la concentración del neurotransmisor, se encontraron con concentraciones elevadas de Cr, tanto en la materia gris como en la blanca de pacientes ancianos con EA, en comparación con los controles jóvenes. Si bien no existe una razón obvia para que la creatina se deposite en los cerebros de sujetos con EA, es importante tener en cuenta que la reducción del metabolismo cerebral casi siempre se asocia con esta patología y otras formas de demencia y que podría tener alguna injerencia con ello (51).

Por otra parte, el inositol tiene 8 estereoisómeros, de los cuales, cuatro son fisiológicamente activos, entre ellos el ml, el cual, es el isómero más abundante en el cerebro (52). Esta molécula, es un metabolito que está muy relacionado con la transducción de señales celulares, como marcador de inflamación y, además, su elevación está asociada con la gliosis reactiva (50).

Se ha estudiado la relación del ratio mioinositol/creatina, la cual, distingue la EA del anciano normal y de otras demencias (53). En un estudio realizado por Voevodskaya y cols. (54) en donde participaron pacientes sanos y con DCL, midieron mediante espectroscopia por resonancia magnética los niveles del ratio de ml/Cr en LCR; encontraron que en el grupo con DCL la concentración de ml/C estaba significativamente elevada en comparación con el grupo control. De esta manera, observaron que la

disminución de los niveles de A β 42 en LCR se asociaba con un aumento en el ratio de ml / Cr (54).

De este modo, el ratio ml /Cr elevado pertenece a los hallazgos de espectroscopía por resonancia magnética más reproducibles en la EA, con un ratio ml/Cr anormal que aparece más temprano en el curso de la EA (55). Modrego y cols., también han descrito que el ratio de ml /Cr se encuentra elevado en la corteza occipital en los sujetos con EA (56).

CONCLUSIONES

Mediante esta revisión se puede concluir que la enfermedad de Alzheimer presenta una influencia directa en los sistemas de neurotransmisión sináptica, ya que, las lesiones histopatológicas ocasionan cambios en distintas áreas cerebrales que están estrechamente relacionadas con su desarrollo, tales como el hipocampo, el neocórtex y los núcleos subcorticales y basales. Así mismo, se producen alteraciones en los receptores de diversos neurotransmisores localizados en dichas áreas que terminan ocasionando variaciones en los niveles del LCR. De

esta manera, algunas de las manifestaciones que se presentan durante su desarrollo se deben en gran parte a los cambios producidos sobre los sistemas de neurotransmisión.

En la actualidad, el diagnóstico de la enfermedad y la valoración de su progresión no están basados en las mediciones de dichos neurotransmisores, sin embargo, existen cambios característicos en los niveles de éstos últimos que sugieren que podrían tener gran utilidad en la práctica clínica.

Por esta razón, se recomendaría valorar el desarrollo de nuevos biomarcadores basados en los sistemas de neurotransmisión sináptica, los cuales, podrían desempeñar un papel trascendental en cuanto a estrategias de prevención o diagnóstico precoz de la enfermedad, para así, tratar de evitar su progresión antes de que el daño neural sea irreversible.

Cabe destacar, que se necesitan más estudios en cuanto al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y su relación con la alteración de neurotransmisores que aporten mayor información para poder validar su uso de manera eficaz junto con los demás métodos que actualmente existen.

REFERENCIAS

1. Carazo ET, Blanco MN. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la demencia en atención primaria. SEMERGEN- de Familia Medicina. 2001;27(11):575-586. [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(01\)74030-0](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(01)74030-0)
2. Herrera-Rivero M, Hernández-Aguilar ME, Manzo J, Aranda-Abreu GE. Enfermedad de Alzheimer: inmunidad y diagnóstico. Revista de neurología. 2010;51(3):153-164. <https://doi.org/10.33588/rn.5103.2009531>
3. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. The Lancet. 1997;349(9064):1546-1549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)10203-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10203-8)
4. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters: (On certain peculiar diseases of old age. Hist

- Psychiatry. marzo de 1991;2(5):74-101. <https://doi.org/10.1177/0957154X9100200506>
5. Querfurth HW, LaFerla FM. Mechanisms of disease. N Engl J Med. 2010;362(4):329-344. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0909142>
 6. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, DeKosky ST, Mufson EJ. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Neurology. 1 de mayo de 2007;68(18):1501-8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260698.46517.8f>
 7. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. Eur J Neurol. enero de 2018;25(1):59-70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
 8. Altuna-Azkargorta M, Mendioroz-Iriarte M. Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer. Neurología. 2018; <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.006>
 9. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. The Lancet. julio de 2016;388(10043):505-17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
 10. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Rimmner JB, et al. Apolipoprotein E, survival in Alzheimer's disease patients, and the competing risks of death and Alzheimer's disease. Neurology. 1 de julio de 1995;45(7):1323-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.7.1323>
 11. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. The Lancet Neurology. marzo de 2011;10(3):241-52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70325-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70325-2)
 12. González Rodríguez VM, Martín Martín C, Martín Prieto M, González Moneo MJ, García de Blas González F, Riu Subirana S. La enfermedad de Alzheimer. SEMERGEN - Medicina de Familia. enero de 2004;30(1):18-33. [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(04\)74266-5](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(04)74266-5)
 13. Rhein V, Eckert A. Effects of Alzheimer's amyloid-beta and tau protein on mitochondrial function-role of glucose metabolism and insulin signalling. Archives of Physiology and Biochemistry. enero de 2007;113(3):131-41. <https://doi.org/10.1080/13813450701572288>
 14. Reynaldo Fernández G, Pardo Andréu G, Guevara García M, Cascudo Barral N, Carrasco García MR. Teorías acerca de los mecanismos celulares y moleculares en la enfermedad de Alzheimer. Revista Cubana de Medicina. 2008;47(3):0-0.
 15. Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colli LP, Demey I, Fernández MC, et al. Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. Neurología Argentina. 2011;3(2):120-137. [https://doi.org/10.1016/S1853-0028\(11\)70026-X](https://doi.org/10.1016/S1853-0028(11)70026-X)
 16. Gil Gregorio P. Criterios diagnósticos. Beneficios del diagnóstico precoz. Revista Española de Geriatria y Gerontología. junio de 2016;51:7-11. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(16\)30137-8](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(16)30137-8)
 17. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. Nature reviews Molecular cell biology. 2007;8(2):101. <https://doi.org/10.1038/nrm2101>
 18. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. Nature. 2004;430(7000):631. <https://doi.org/10.1038/nature02621>
 19. Rossi G, Dalprà L, Crosti F, Lissoni S, Sciacca FL, Catania M, et al. A new function of microtubule-associated protein tau: Involvement in chromosome stability. Cell Cycle. 15 de junio de 2008;7(12):1788-94. <https://doi.org/10.4161/cc.7.12.6012>
 20. Robles A, Del Ser T, Alom J, Pena-Casanova J. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. Neurología. 2002;17(1):17-32.

21. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*. agosto de 2007;6(8):734-46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
22. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*. 2015;5(1):3-14.
23. Lister JP, Barnes CA. Neurobiological Changes in the Hippocampus During Normative Aging. *Arch Neurol* [Internet]. 1 de julio de 2009 [citado 11 de agosto de 2019];66(7). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.125>
24. Masliah E, Mallory M, Alford M, DeTeresa R, Hansen LA, McKeel DW, et al. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology*. 9 de enero de 2001;56(1):127-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.1.127>
25. Kandimalla R, Reddy PH. Therapeutics of neurotransmitters in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;57(4):1049-1069. <https://doi.org/10.3233/JAD-161118>
26. Mesulam M-M, Van Hoesen GW. Acetylcholinesterase-rich projections from the basal forebrain of the rhesus monkey to neocortex. *Brain research*. 1976;109(1):152-157. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(76\)90385-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90385-1)
27. Manzano-Palomo S, De la Morena-Vicente MA, Barquero MS. Neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2006;42(6):350-353. <https://doi.org/10.33588/rn.4206.2005219>
28. H Ferreira-Vieira T, M Guimaraes I, R Silva F, M Ribeiro F. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Current neuropharmacology*. 2016;14(1):101-115. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666150716165726>
29. Strada O, Vyas S, Hirsch EC, Ruberg M, Brice A, Agid Y, et al. Decreased choline acetyltransferase mRNA expression in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer disease: an in situ hybridization study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 15 de octubre de 1992;89(20):9549-53. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.20.9549>
30. Gazulla J, Caverio-Nagore M. Glutamato y enfermedad de Alzheimer. *Revista de neurología*. 2006;42:427-32. <https://doi.org/10.33588/rn.4207.2005223>
31. Ruiz-Mejía AF, Pérez-Romero GE, Ángel-Macías MA. Ataque cerebrovascular isquémico: fisiopatología desde el sistema biomédico y su equivalente en la medicina tradicional china. *Rev Fac Med*. 1 de enero de 2017;65(1):137-44. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1.57508>
32. Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M, Vazquez-Valls E, González-Castañeda RE, Beas-Zarate C. Estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA. *Neurología*. 2012;27(5):301-310. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.10.014>
33. Esposito Z, Belli L, Toniolo S, Sancesario G, Bianconi C, Martorana A. Amyloid β , Glutamate, Excitotoxicity in Alzheimer's Disease: Are We on the Right Track? *CNS Neurosci Ther*. agosto de 2013;19(8):549-55. <https://doi.org/10.1111/cns.12095>
34. Revett TJ, Baker GB, Jhamandas J, Kar S. Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2013;38(1):6. <https://doi.org/10.1503/jpn.110190>
35. Rammes G, Hasenjaeger A, Sroka-Saidi K, Deussing JM, Parsons CG. Therapeutic significance of NR2B-containing NMDA receptors and mGluR5 metabotropic glutamate receptors in mediating the synaptotoxic effects of β -amyloid oligomers on long-term potentiation (LTP) in murine hippocampal slices.

- Neuropharmacology. mayo de 2011;60(6):982-90. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.051>
36. Domingues A, Almeida S, Dacruzsilva E, Oliveira C, Rego A. Toxicity of β -amyloid in HEK293 cells expressing NR1/NR2A or NR1/NR2B N-methyl-D-aspartate receptor subunits. *Neurochemistry International*. mayo de 2007;50(6):872-80. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.03.001>
37. Chen J, Herrup K. Glutamine as a Potential Neuroprotectant in Alzheimer's Disease. En: *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline*. Elsevier; 2015. p. 761-771. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407824-6.00070-7>
38. Robinson SR. Neuronal expression of glutamine synthetase in Alzheimer's disease indicates a profound impairment of metabolic interactions with astrocytes. *Neurochemistry International*. abril de 2000;36(4-5):471-82. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(99\)00150-3](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(99)00150-3)
39. Butterfield DA, Poon HF, St. Clair D, Keller JN, Pierce WM, Klein JB, et al. Redox proteomics identification of oxidatively modified hippocampal proteins in mild cognitive impairment: Insights into the development of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*. mayo de 2006;22(2):223-32. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.11.002>
40. Olabarria M, Noristani HN, Verkhratsky A, Rodríguez JJ. Age-dependent decrease in glutamine synthetase expression in the hippocampal astroglia of the triple transgenic Alzheimer's disease mouse model: mechanism for deficient glutamatergic transmission? *Mol Neurodegeneration*. 2011;6(1):55. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-55>
41. Le Prince G, Delaere P, Fages C, Lefrançois T, Touret M, Salanon M, et al. Glutamine synthetase (GS) expression is reduced in senile dementia of the Alzheimer type. *Neurochemical research*. 1995;20(7):859-862. <https://doi.org/10.1007/BF00969698>
42. Wu Z, Guo Z, Gearing M, Chen G. Tonic inhibition in dentate gyrus impairs long-term potentiation and memory in an Alzheimer's disease model. *Nature communications*. 2014;5:4159. <https://doi.org/10.1038/ncomms5159>
43. Sanacora G, Fenton LR, Fasula MK, Rothman DL, Levin Y, Krystal JH, et al. Cortical γ -aminobutyric acid concentrations in depressed patients receiving cognitive behavioral therapy. *Biological psychiatry*. 2006;59(3):284-286 <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.015>
44. Walia V, Gilhotra N. GABAergic Influence in the Antidepressant Effect of Fluoxetine in Unstressed and Stressed Mice. *J App Pharma Sci* [Internet]. 2017 [citado 21 de agosto de 2019]; Disponible en: http://www.iapsonline.com/admin/php/uploads/2203_pdf.pdf
45. Ulrich D. Amyloid- β impairs synaptic inhibition via GABAA receptor endocytosis. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(24):9205-9210. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0950-15.2015>
46. Garcia-Alloza M, Tsang SW, Gil-Bea FJ, Francis PT, Lai MK, Marcos B, et al. Involvement of the GABAergic system in depressive symptoms of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. agosto de 2006;27(8):1110-7. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.06.003>
47. Mario ÁS, Ivonne P, Arnoldo PS, Marilet ÁS, Lázaro Á. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Mex Neuroci*. 2008; 9(3): 196-201
48. Lapuente FR, Navarro JPS. CAMBIOS NEUROPSICOLÓGICOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO NORMAL. 1. 1998;14(1):27-43.
49. Bondareff W, Mountjoy CQ, Roth M. Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus ceruleus) in senile dementia. *Neurology*. 1982;32(2):164-164. <https://doi.org/10.1212/WNL.32.2.164>
50. Orozco AR, Briseño RE, De Robles XF, Wong GACO. Neuroimagen en enfermedad de Alzheimer y otras

demencias. ARCHIVOS DE NEUROCIENCIAS. 2016;45.

51. Gallant M, Rak M, Szeghalmi A, Del Bigio MR, Westaway D, Yang J, et al. Focally Elevated Creatine Detected in Amyloid Precursor Protein (APP) Transgenic Mice and Alzheimer Disease Brain Tissue. J Biol Chem. 6 de enero de 2006;281(1):5-8. <https://doi.org/10.1074/jbc.C500244200>
52. McLaurin J, Golomb R, Jurewicz A, Antel JP, Fraser PE. Inositol Stereoisomers Stabilize an Oligomeric Aggregate of Alzheimer Amyloid β Peptide and Inhibit A β -induced Toxicity. J Biol Chem. 16 de junio de 2000;275(24):18495-502. <https://doi.org/10.1074/jbc.M906994199>
53. Orellana DI, Lujambio DPS, Dhyver DC, Díaz DM, Gil DA, Jasso DRR, et al. TRABAJOS EN CARTEL. XXXVI CURSO ANUAL DE RADIOLOGÍA SMRI. :5.
54. Voevodskaya O, Sundgren PC, Strandberg O, Zetterberg H, Minthon L, Blennow K, et al. Myo-inositol changes precede amyloid pathology and relate to APOE genotype in Alzheimer disease. Neurology. 2016;86(19):1754-1761. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002672>
55. Kantarci K. Proton MRS in mild cognitive impairment [Internet]. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2013 [citado 31 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmri.23800>
56. Modrego PJ, Pina MA, Fayed N, Díaz M. Changes in metabolite ratios after treatment with rivastigmine in Alzheimer's disease. CNS drugs. 2006;20(10):867-877. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620100-00006>