

Contribución Especial

Alteraciones de los mecanismos fisiológicos de la sinapsis en la enfermedad de alzheimer

Alterations in the physiological mechanisms of synapsis in alzheimer's

W López Amaya Oscar Lenin^{1,a}; Jose Carlos Carrera Huaman^{2,b}; Piero Felix Raúl Castro Sánchez^{2,b}; Ferre Pantigoso Pedro Valentin^{2,b}; Flores Cotrina Tatiana Alexandra^{2,b}

Filiación:

1. Universidad Nacional del Santa, Chimbote, Perú
- a. Doctor en Medicina; médico especialista en emergencia y desastres.
- b. Estudiante de medicina humana

Correspondencia: López Amaya Oscar Lenin, olopeza@uns.edu.pe

ID ORCID del autor

López Amaya Oscar Lenin	https://orcid.org/0009-0009-4844-5846
José Carlos Carreras Huaman	https://orcid.org/0009-0004-8244-0364
Piero Félix Raúl Castro Sánchez	https://orcid.org/0009-0008-0941-4177
Ferre Pantigoso Pedro Valentín	https://orcid.org/0009-0009-0040-3575
Flores Cotrina Tatiana Alexandra	https://orcid.org/0009-0005-6592-9982

Declaración de autoría: Los autores declaran que participaron en conceptualización, metodología, software, investigación, curación de datos, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios del autor y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 05-12-2025.

Aceptado: 15-04-2026.

Publicado: 30-06-2026.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia y se caracteriza por una disfunción sináptica temprana que precede a la neurodegeneración y al deterioro cognitivo. El objetivo de esta revisión fue analizar la evidencia científica disponible sobre las alteraciones de los mecanismos fisiológicos de las sinapsis implicadas en la progresión de la EA, considerando los cambios en proteínas sinápticas, las modificaciones estructurales de la sinapsis y la contribución del daño oxidativo y la activación glial. Se realizó una revisión narrativa de la literatura utilizando estudios publicados en revistas biomédicas indexadas, priorizando investigaciones recientes sobre fisiología sináptica, biomarcadores y mecanismos moleculares de la enfermedad. La evidencia muestra que proteínas como SNAP-25, PSD-95, neurogranina, β -sinucleína y NPTX2 constituyen biomarcadores sensibles de disfunción sináptica. Asimismo, la reducción de la densidad sináptica, la pérdida de espinas dendríticas y las alteraciones en la transmisión glutamatérgica y GABAérgica representan eventos tempranos estrechamente relacionados con el deterioro cognitivo. De igual forma, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la activación persistente de microglía y astrocitos favorecen la neuroinflamación y la eliminación aberrante de sinapsis funcionales mediante mecanismos dependientes del sistema del complemento. En conjunto, estos procesos constituyen mecanismos fisiopatológicos centrales en la EA y representan potenciales biomarcadores y blancos terapéuticos para el diagnóstico precoz y el desarrollo de estrategias dirigidas a preservar la integridad sináptica.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; Sinapsis; Neurodegeneración; Neuroinflamación; Biomarcadores. (Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia and is characterized by early synaptic dysfunction that precedes neurodegeneration and cognitive decline. This review aimed to analyze the available scientific evidence on alterations in the physiological mechanisms of synapses involved in AD progression, focusing on changes in synaptic proteins, structural synaptic remodeling, oxidative stress, and glial activation. A narrative review of the literature was conducted using studies published in indexed biomedical journals, emphasizing recent evidence on synaptic physiology, biomarkers, and molecular mechanisms of AD. Current evidence indicates that synaptic proteins, including SNAP-25, PSD-95, neurogranin, β -synuclein, and NPTX2, are sensitive biomarkers of synaptic dysfunction. In addition, synaptic density loss, dendritic spine degeneration, and alterations in glutamatergic and GABAergic neurotransmission are early events strongly associated with cognitive impairment. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and persistent activation of microglia and astrocytes further promote neuroinflammation and complement-mediated elimination of functional synapses. Collectively, these mechanisms play a central role in AD pathophysiology and represent promising biomarkers and therapeutic targets for early diagnosis and interventions aimed at preserving synaptic integrity.

Keywords: Alzheimer Disease; Synapses; Neurodegenerative Diseases; Neuroinflammatory Processes; Biomarkers. (Source: MeSH-NLM)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las formas más prevalentes de demencia, imponiendo una carga significativa tanto en los individuos afectados como en sus familias y en la sociedad en general. En la EA, uno de los procesos fisiopatológicos más tempranos y determinantes es la degeneración sináptica, la cual compromete la transmisión de señales entre neuronas y contribuye directamente al deterioro cognitivo progresivo [1,2]. Diversas investigaciones han identificado proteínas sinápticas como SNAP25, GAP43, SYT1 y neurogranina, cuyas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo reflejan el grado de daño sináptico y se relacionan con los principales marcadores neuropatológicos de la enfermedad, como la acumulación de β -amiloide y la proteína tau fosforilada [1,2]. Además, estas alteraciones se asocian con la activación glial, la reducción del volumen hipocampal y la atrofia de

la materia gris, lo que evidencia que la sinapsis constituye uno de los blancos fisiológicos más vulnerables en la EA [1]. En particular, la proteína SNAP25 destaca como un biomarcador potencial de disfunción sináptica por su fuerte correlación con las áreas corticales afectadas y su vínculo con el deterioro cognitivo, apoyando la importancia de estudiar la sinapsis como un punto clave para comprender los mecanismos fisiológicos alterados en esta enfermedad [2].

El deterioro bioquímico y molecular también se refleja a nivel estructural, donde las alteraciones en la morfología y densidad sináptica muestran el impacto directo del proceso neurodegenerativo [3]. La evidencia morfológica respalda que la alteración de la sinapsis en el prosencéfalo constituye uno de los principales mecanismos fisiopatológicos de la EA [3]. Asimismo, se ha

demostrado que el daño oxidativo (factor característico de esta enfermedad) está implicado en la pérdida sináptica de regiones como el hipocampo y la corteza temporal inferior y frontal superior, correlacionándose estrechamente con el deterioro de la memoria y la disminución de la función cognitiva [3,4].

Mediante el uso de microscopía electrónica tridimensional (3D-EM), se ha identificado una disminución en la densidad sináptica acompañada de modificaciones en la morfología de las densidades postsinápticas y alteraciones en la proporción entre sinapsis excitatorias e inhibitorias [3]. Por otra parte, se ha observado que en algunas zonas la neurogranina (Ng), una proteína de unión a la calmodulina postsináptica, puede manifestarse antes de que se produzca un daño sináptico importante, lo que sugiere que la degeneración de las conexiones sinápticas no es únicamente consecuencia de la muerte neuronal,

sino un evento temprano que contribuye a ella [5]. En cuanto a las sinapsis, tanto las excitatorias como las inhibitorias presentan una vulnerabilidad similar en la EA; sin embargo, las excitatorias muestran cambios más marcados en la estructura de las densidades postsinápticas y en su localización dentro de las dendritas, afectando directamente la plasticidad sináptica y la capacidad de almacenamiento de la memoria [3].

Analizar la evidencia científica disponible sobre las alteraciones de los mecanismos fisiológicos de las sinapsis implicadas en el deterioro cognitivo y la progresión de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo los cambios en las proteínas sinápticas, las modificaciones estructurales de la sinapsis y la contribución del daño oxidativo y la activación glial a la pérdida sináptica.

REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

Ahn & Park (2025) en Corea del Sur, realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia molecular disponible sobre la interacción entre β -amiloide ($A\beta$), la fosforilación patológica de Tau y la disfunción de la GTPasa RhoA como mecanismos centrales en la fisiopatología temprana de la enfermedad de Alzheimer (EA). El objetivo principal de estos autores fue integrar tanto descubrimientos experimentales y preclínicos que explican el modo en que las moléculas, mencionadas previamente, convergen para generar pérdida sináptica, desestabilización del citoesqueleto y neurodegeneración progresiva. Tras la revisión exhaustiva, entre los hallazgos más relevantes, describieron que los oligómeros de $A\beta$ activan rutas intracelulares que incrementan la actividad de quinasas como GSK-3 β y CDK5, promoviendo la hiperfosforilación de Tau, lo que contribuye a la formación de ovillos neurofibrilares y al deterioro de la estructura axonal y dendrítica. Asimismo, mostraron que $A\beta$ interactúa con receptores neuronales como PrPC y mGluR5, generando activación de Fyn, MAPK y NF- κ B, rutas que amplifican la toxicidad sináptica e inducen neuroinflamación. Por otro lado, determinaron que la vía RhoA/ROCK constituye un punto clave en el daño sináptico temprano, ya que su activación exagerada altera el citoesqueleto de actina, induce retracción de espinas dendríticas y potencia la producción de $A\beta$, estableciendo un ciclo de retroalimentación que perpetúa el deterioro neuronal. Los autores concluyeron que la convergencia entre la cascada $A\beta$ -Tau-RhoA explica gran parte de los eventos iniciales de disfunción sináptica que preceden al deterioro cognitivo clínico.

Corria Milán et al (2021) en Cuba, buscaron describir el modo por el cual la enfermedad del Alzheimer afectaba los sistemas de neurotransmisión sináptica. Para lo cual realizaron una revisión

bibliográfica, en el periodo del 12 de julio del 2021 al 24 de agosto del 2021; para lo cual utilizaron fuentes como: SciELO, Medigraphic y Pubmed. Tras su revisión sistemática, determinaron que las sinapsis colinérgicas se ven afectadas en el EA, por la neurotoxicidad generada por los oligómeros de $A\beta$ y al mismo tiempo, concluyeron que la pérdida de la actividad sináptica es el principal afectado del deterioro cognitivo. Además, mencionaron que se produce una mayor liberación presináptica de glutamato y falla en la recaptación por parte de receptores de membrana, favoreciendo al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Como conclusión, establecieron que los sistemas colinérgicos y glutaminérgicos tienen un papel relevante en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.

Nilsson et al. (2024), en su artículo "Cerebrospinal fluid biomarker panel for synaptic dysfunction in a broad spectrum of neurodegenerative diseases", compararon los niveles de proteínas sinápticas entre diferentes grupos diagnósticos y evaluaron sus asociaciones con el deterioro cognitivo. Para ello, se basaron en el estudio prospectivo BioFINDER-2, donde cuantificaron 17 proteínas sinápticas en el líquido cefalorraquídeo mediante dos ensayos avanzados de espectrometría de masas. Se incluyeron 958 participantes, entre los cuales había individuos con deterioro cognitivo leve, demencia por enfermedad de Alzheimer (EA), así como personas con otras enfermedades neurodegenerativas. Sus resultados mostraron que 14 de las 17 proteínas sinápticas evaluadas presentaban elevación a lo largo del continuo clínico de la EA. Entre las proteínas con mayores incrementos destacaron SNAP-25, 14-3-3 zeta/delta, β -sinucleína y neurogranina, las cuales mostraron también las asociaciones más fuertes con marcadores de patología amiloide, tau y con la progresión clínica. Por otra parte, las pentraxinas

neuronales se encontraron disminuidas en prácticamente todos los grupos diagnósticos, lo que sugiere un papel como indicadores de degeneración sináptica general. En particular, NPTX2 mostró las asociaciones más sólidas con deterioro cognitivo posterior y con mayor riesgo de progresión clínica, convirtiéndose en un marcador clave para el seguimiento de neurodegeneración. El estudio concluyó en que las múltiples proteínas sinápticas en el LCR permiten identificar los cambios tempranos asociados al deterioro sináptico en la enfermedad de Alzheimer y en otros trastornos neurodegenerativos.

Varela-Vidales et al. (2025), en su artículo "P-tau217 as a Biomarker in Alzheimer's Disease: Applications in Latin American Populations", presentan una revisión exhaustiva sobre el uso de p-tau217 como biomarcador diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer (EA), con énfasis en su aplicabilidad en poblaciones latinoamericanas. El estudio resalta que la EA, caracterizada por la acumulación de placas de β -amiloide (A β) y los ovillos neurofibrilares compuestos de proteína tau, ha sido tradicionalmente diagnosticada mediante métodos invasivos como el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) y neuroimágenes. Sin embargo, el p-tau217 ha emergido como una alternativa más accesible y menos invasiva, demostrando una alta sensibilidad y especificidad para detectar cambios neurodegenerativos en las fases preclínicas de la enfermedad, superando biomarcadores clásicos como p-tau181 y A β 42. En su metodología, los autores recopilaron y analizaron diversos estudios realizados en América Latina, destacando la aplicación del biomarcador p-tau217 en cohortes de países como Perú, Colombia y Brasil, donde los resultados mostraron una alta precisión diagnóstica, aunque con algunas limitaciones metodológicas, como tamaños de muestra pequeños y la falta de confirmación mediante neuroimagen. Las pruebas de p-tau217 en plasma no solo mostraron una correlación positiva con los marcadores clásicos de la EA, sino que también revelaron su capacidad para identificar alteraciones incluso antes de que los síntomas clínicos fueran evidentes. A pesar de los resultados prometedores, el estudio subraya que existen factores clínicos comunes en la región, como hipertensión, diabetes y enfermedad renal crónica, que pueden alterar la interpretación clínica de este biomarcador. En las conclusiones, los autores destacan que p-tau217 tiene un enorme potencial para monitorear la progresión de la EA, identificar a individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad y ofrecer una alternativa a las pruebas de LCR y neuroimagen en regiones con limitaciones de infraestructura. Sin embargo, enfatizan que es crucial realizar más estudios en poblaciones diversas y ajustadas a los contextos específicos de cada región para validar su efectividad y superar las barreras económicas y tecnológicas, particularmente en América Latina, donde los costos y la disponibilidad de técnicas como tau-PET son limitados.

Castro-Suarez et al. (2025) en Perú; se realizó un estudio retrospectivo tipo serie de casos en un centro neurológico terciario de referencia nacional en Lima, en donde se revisaron 547 historias clínicas con diagnóstico de demencia entre 2022 y 2023, identificándose 60 casos con enfermedad de Alzheimer de inicio precoz (EAIP). El objetivo fue describir las características clínicas de la EAIP y compararlas según sexo. La mayoría de los casos fueron mujeres (72%), con una edad media al primer síntoma de 55 años y un tiempo promedio al diagnóstico de 4 años, encontrándose en promedio un deterioro cognitivo severo (MMSE $\approx$ 11,9) y un estadio moderado de demencia (CDR = 2). La variante amnésica fue la presentación clínica predominante (86,7%), con afectación casi universal de la memoria episódica (100%) y alta frecuencia de disfunción ejecutiva (98,3%), acalculia (88,3%), apraxia constructiva (76,7%) y alteraciones visuoespaciales (68,3%). Dentro de los síntomas psicológicos y conductuales, destacaron la depresión (53,3%), la irritabilidad (51,7%) y la ansiedad (41,7%), además de manifestaciones neurológicas atípicas como epilepsia (10%) y mioclonías (5%). El estudio resalta que la EAIP en Perú suele diagnosticarse en fases moderadas, con importante carga de síntomas cognitivos y conductuales, y sugiere la influencia de determinantes sociales en el retraso diagnóstico. Los autores concluyeron que la EAIP en Perú se diagnostica generalmente en fases moderadas, con alta carga sintomática cognitiva y conductual, subrayando la necesidad de un reconocimiento más temprano para mejorar su manejo clínico.

Custodio et al. (2023) en Perú; realizaron un análisis secundario de un conjunto de 185 participantes evaluados en Lima, incluyendo controles, personas con deterioro cognitivo leve amnésico (DCL-a) y pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer (EA). El objetivo del estudio fue determinar la capacidad de la prueba de alteración de la memoria (M@T) para poder distinguir entre los diferentes estadios clínicos de la EA y, analizar su correlación con los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la neurodegeneración estructural. Entre los hallazgos más relevantes se encontró que la prueba M@T mostró una excelente discriminación entre controles, DCL-a y demencia por EA, alcanzando un área bajo la curva (AUC) de 0,994 para diferenciar controles de casos con compromiso cognitivo, además de correlaciones fuertes con tau total (-0,77) y tau fosforilada (-0,72) y, moderada con β -amiloide (0,66). Asimismo, presentó una buena capacidad para poder identificar neurodegeneración medida a través de la puntuación de atrofia del lóbulo temporal medial (AUC = 0,87). El estudio concluyó que la prueba M@T es una herramienta de cribado muy eficaz, económica y aplicable en países de ingresos bajos y medianos para la identificación temprana del deterioro cognitivo asociado a la EA.

Pandey et al. (2025) en Perú; realizaron un estudio en una cohorte de 525 participantes peruanos de Lima y grupos indígenas del sur del país (Aymaras y Quechuas), en el que evaluaron los niveles de p-tau217 en plasma y su correlación con el diagnóstico clínico de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI) y controles saludables. El objetivo fue validar p-tau217 como biomarcador predictivo de Alzheimer en una población sudamericana, considerando factores como el sexo, la edad, la educación y el alelo APOE- ϵ 4. El estudio encontró que los niveles de p-tau217 se asociaron significativamente con el diagnóstico de AD ($\beta = 2,61$, $p < 0,05$) y se correlacionaron inversamente con el rendimiento cognitivo. Además, los niveles de p-tau217 fueron más altos en individuos portadores del alelo APOE- ϵ 4. La capacidad discriminativa de p-tau217 (AUC) fue alta, alcanzando un 82,8% en el modelo ajustado. El estudio concluyó que, hasta donde se sabe, este es el mayor estudio realizado en una población sudamericana utilizando p-tau217 en plasma, validando este biomarcador como eficaz en poblaciones no europeas, sin influencia significativa de la ascendencia o la educación. Los autores sugirieron que el biomarcador tiene un gran potencial para ser utilizado en el diagnóstico temprano de la EA en países de ingresos bajos y medianos como Perú.

Fisiología de la sinapsis

La fisiología de la sinapsis se sustenta en un conjunto de procesos altamente coordinados que permiten la liberación de neurotransmisores desde la neurona presináptica hacia la hendidura sináptica. Este mecanismo depende de la capacidad de la terminal presináptica para organizar y activar la maquinaria molecular responsable de la fusión de vesículas, la cual se localiza en una región especializada de la membrana conocida como zona activa. En este espacio se concentran proteínas esenciales que actúan como elementos estructurales y funcionales del proceso de liberación, destacando entre ellas syntaxina-1 y SNAP-25, dos componentes fundamentales del sistema SNARE [13]. Estas proteínas no se encuentran distribuidas de manera uniforme en la membrana, sino que forman agrupamientos o nanodominios, los cuales funcionan como plataformas donde se organiza previamente la infraestructura necesaria para la fusión vesicular. Syntaxina-1 puede encontrarse en diversos estados conformacionales y participar en distintos complejos estructurales, ya sea como parte de tetrámeros, en asociaciones binarias con SNAP-25 o en configuraciones transitorias no destinadas a la fusión. La existencia de estos reservorios permite que la maquinaria sináptica disponga de proteínas SNARE en estados específicos, preparados para responder con rapidez cuando la neurona recibe un impulso eléctrico [13,14].

Un componente indispensable en la regulación de este sistema es NSF, una ATPasa que, junto con α -SNAP, participa activamente en la remodelación de los complejos SNARE. A través de ciclos de

hidrólisis de ATP, NSF separa y reorganiza complejos no funcionales, liberando syntaxina-1 y asegurando que las proteínas de la zona activa permanezcan en su conformación adecuada para sostener la fusión vesicular. Este proceso actúa como un mecanismo de control de calidad que mantiene la disponibilidad y funcionalidad de los SNARE, evitando que se acumulen en configuraciones que obstaculicen la liberación del neurotransmisor [14].

Bases fisiopatológicas del alzheimer

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una combinación de procesos neurodegenerativos que afectan, de manera progresiva, la estructura y función de sinapsis, neuronas y redes neuronales. Uno de los eventos más relevantes es la acumulación patológica de proteína tau hiperfosforilada, que pierde su capacidad de estabilizar microtúbulos y se redistribuye hacia compartimentos sinápticos, donde interfiere con el transporte axonal, la organización del citoesqueleto y la dinámica sináptica [15,16]. Esta presencia aberrante facilita la disfunción de espinas dendríticas, altera la plasticidad sináptica y contribuye directamente a las fallas en procesos dependientes de LTP y consolidación de memoria [15].

Al mismo tiempo, los oligómeros solubles de β -amiloide ($A\beta$) generan una toxicidad temprana en sinapsis vulnerables, incluso antes de la formación de placas visibles. Estos oligómeros afectan la función de receptores glutamatérgicos, particularmente NMDA y AMPA, inducen desregulación del calcio intracelular y desencadenan rutas de señalización que alteran la homeostasis sináptica [16]. La coexistencia de $A\beta$ y tau potencia el daño, ya que ambos actúan de manera sinérgica sobre la estructura de espinas dendríticas y la transmisión sináptica, debilitando circuitos neuronales esenciales para la memoria emocional y espacial, como los del hipocampo y la amígdala [16]. Esta combinación no solo afecta la eficiencia funcional de las sinapsis, sino que también acelera la pérdida sináptica, uno de los marcadores más tempranos y fuertes del deterioro cognitivo en la EA [15,16].

Otro eje determinante es la neuroinflamación crónica, caracterizada por la activación persistente de microglía y astrocitos. La microglía detecta tanto oligómeros de $A\beta$ como agregados de tau mediante receptores de inmunovigilancia, lo que desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α , IL-6), especies reactivas de oxígeno y factores que amplifican la cascada degenerativa [17]. De manera paralela, los astrocitos adoptan un fenotipo reactivo que reduce su capacidad de amortiguar el glutamato, altera la regulación de iones y disminuye el soporte metabólico hacia neuronas, favoreciendo un ambiente excitotóxico que acelera la degeneración sináptica [17]. La inflamación prolongada también promueve la propagación transneuronal de tau

patológica, facilitando su expansión a nuevas regiones corticales [15,17].

Asimismo, la combinación de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y alteraciones en el metabolismo energético contribuye a la vulnerabilidad neuronal. Las sinapsis, que dependen de un alto consumo energético, se ven particularmente afectadas por la reducción en la capacidad de producción de ATP, lo que compromete el reciclaje vesicular, la señalización dependiente de calcio y la integridad estructural de espinas dendríticas [15,17].

Alteraciones de los mecanismos fisiológicos de la sinapsis en la ea

Pérdida estructural y morfológica

En la enfermedad de Alzheimer se ha demostrado de forma consistente una pérdida temprana y progresiva de sinapsis, que constituye uno de los mejores correlatos estructurales del deterioro cognitivo. Estudios con microscopía electrónica clásica y, más recientemente, con microscopía electrónica de volumen han mostrado una reducción marcada del número total de sinapsis en regiones vulnerables como el hipocampo y la corteza entorrinal, asociada a atrofia cortical y desconexión funcional de los circuitos de memoria. En análisis cuantitativos se ha descrito una disminución significativa de sinapsis excitatorias, acompañada de cambios en el tamaño de los botones presinápticos, en la superficie de la zona activa y en la complejidad de las densidades postsinápticas, lo que refleja un compromiso directo de la eficacia de la transmisión sináptica [18].

La mayoría de las sinapsis excitatorias del córtex y del hipocampo se localizan en espinas dendríticas, cuya densidad y morfología también se encuentran profundamente alteradas en la EA. Se observa una reducción de espinas tipo “mushroom” y un predominio de espinas más pequeñas y simples, asociadas a sinapsis menos estables y eficientes [18]. En neuronas piramidales de CA1 con patología tau, el análisis tridimensional de dendritas ha demostrado que las espinas no se pierden al azar, sino en grupos o “clusters”, generando comunidades más pequeñas y fragmentadas de espinas a lo largo de la dendrita; este patrón de pérdida en bloques se asocia estrechamente con la presencia de tau fosforilada y con una menor recepción de aferencias excitatorias. Paralelamente, parámetros ultraestructurales como el área de la superficie de aposición sináptica (SAS) y la interfaz axón–esquina se encuentran reducidos en sinapsis de hipocampo y corteza de modelos animales y de tejido humano con Alzheimer, lo que indica una disminución coordinada de la superficie de contacto pre- y postsináptica y, por ende, de la “fuerza” estructural de la sinapsis. En conjunto, estos cambios (disminución del número de sinapsis, simplificación de las espinas y reducción de la SAS) reflejan una pérdida estructural profunda de la

conectividad sináptica que subyace al deterioro de la plasticidad y la memoria en la enfermedad de Alzheimer [18,19].

Alteraciones en proteínas sinápticas

En la enfermedad de Alzheimer se han descrito cambios consistentes en múltiples proteínas sinápticas que pueden detectarse en líquido cefalorraquídeo (LCR) y, más recientemente, en sangre, lo que refleja de manera indirecta la magnitud del daño sináptico. Varios estudios de proteómica dirigida y ensayos inmunológicos han demostrado que proteínas presinápticas y postsinápticas aumentan o disminuyen de forma característica a lo largo del continuo clínico de la enfermedad, desde fases prodrómicas hasta la demencia establecida [8].

Entre las proteínas presinápticas, SNAP-25, un componente clave del complejo SNARE implicado en la fusión de vesículas sinápticas, se ha consolidado como uno de los biomarcadores más robustos de daño sináptico. Diversos trabajos han mostrado que los niveles de SNAP-25 en LCR se encuentran significativamente elevados en pacientes con Alzheimer en comparación con controles sanos y otras demencias, e incluso en sujetos con deterioro cognitivo leve o en fases preclínicas con biomarcadores amiloides positivos, lo que sugiere que su incremento ocurre de manera temprana en el curso de la enfermedad y se asocia con peor rendimiento cognitivo [8,20]. De forma similar, otras proteínas presinápticas como PSD-95 y VAMP-2 muestran incrementos paralelos, reforzando la idea de que la degeneración sináptica es un proceso difuso y precoz en la EA [20].

En el compartimento postsináptico, la neurogranina (Ng) ha emergido como un marcador sensible de vulnerabilidad sináptica. Se trata de una proteína abundante en espinas dendríticas, relacionada con la señalización del calcio y la plasticidad dependiente de calmodulina. Estudios recientes han encontrado niveles elevados de neurogranina en el LCR de pacientes con Alzheimer en comparación con controles y otras enfermedades neurodegenerativas, y estos niveles se asocian con mayor deterioro de memoria y progresión clínica más rápida. Este patrón sugiere que el aumento de Ng en LCR refleja la liberación de contenido postsináptico secundario a la desintegración de espinas y densidades postsinápticas [20].

Otra proteína de interés es β -sinucleína, localizada principalmente en terminales presinápticas. Ensayos específicos han demostrado un incremento de β -sinucleína en LCR y sangre de pacientes con Alzheimer y con deterioro cognitivo leve de origen amiloide, mientras que no se observa la misma elevación en otras demencias, lo que la posiciona como un posible marcador temprano y relativamente específico de degeneración sináptica asociada a EA [21].

Las pentraxinas neuronales, en particular NPTX2, representan un grupo de proteínas secretadas implicadas en la regulación de circuitos excitatorios-inhibitorios. A diferencia de SNAP-25 o Ng, NPTX2 tiende a encontrarse disminuida en LCR y suero de pacientes con Alzheimer, y niveles más bajos se han relacionado con peor rendimiento cognitivo y mayor riesgo de progresión desde fases prodrómicas hacia demencia [22]. Además, se ha descrito que el cociente entre proteínas que aumentan (como SNAP-25) y NPTX2 mejora la capacidad de estos paneles para predecir atrofia cerebral y deterioro cognitivo, subrayando que la combinación de varios marcadores sinápticos ofrece una imagen más completa del estado de la sinapsis que el análisis de cada proteína por separado [8].

Disfunción de la sinapsis excitatoria y toxicidad glutamatérgica

En la enfermedad de Alzheimer, la neurotransmisión glutamatérgica sufre una alteración marcada debido a la desregulación de los receptores NMDA (NMDAR). Mientras que la activación de NMDAR sinápticos participa en procesos fisiológicos de plasticidad, los oligómeros de β -amiloide favorecen una redistribución hacia receptores extrasinápticos, especialmente aquellos que contienen la subunidad GluN2B, aumentando la entrada patológica de Ca^{2+} y activando vías intracelulares proapoptóticas [23].

Como consecuencia, se produce una disminución de la potenciación a largo plazo (LTP), pérdida de espinas dendríticas y un estado excitotóxico persistente que compromete la estabilidad de las sinapsis excitatorias. Esta alteración contribuye de manera temprana al deterioro de la plasticidad y la memoria, constituyendo uno de los mecanismos centrales de la disfunción sináptica en la enfermedad de Alzheimer [23].

Disfunción de la sinapsis inhibitoria

También se produce una alteración marcada en la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA, lo que contribuye de manera decisiva al desequilibrio entre señales excitatorias e inhibitorias en la corteza y el hipocampo. Se ha demostrado que las interneuronas GABAérgicas presentan disfunción temprana, acompañada de una disminución en la liberación de GABA y en la eficacia de los receptores GABA-A, lo que reduce la capacidad del sistema para regular la actividad neuronal y mantener la estabilidad de los circuitos sinápticos [24].

Como consecuencia, surge un estado de hiperexcitabilidad cortical, pérdida de sincronización en redes neuronales y mayor vulnerabilidad a la excitotoxicidad. Estos cambios afectan directamente la capacidad de las sinapsis

para sostener patrones funcionales de actividad, perjudican la integración de información en el hipocampo y aceleran el deterioro cognitivo característico de la enfermedad de Alzheimer [24].

Rol del daño oxidativo en la pérdida sináptica

El estrés oxidativo representa uno de los mecanismos más importantes en la degeneración sináptica asociada a la enfermedad de Alzheimer. La acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la disminución de los sistemas antioxidantes llevan a la oxidación de lípidos, proteínas y componentes del citoesqueleto, afectando de forma directa la estabilidad estructural y funcional de la sinapsis. Las mitocondrias de neuronas y terminales presinápticos muestran alteraciones tempranas que reducen la producción de ATP y aumentan la fuga de radicales libres, lo que compromete la capacidad de las sinapsis excitatorias para sostener procesos de plasticidad dependientes de energía [25].

Además, el aumento sostenido de ROS favorece la disfunción de receptores glutamatérgicos, altera la señalización del calcio e interfiere con proteínas esenciales para el mantenimiento de espinas dendríticas. Estos cambios conducen a una mayor susceptibilidad a la excitotoxicidad, a la pérdida progresiva de sinapsis y a la interrupción de la comunicación neuronal en regiones vulnerables como el hipocampo. En conjunto, el daño oxidativo actúa como un amplificador de la disfunción sináptica y contribuye al deterioro cognitivo observado en la enfermedad de Alzheimer [25].

Activación glial y fagocitosis sináptica patológica

La microglía y los astrocitos adoptan un estado reactivo que favorece la eliminación aberrante de sinapsis funcionales. Se ha demostrado que la proteína C1q del sistema del complemento se deposita sobre sinapsis vulnerables, marcándolas para su eliminación por parte de microglía y astrocitos mediante vías dependientes de C1q-C3. Este proceso, que normalmente participa en el refinamiento sináptico durante el desarrollo, se reactiva de forma inapropiada en la vida adulta, contribuyendo a la pérdida progresiva de conexiones neuronales en regiones como el hipocampo [26]. La activación glial sostenida amplifica la inflamación local y altera el equilibrio excitatorio-inhibitorio, lo que incrementa la susceptibilidad de las sinapsis a ser fagocitadas incluso cuando son funcionalmente competentes. Esta eliminación excesiva reduce la densidad sináptica, deteriora la plasticidad y acelera el declive cognitivo característico de la enfermedad de Alzheimer [26].

DISCUSION

Las alteraciones de los mecanismos fisiológicos de la sinapsis en la enfermedad de Alzheimer (EA) representan uno de los procesos más tempranos y

determinantes en la progresión del deterioro cognitivo. La evidencia sintetizada en el marco teórico y los antecedentes muestra que la pérdida

sináptica, más que la muerte neuronal tardía, constituye el principal correlato estructural de déficit cognitivo en la EA. Estudios recientes demuestran que tanto la disfunción bioquímica como los cambios estructurales sinápticos se relacionan estrechamente con la patología amiloide y tau, así como con fenómenos de neuroinflamación y daño oxidativo [1,2,3,4].

En relación con las proteínas sinápticas, diversos biomarcadores como SNAP-25, PSD-95, neurogranina y β -sinucleína muestran incrementos significativos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a lo largo del continuo clínico de la EA, incluso desde etapas preclínicas, lo que resalta su utilidad diagnóstica y su vínculo temprano con el deterioro sináptico [1,8,20,21]. La evidencia también indica que mientras algunas proteínas aumentan (como SNAP-25 y neurogranina), otras como NPTX2 disminuyen progresivamente, reflejando una pérdida funcional de circuitos excitatorios-inhibitorios [8,22]. Este patrón dual es coherente con el concepto de vulnerabilidad diferencial de la sinapsis, donde tanto mecanismos presinápticos como postsinápticos se ven comprometidos de manera simultánea.

Desde el punto de vista estructural, se ha documentado una marcada reducción de la densidad sináptica y cambios en la morfología de espinas dendríticas, especialmente en regiones vulnerables como hipocampo, corteza frontal y corteza entorrinal [3,18,19]. La pérdida coordinada de espinas y la reducción de la superficie de aposición sináptica (SAS) indican que la

desconexión funcional ocurre antes de la muerte neuronal definitiva, reforzando la idea de que la sinapsis es uno de los blancos más tempranos de la enfermedad [18,19].

En cuanto a la neurofisiología, los oligómeros de β -amiloide alteran de manera significativa la función de receptores glutamatérgicos, especialmente los NMDA extrasinápticos, induciendo una entrada exagerada de Ca^{2+} y desencadenando cascadas de señalización proapoptóticas y de plasticidad aberrante [16,23]. Estas alteraciones explican en parte la disminución de la potenciación a largo plazo (LTP) y la dificultad para consolidar memoria, hallazgos que coinciden con modelos experimentales descritos en la literatura [15,16]. De manera complementaria, la sinapsis inhibitoria también sufre deterioro, con disfunción temprana de interneuronas GABAérgicas y disminución en la eficacia de receptores GABA-A, generando un desequilibrio excitatorio-inhibitorio que aumenta la hiperexcitabilidad cortical [24]. Este fenómeno es ampliamente reconocido como un modulador que acelera la progresión de la enfermedad.

Finalmente, los mecanismos de neuroinflamación y la activación aberrante de microglía y astrocitos tienen un papel fundamental en la eliminación inapropiada de sinapsis funcionales mediante rutas dependientes del complemento (C1q-C3) [17,26]. La fagocitosis excesiva de sinapsis marcadas erróneamente como "deterioradas" contribuye a la pérdida sináptica acelerada, haciendo que la neuroinflamación no solo sea consecuencia sino también motor del proceso neurodegenerativo.

CONCLUSIONES

La evidencia revisada demuestra que la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una disfunción sináptica temprana y progresiva, reflejada por alteraciones en proteínas sinápticas, pérdida de densidad y complejidad estructural de las sinapsis, y deterioro de la conectividad neuronal. Asimismo, el daño oxidativo y la activación crónica de la microglía y los astrocitos

potencian la inflamación y la eliminación aberrante de sinapsis funcionales, acelerando la neurodegeneración y el deterioro cognitivo. En conjunto, estos mecanismos constituyen eventos clave en la fisiopatología de la enfermedad y representan potenciales biomarcadores y blancos terapéuticos para intervenir en fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang YT, Ashton NJ, Servaes S, Nilsson J, Woo MS, Pascoal TA, et al. The relation of synaptic biomarkers with A β , tau, glial activation, and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener.* 2024;13(1):27. doi:10.1186/s40035-024-00420-1.
2. Coomans EM, Schoonhoven DN, Tuncel H, Verfaillie SCJ, Wolters EE, Boellaard R, et al. In vivo tau pathology is associated with synaptic loss and altered synaptic function. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):35. doi:10.1186/s13195-021-00772-0.
3. Martínez-Serra R, Alonso-Nanclares L, Cho K, Giese KP. New insights into synaptic dysregulation in Alzheimer's disease. *Brain Commun.* 2022;4(2):fcac083. doi:10.1093/braincomms/fcac083.
4. Rao YL, Ganaraja B, Murlimanju BV, Joy T, Krishnamurthy A, Agrawal A. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *Biotech.* 2022;12(2):55. doi:10.1007/s13205-022-03123-4.
5. Zhou X, Jing XJ, Zhang H. The potential role of neurogranin in Alzheimer's disease. *J Integr*

- Neurosci. 2025;24(3):25368. doi:10.31083/JIN25368.
6. Ahn EH, Park JB. Molecular mechanisms of Alzheimer's disease induced by amyloid- β and tau phosphorylation along with RhoA activity: perspective of RhoA/rho-associated protein kinase inhibitors for neuronal therapy. *Cells*. 2025;14(2):89. doi:10.3390/cells14020089.
7. Corría-Milán II, Maceo-Álvarez LA, Agil-Vázquez EJ. Neurotransmisión en la enfermedad de Alzheimer: efectos en la comunicación sináptica. En: *Memorias del Congreso CIBAMANZ 2021*. Bayamo: Universidad de Ciencias Médicas de Granma; 2021. Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/view/737/484>
8. Nilsson J, Pichet Binette A, Palmqvist S, Brum WS, Janelidze S, Ashton NJ, et al. Cerebrospinal fluid biomarker panel for synaptic dysfunction in a broad spectrum of neurodegenerative diseases. *Brain*. 2024;147(7):2414-2427. doi:10.1093/brain/awae032.
9. Varela-Vidales CA, Martínez-Hernández A, Hernández-Castellanos E, Delgado-Lara DLC. P-tau217 as a biomarker in Alzheimer's disease: applications in Latin American populations. *Int J Mol Sci*. 2025;26(14):6633. doi:10.3390/ijms26146633.
10. Castro-Suarez S, Zegarra-Valdivia JA, Meza-Vega M, Guevara-Silva EA. Clinical profile of early-onset Alzheimer's disease in Peru: case series from a neurological care center. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2025;42(2):196-202. doi:10.17843/rpmesp.2025.422.14413.
11. Custodio N, Malaga M, Montesinos R, Chambergo-Michilot D, Baca F, Carbajal JC, et al. The Memory Alteration Test is correlated with clinical, cerebrospinal fluid, and brain imaging markers of Alzheimer disease in Lima, Peru. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2023;52(5-6):309-317. doi:10.1159/000534157.
12. Pandey N, Yang Z, Cieza B, Reyes-Dumeyer D, Kang MS, Montesinos R, et al. Plasma phospho-tau217 as a predictive biomarker for Alzheimer's disease in a large South American cohort. *Alzheimers Res Ther*. 2025;17(1):1. doi:10.1186/s13195-024-01655-w.
13. White KI, Khan YA, Qiu K, Balaji A, Couoh-Cardel S, Esquivies L, et al. Structural remodeling of target-SNARE protein complexes by NSF enables synaptic transmission. *Nat Commun*. 2025;16(1):8371. doi:10.1038/s41467-025-62764-0.
14. Sauvola CW, Littleton JT. SNARE regulatory proteins in synaptic vesicle fusion and recycling. *Front Mol Neurosci*. 2021;14:733138. doi:10.3389/fnmol.2021.733138.
15. Robbins M, Clayton E, Schierle GSK. Synaptic tau: a pathological or physiological phenomenon? *Acta Neuropathol Commun*. 2021;9(1):149. doi:10.1186/s40478-021-01246-y.
16. Capilla-López MD, Deprada A, Andrade-Talavera Y, Martínez-Gallego I, Coatí-Cuaya H, Sotillo P, et al. Synaptic vulnerability to amyloid- β and tau pathologies differentially disrupts emotional and memory neural circuits. *Mol Psychiatry*. 2025;30(7):2966-2979. doi:10.1038/s41380-025-02901-9.
17. Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):165. doi:10.1186/s12974-023-02853-3.
18. Griffiths J, Grant SGN. Synapse pathology in Alzheimer's disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2023;139:13-23. doi:10.1016/j.semcdb.2022.05.028.
19. Luan Y, Wang W, Huang Q, Wang Y, Nussbaumer J, Wang J, et al. Synaptic loss pattern is constrained by brain connectome and modulated by phosphorylated tau in Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2025;16(1):6356. doi:10.1038/s41467-025-61497-4.
20. Kivisäkk P, Carlyle BC, Sweeney T, Quinn JP, Ramirez CE, Trombetta BA, et al. Increased levels of the synaptic proteins PSD-95, SNAP-25, and neurogranin in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):58. doi:10.1186/s13195-022-01002-x.
21. An C, Cai H, Ren Z, Fu X, Quan S, Jia L. Biofluid biomarkers for Alzheimer's disease: past, present, and future. *Med Rev (Berl)*. 2024;4(6):467-491. doi:10.1515/mr-2023-0071.
22. Ozkaya AL, Gürbüz N, Mercantepe T, Mercantepe F. Serum NPAS4 and NPTX2 levels in Alzheimer's disease: potential biomarkers of synaptic dysfunction in a cross-sectional study. *Biomolecules*. 2025;15(6):795. doi:10.3390/biom15060795.
23. Escamilla S, Sáez-Valero J, Cuchillo-Ibáñez I. NMDARs in Alzheimer's disease: between synaptic and extrasynaptic membranes. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10220. doi:10.3390/ijms251810220.
24. Bi D, Wen L, Wu Z, Shen Y. GABAergic dysfunction in excitatory and inhibitory (E/I) imbalance drives the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2020;16(9):1312-1329. doi:10.1002/alz.12088.
25. Ansari MA, Rao MS, Al-Jarallah A. Insights into early pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease: role of oxidative stress and loss of synaptic proteins. *Front Neurosci*. 2024;17:1273626. doi:10.3389/fnins.2023.1273626.
26. Dejanovic B, Wu T, Tsai MC, Graykowski D, Gandham VD, Rose CM, et al. Complement C1q-dependent excitatory and inhibitory synapse elimination by astrocytes and microglia in Alzheimer's disease mouse models. *Nat Aging*. 2022;2(9):837-850. doi:10.1038/s43587-022-00281-1.