



NEUROTRANSMISIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, EFECTOS EN LA COMUNICACIÓN SINÁPTICA

Autores: Ivanis Idael Corría Milán¹, Luz Amada Maceo Álvarez², Eric Jesús Agil-Vázquez³

¹ Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9934-2462>

² Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3642-4000>

³ Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0013-6533>

E-mail del primer autor: oslymm3@gmail.com

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer representa la demencia más frecuente a nivel mundial. Como trastorno neurodegenerativo, las alteraciones histopatológicas que provoca conlleva a que los niveles de algunos de los principales neurotransmisores se vean afectados. **Objetivo:** Describir cómo la enfermedad de Alzheimer afecta los sistemas de neurotransmisión sináptica. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica, en el periodo del 12 de julio del 2021 al 24 de agosto del 2021. La búsqueda se efectuó a través de la biblioteca virtual de salud de Infomed, y de bases de datos principales como: SciELO, Medigraphic, Pubmed. Se consultaron publicaciones de prensa y documentos de internet del 2000 al 2020, en español e inglés. **Desarrollo:** las sinapsis colinérgicas se ven particularmente afectadas en la enfermedad por la neurotoxicidad generada por los oligómeros de A β y la pérdida sináptica resultante es el principal correlato del deterioro cognitivo. Se produce una mayor liberación presináptica de glutamato y una falla en la recaptación por parte de los receptores



de membrana. Se favorece el exceso de glutamato presente en la enfermedad.

Conclusiones: son los sistemas colinérgicos y glutaminérgicos los que tienen un papel relevante en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: neurotransmisores, demencia, sinapsis.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso biológico, irreversible y universal, que con el transcurso del tiempo ocurre en todo ser vivo a consecuencia de la interacción de la genética del individuo y su medio ambiente. Hoy en día, la población mundial presenta altas cifras de personas envejecidas, lo cual constituye un punto importante de análisis para gran número de organizaciones, debido a las repercusiones de tal hecho para la sociedad en general.¹ Dichas cifras hacen que en el área de la salud se despierte una preocupación sostenida por la necesidad de comprender las principales causas de morbilidad geriátrica en el mundo, para que sobre esa base sea posible enfocar el trabajo de los profesionales de la salud. Entre las más importantes afecciones que tributan a este proceso, se encuentran las enfermedades crónicas degenerativas, como son las cardiovasculares y el cáncer; con destaque, dentro de este grupo, las enfermedades neurodegenerativas y particularmente, la enfermedad de Alzheimer (en lo adelante, EA).^{1, 2}

Desde su descripción por Alois Alzheimer, en 1906, el concepto de EA fue desarrollándose a lo largo de la historia. Kraepelin empleó el término por primera vez en la octava edición del Manual de Psiquiatría (1910); y un paso de avance importante que contribuyó en gran medida a la evolución del conocimiento sobre la enfermedad fue el realizado por diversas instituciones estadounidenses a finales del siglo XX e inicios del XXI.³

La EA se ha convertido en un problema creciente en el orden médico, psiquiátrico, neurológico, epidemiológico, social y económico, particularmente en los países con una alta expectativa de vida.⁴

Se estima que, a nivel global, la EA afecta a cerca de 18 a 22 millones de personas, cifra que 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.^{4,5,6}

Aparejado, 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. 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. 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. Incluso algunos estudios evidencian que cerca de un 16% de las personas mayores de 70 años presentan un deterioro cognitivo leve (en lo adelante, DLC). 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.^{4, 5, 6}

En Cuba entre 70 000 y 100 000 personas padecen de EA u otra causa de demencia, cifra que se duplicó para el año 2020.^{4,5,6}

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.^{4,5,6}

De esta manera los autores de la presente revisión se plantean como interrogante científica: ¿qué efectos provoca el deterioro que sufren los pacientes con Alzheimer sobre los procesos de la neurotransmisión?

OBJETIVOS

1. Describir cómo la enfermedad de Alzheimer afecta los sistemas de neurotransmisión sináptica.



2. Identificar los neurotransmisores afectados como consecuencia del deterioro cognitivo en la EA.

DESARROLLO

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que hace que el sujeto que la padece sufra cambios microscópicos en el tejido del cerebro y una pérdida constante de acetilcolina, que es vital para el funcionamiento del cerebro. Esta sustancia es la responsable de que las células nerviosas se comuniquen entre ellas: está presente en actividades mentales relacionadas al pensamiento, la memoria y el aprendizaje. La fisiología del envejecimiento del paciente, sus antecedentes genéticos y la circulación cerebral son partes clave de esta enfermedad.⁷

Características patológicas de la EA

En la EA se observa una pérdida selectiva de neuronas en el hipocampo y la corteza. Los cerebros de los pacientes con EA muestran dos lesiones características: las placas seniles, o de amiloide, que son extracelulares, y los ovillos neurofibrilares, formados por proteína Tau hiperfosforilada, intracelulares. La pregunta clave es si las placas y ovillos efectivamente causan la EA o corresponden al resultado de eventos patológicos más tempranos. De hecho, en los individuos con EA, la correlación entre la densidad de placas de amiloide y la severidad de la enfermedad es pobre. Por otro lado, si bien la aparición de los ovillos neurofibrilares muestra una correlación buena con el deterioro cognitivo, parece ser un evento más tardío.⁸

Por tanto, si se tratara de resumir, serían 2 las características patológicas de la EA:

- Placas seniles (depósitos extracelulares compuestos por neuritas distróficas y degeneradas, microglía y astrocitos reactivos pero principalmente por el péptido β -amiloide (en lo adelante, β A), un producto derivado del catabolismo de la proteína precursora del amiloide (en lo adelante, APP)
- Ovillos neurofibrilares intracelulares (filamentos helicoidales en pares)⁹



El depósito de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares conduce a la pérdida de sinapsis y neuronas, lo que provoca una atrofia macroscópica de las áreas afectadas del encéfalo, por lo general desde el lóbulo temporal mesial.⁹

El mecanismo por el cual el péptido beta-amiloide y los ovillos neurofibrilares causan tal daño no se conoce bien.⁹

Existen varias teorías:

1. Hipótesis del péptido beta-amiloide

Esta teoría postula que el desequilibrio entre la formación y la eliminación de βA y su posterior acumulación es el desencadenante de una serie de eventos negativos (disfunción sináptica, inflamación glial, hiperfosforilación, agregación de τ en ovillos), lo que desemboca en la muerte neuronal. La principal novedad de esta hipótesis radicó en conferir al βA un papel causal sobre la vía de la proteína τ , que sería un evento de naturaleza secundaria.¹⁰

Estudios experimentales sugieren que el βA soluble producido por las células del cerebro, difunde a través de los espacios extracelulares para drenar con el líquido intersticial a través de las vías de drenaje linfático en las paredes de los capilares y las arterias en los ganglios linfáticos cervicales. A lo largo de esta vía hay numerosas enzimas (neprilisina, enzima degradadora de insulina, plasmina, enzimas convertidoras de angiotensina, catepsina) y vías (transporte transmural del βA mediado por LRP-1) para la eliminación del βA que fallan en la EA.¹⁰

El patrón de acumulación sugiere que el βA se deposita en las vías linfáticas por las cuales los solutos drenan desde el cerebro. Las concentraciones de neprilisina y LRP-1 en las paredes vasculares están reducidas en la EA ya que el envejecimiento, el endurecimiento de las arterias cerebrales y los cambios en las membranas basales vasculares se asocian con el desarrollo de angiopatía amiloide cerebral dificultando el drenaje del βA proveniente del cerebro.¹⁰

Cuando la eliminación del βA soluble proveniente del cerebro fracasa, el principal efecto visible es la acumulación de βA insoluble como placas en el parénquima



cerebral y en las paredes de los vasos sanguíneos como angiopatía amiloide cerebral.¹⁰

Desde un punto de vista fisiológico tanto el β A como la APP tienen sus funciones caracterizadas. Por un lado, el β A en unos niveles adecuados es capaz de amortiguar la transmisión excitatoria y prevenir la hiperactividad celular, regulando la actividad sináptica.¹⁰

Por su parte, la APP es una proteína transmembrana de tipo 1 a la que se ha atribuido un papel crítico durante el desarrollo embrionario del SNC y periférico, actuando como molécula de adhesión intercelular en la formación de sinapsis en el SNC, en la unión neuromuscular y en la migración de los precursores neuronales hacia la corteza cerebral. Posee un dominio extra citoplasmático que interactúa con varios ligandos para después translocarse al núcleo e intervenir en la señalización de rutas que intervienen en la adhesión celular y la plasticidad sináptica.¹⁰

2. Hipótesis de la proteína τ (en lo adelante, Tau)

Los ovillos neurofibrilares se diferencian de las placas seniles en que se trata de depósitos intracelulares compuestos de la proteína asociada a microtúbulos τ anormalmente plegada e hiperfosforilada. En la EA esta proteína τ se agrega formando filamentos helicoidales pareados y adoptando una conformación de lámina β .^{11, 12}

Los ovillos neurofibrilares se localizan preferentemente en aquellas zonas donde se produce una disfunción neuronal mientras que la localización de las placas seniles es mucho más general e inespecífica dentro del cerebro de los pacientes.^{11,12}

Una característica de la EA es la acumulación intraneuronal de proteínas tau hiperfosforilada, lo que se denomina como PHF o filamentos helicoidales apareados. Se trata de un acontecimiento temprano que parece preceder al ensamblaje de los filamentos. Las proteínas τ fosforiladas interactúan con los neurofilamentos y microtúbulos, perturbando la estabilidad del citoesqueleto neuronal al unirse en



filamentos. Tras la muerte de las células con ovillos, el material patológico permanece en el espacio extracelular constituyendo los ovillos fantasmas.^{11,12}

Acciones tóxicas del péptido β -amiloide y la proteína τ sobre el transporte axonal y disfunción sináptica

En un cerebro con Alzheimer se produce una importante pérdida neuronal. La muerte de las neuronas está relacionada, principalmente, con dos tipos de alteraciones: la acumulación de placas de proteína beta-amiloide y de ovillos neurofibrilares de proteína Tau. Estas placas y ovillos afectan al funcionamiento y a la supervivencia de las neuronas, ya que, además de generarse procesos de toxicidad, interrumpen la capacidad de las neuronas para comunicarse entre sí, conduciendo inevitablemente a su muerte.¹³

Este proceso neuropatológico suele iniciarse en una zona muy concreta del cerebro: el hipocampo. No obstante, a medida que la enfermedad avanza, otras regiones cerebrales también se verán afectadas.¹³

La pérdida de sinapsis es la mejor correlación neuropatológica del deterioro cognitivo en la EA. Esta pérdida ocurre desde la fase de deterioro cognitivo leve en áreas de la corteza asociativa temporal y frontal, así como en regiones del hipocampo como la capa molecular del giro dentado aunque paralelamente se da un crecimiento compensatorio del resto de sinapsis. En la EA leve existe una reducción de hasta un 25% de la proteína sinaptofisina en las vesículas presinápticas. Así, los oligómeros de β A son sinaptotóxicos ya que estos pueden inhibir la potenciación a largo plazo en el hipocampo (LTP), así como facilitar la depresión a largo plazo (LTD).¹⁴

El resultado neto de este desequilibrio sería un deterioro de la plasticidad sináptica y debilitamiento de las sinapsis que morfológicamente se traduciría en una pérdida de espinas dendríticas y funcionalmente en una pérdida de la memoria. Las vías moleculares de esta disfunción sináptica incluirían efectos sobre receptores ionotrópicos (NMDAR, AMPAR) y metabotrópicos de glutamato (mGluR) facilitando su endocitosis, sobre la recaptación de glutamato a nivel postsináptico y sobre receptores colinérgicos (en la EA existe una reducción de los niveles de la CAT en



neocórtex e hipocampo, de la enzima sintetizadora de acetilcolina, de la tasa de acetilcolina, de acetilcolinesterasa y del número de receptores nicotínicos). Se inhiben así moléculas de señalización importantes para la memoria y la liberación de neurotransmisores.¹⁵

El péptido β A se une también a los receptores de neurotrofina p75 (p75NTR) y de la tirosina quinasa B (trkB o BDNF), exacerbando una situación en la cual los niveles de factor trófico derivado del cerebro o BDNF y de factor de crecimiento nervioso o NGF están suprimidos. Este péptido afecta al receptor nicotínico de acetilcolina y a su liberación en el terminal presináptico.¹⁵

Las neurofinas son sustancias que promueven la proliferación, diferenciación y supervivencia de las neuronas y glía que median el aprendizaje, la memoria y el comportamiento. Los receptores de neurofinas que se encuentran elevados en cerebros sanos están drásticamente reducidos en casos de EA. Asimismo, en el Alzheimer y los niveles de BDNF están deprimidos.¹⁵

La deficiencia de proyecciones colinérgicas en la EA se ha relacionado con la acumulación de β A y proteína τ . Los receptores nicotínicos de acetilcolina presinápticos ($\alpha 7$) son esenciales para el procesamiento cognitivo y sus niveles aumentan en la EA temprana antes de disminuir posteriormente, siendo el sustrato al que se une β A.¹⁵

La estimulación farmacológica de los receptores muscarínicos y nicotínicos de acetilcolina post-sinápticos activa la PKC, favoreciendo el procesamiento de la APP y limitando la fosforilación de tau. La acumulación de la proteína τ provoca, a su vez, la pérdida de su función y alteraría el transporte axonal de proteínas, lo que tendría consecuencias negativas para las neuronas. Se cree que la apoptosis es el mecanismo de muerte neuronal predominante en la EA.¹⁵

La agregación e hiperfosforilación de τ en ovillos neurofibrilares activaría las caspasas que iniciarían la cascada apoptótica causando la muerte de las neuronas portadoras de dichos ovillos. En relación con el sistema catecolaminérgico, en los pacientes con EA se encuentran parcialmente alterados las catecolaminas y sus metabolitos en algunas áreas cerebrales. Estas alteraciones son más graves en los



casos de EA temprana. Igualmente, se encuentra alterado parcialmente el sistema serotoninérgico, en especial en el lóbulo temporal, lo cual podría ser responsable de trastornos conductuales con reacciones agresivas y de irritabilidad.¹⁵

Por otra parte, la alteración funcional del sistema somatotropinérgico parece tener relación con la disfunción cognitiva de estos pacientes. Suele ser habitual una pérdida selectiva de somatostatina en el neocórtex, hipocampo y LCR, lo cual es causa de una hiperrespuesta de la hormona de crecimiento. La disfunción del sistema corticotropinérgico parece ser global en los pacientes con EA porque los niveles de ACTH en el LCR se encuentran disminuidos.¹⁵

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y NEUROTRANSMISIÓN

Alteración de diversos Neurotransmisores en LCR en la Enfermedad de Alzheimer

1. Acetilcolina

La acetilcolina (en lo adelante, ACh) se sintetiza a partir de los núcleos basales de Meynert, situado en el prosencéfalo. La enzima acetilcolintransferasa (en lo adelante, AChT) es la encargada de sintetizar la ACh a partir de la colina por acción de la acetilcoenzima A.¹⁶

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. 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.¹⁶

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. 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.^{16, 17}

2. Glutamato y glutamina

El aminoácido glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC.¹⁶ Luego de su liberación, este va a interactuar con sus receptores, los cuales se pueden clasificar en dos tipos: los receptores metabotrópicos (mGluRs) y los receptores ionotrópicos.¹⁸

Revet y col.¹⁹ 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. 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.

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.¹⁸

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. 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 está inversamente correlacionado con el número de placas de A β . 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. Todo esto sugiere que el ciclo de glutamato-glutamina puede verse alterado en la EA.¹⁸



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.¹⁸

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.²⁰

Varias líneas de evidencia sugieren que la disfunción de los sistemas GABAaminérgicos 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. Además, en distintos estudios con animales se ha demostrado que el aumento del tono GABAérgico ejerce un efecto antidepresivo.²⁰

Ulrich²¹, 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 disminuidos¹⁶. 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.¹⁶

4. Noradrenalina

La Noradrenalina (en lo adelante, NA) se sintetiza en las células cromafines y en los ganglios y nervios simpáticos.²³



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.²³

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.²³

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.²³

Los autores de la presente revisión son partidarios de que el conocimiento de los mecanismos que ocasionan la toxicidad en los pacientes con EA constituye la base para el diagnóstico temprano y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Restablecer la actividad de los neurotransmisores afectados constituye hasta el presente uno de los tratamientos más accesibles.

CONCLUSIONES

- ✓ Los sistemas colinérgicos y glutamatérgicos son los sistemas principales de neurotransmisión implicados en la fisiopatología de la EA y son los responsables de la mayor parte de la constelación de síntomas que esta entidad trae aparejado.
- ✓ Neurotransmisores como la acetilcolina, noradrenalina y glutamato son los principales ejemplos cuya afectación es evidente en la enfermedad, de ahí que las actuales estrategias terapéuticas centren su atención en restablecer la actividad de los mismos.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. León M, Cedeño R, Rivero R, Rivero J, García D, Bordón L. La teoría del estrés oxidativo como causa directa del envejecimiento celular. *Medisur* [revista en Internet]. 2018 [citado 10 de marzo de 2021];16(5):[aprox.13p]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3798/2633>
2. Naranjo Y, Figueroa M, Cañizares R. Envejecimiento poblacional en Cuba. *Gac Méd Espirit* [revista en Internet]. 2015 [citado 10 de marzo de 2021];17(3):[aprox. 8p]. Disponible en: http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/830/html_79
3. Custodio N, Montesinos R, Alarcón J. Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Rev Neuropsiquiatr* [revista en Internet]. 2018 [citado 10 de marzo de 2021];81(4):[aprox. 26p]. Disponible en: Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972018000400004
4. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* enero de 2018;25(1):59-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
5. Altuna-Azkargorta M, Mendioroz-Iriarte M. Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología.* 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.006>
6. 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. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
7. Universidad de Valencia [sede Web]. Lugo: Ines Luján; 2016 [citado 10 de marzo de 2021]. La fisiopatología del Alzheimer: últimos avances. Disponible en: <https://www.uv.es/uvweb/master-fisiologia/es/blog/fisiopatologia-del-alzheimer-ultimos-avances-1285952573044/GasetaRecerca.html?id=128595436965>



8. Delacourte A, Buee L. Tau pathology: a marker of neurodegenerative disorders. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 371-376.
9. Alzheimer's Association: 2017 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 13:325-373, 2017.
10. Muresan V, Ladescu Muresan Z. Amyloid- β precursor protein: Multiple fragments, numerous transport routes and mechanisms. *Experimental Cell Research*. 2015;973: 1-9.
11. Kumar A, Singh A. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports*. 2015;67(2): 195-203
12. Frost B, Gotz J, Feany BM. Connecting the dots between tau dysfunction and neurodegeneration. *Cell Biology*. 2015;25(1): 46-53.
13. Fundación Pasqual Maragall [sede Web]; 2020 [citado 10 de marzo de 2021]. ¿A qué áreas del cerebro afecta la enfermedad de Alzheimer?. Disponible en: <https://blog.fpmaragall.org/areas-del-cerebro>
14. Sorrentino P, Iuliano A, Polverino A, Jacini F, Sorrentino G. The dark sides of amyloid in Alzheimer's disease pathogenesis. *FEBS Lett*. 2014;(588): 641-652.
15. Pedrosa Serrano M. Mecanismos bioquímicos de la Enfermedad de Alzheimer: Aproximaciones terapéuticas [tesis doctoral]. Madrid; Universidad Complutense; 2015.
16. Kandimalla R, Reddy PH. Therapeutics of neurotransmitters in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017; 57(4):1049-1069. Available from: <https://doi.org/10.3233/JAD-161118>
17. 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. Available from: <https://doi.org/10.2174/1570159X13666150716165726>
18. 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. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407824-6.00070-7>

19. 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. Available from: <https://doi.org/10.1503/jpn.110190>

20. 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.japsonline.com/admin/php/uploads/2203_pdf.pdf

21. Ulrich D. Amyloid- β impairs synaptic inhibition via GABAA receptor endocytosis. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(24):9205-9210. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0950-15.2015>

22. 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. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002672>

23. Álvarez A, Rodríguez JM, Salas A. Influencia de la enfermedad de Alzheimer en los sistemas de neurotransmisión sináptica. *Revista Médica Sinergia [revista en Internet]* 2020. [citado 10 de marzo de 2021]; 5(4). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2008/rmn083f.pdf>