

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA EN FARMACIA**

**Título de la investigación:**

**“Análisis de formulaciones farmacéuticas utilizando nanopartículas para el  
tratamiento del Alzheimer”**

**Nombre de la sustentante:**

Karol Fabiola Jiménez Arias

**Tutor:**

Jovel Rojas

**Sede**

San José, Costa Rica

**Mes, Año**

Septiembre,2025.

**Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura.**

## **I. Resumen**

La enfermedad de Alzheimer constituye uno de los principales desafíos en salud pública debido a su carácter progresivo, su alta prevalencia en poblaciones envejecidas y el impacto significativo que genera en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de los avances en la comprensión de su fisiopatología, los tratamientos convencionales presentan limitaciones importantes, especialmente en la capacidad de los fármacos para atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar el sistema nervioso central de manera eficaz.

En este contexto, la nanomedicina ha emergido como una alternativa innovadora, particularmente mediante el desarrollo de formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas, las cuales ofrecen ventajas como la mejora en la biodisponibilidad, protección del principio activo y liberación controlada. Sin embargo, la diversidad de estas formulaciones y la dispersión de la evidencia científica han generado la necesidad de realizar un análisis sistemático que permita comprender su verdadero potencial terapéutico.

El objetivo general del estudio fue analizar las formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, considerando sus características, mecanismos de acción y potencial terapéutico. Como objetivos específicos, se planteó identificar los principales tipos de nanopartículas y su relación con dianas moleculares y rutas fisiopatológicas; examinar sus efectos sobre procesos celulares clave como la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la autofagia y la mitofagia; y describir los desafíos actuales y perspectivas futuras en el uso de estas tecnologías.

En cuanto a la metodología, se desarrolló una investigación de tipo documental basada en una revisión bibliográfica sistematizada de fuentes secundarias. La búsqueda

de información se realizó en bases de datos científicas reconocidas como PubMed, ScienceDirect, MDPI, Wiley y Google Scholar, considerando publicaciones en inglés y español dentro del periodo 2020–2025. Se emplearon descriptores relacionados con nanopartículas, enfermedad de Alzheimer y sistemas de liberación de fármacos.

Inicialmente se identificaron 75 artículos, los cuales fueron sometidos a criterios de inclusión y exclusión, seleccionándose finalmente 30 estudios con alto nivel de evidencia. La información fue analizada mediante un proceso de recopilación, evaluación crítica y síntesis, y clasificada según niveles de evidencia de acuerdo con el modelo de Sackett, priorizando revisiones sistemáticas y estudios con mayor rigor metodológico.

Las conclusiones del estudio evidencian que las formulaciones basadas en nanopartículas representan una estrategia terapéutica prometedora en el tratamiento del Alzheimer, ya que permiten mejorar significativamente la biodisponibilidad de los fármacos y facilitar su transporte al sistema nervioso central. Se destaca que las nanopartículas lipídicas y poliméricas son las más relevantes debido a su biocompatibilidad, estabilidad y capacidad de encapsulación.

Asimismo, se determinó que estas formulaciones no solo actúan como sistemas de transporte, sino como moduladores multifuncionales capaces de intervenir en diversos procesos fisiopatológicos, como la neuroinflamación y el estrés oxidativo, lo que supone un cambio de paradigma frente a terapias tradicionales. No obstante, persisten limitaciones importantes relacionadas con la estandarización, la seguridad a largo plazo y la falta de ensayos clínicos robustos, lo que resalta la necesidad de continuar investigando para su adecuada implementación clínica.

## II. Agradecimientos

Primeramente, agradezco a Dios, quien me ha dado la fortaleza, sabiduría y perseverancia para llegar hasta este momento tan significativo en mi vida. Su guía constante ha sido mi mayor apoyo en los momentos de desafío y en los logros alcanzados.

A mi familia, mi mamá y amigos que nunca han dejado de creer en mí, pero sobre todo a mi papá y hermano por su amor, paciencia y comprensión que fueron fundamentales en este proceso. Gracias por ser mi motor y por acompañarme en cada paso con palabras de aliento y sonrisas que iluminaron mi camino.

Finalmente, extendiendo mi sincero agradecimiento a todos mis docentes, quienes, con su dedicación y entrega, me brindaron el conocimiento, la orientación y las herramientas necesarias para alcanzar esta meta. Sus enseñanzas no solo enriquecieron mi aprendizaje académico, sino también mi crecimiento personal y profesional

Agradezco profundamente a mi tutor, Jovel Rojas, por su valiosa disposición y acompañamiento durante el desarrollo de este proceso, su conocimiento, retroalimentación y experiencia fue fundamental en este proceso.

A mi amiga Naza que siempre estuvo para mí a pesar de la distancia.

Mi amiga Lady y Fabi que ha sido una de las personas de la cual tengo todo el apoyo y que siempre está para mí en todo momento.

Tía Aida, Fío y Sebas por darme siempre apoyo, creer en mí y abrirme las puertas de su casa.

Agradezco a cada uno mis compañeros que han sido parte de este proceso.

A todos ustedes, gracias de corazón.

### **III. Dedicatoria**

Primeramente, este trabajo se lo dedico a Dios, quien con su infinita gracia y amor me ha cubierto, guiado y fortalecido en cada paso del camino. Gracias a él, he encontrado la fuerza para no rendirme en los momentos difíciles y la sabiduría para superar cada obstáculo con fe y esperanza. Su presencia ha sido mi refugio y mi motor constante para seguir adelante.

Así mismo, dedico este trabajo a mi papá Alberto Jiménez y hermano Carlos Alberto Jiménez Arias, quienes son la razón de mi esfuerzo, mi mayor motivación y mi más grande orgullo quienes hicieron hasta lo imposible cada día por darme siempre lo mejor todo lo que he logrado y lo que alcanzaré es por ustedes y para ustedes.

A mi abuelo Carlos que estaría muy orgullosa de mí, sé que sigues mis pasos y cuidas desde el cielo, tu amor eterno me guía como una estrella en la noche más oscura.

## Contenido

<b>I. Resumen</b> .....	ii
<b>II. Agradecimientos</b> .....	iv
<b>III. Dedicatoria</b> .....	v
<b>CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN</b> .....	12
<b>1.1 Introducción</b> .....	13
<b>1.2 Planteamiento del problema</b> .....	15
<b>1.3 Objetivos</b> .....	18
<b>1.3.1 Objetivo general</b> .....	18
<b>1.3.2 Objetivos específicos</b> .....	18
<b>1.4 Justificación</b> .....	18
<b>1.5 Antecedentes</b> .....	21
<b>CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO</b> .....	36
<b>2.1 Enfermedad de Alzheimer (EA)</b> .....	37
<b>2.1.1 Epidemiología</b> .....	38
<b>2.1.2 Etiología del Alzheimer (EA)</b> .....	39
<b>2.1.3 Integración entre Hipótesis</b> .....	41
<b>2.1.4 Clasificación del Alzheimer (EA)</b> .....	43
<b>2.1.5 Descripción clínica</b> .....	46
<b>2.1.6 Factores de riesgo</b> .....	48
<b>2.1.7 Fisiopatología</b> .....	50
<b>2.1.6.1 Disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) en la EA</b> .....	54
<b>2.1.6.2 Nanopartículas lipídicas sólidas</b> .....	58
<b>2.1.8 Diagnóstico y progresión</b> .....	63
<b>2.1.9 Métodos actuales de diagnóstico</b> .....	65
<b>2.1.9.1 Evaluación cognitiva</b> .....	65
<b>2.1.9.2 Neuroimagen</b> .....	66
<b>2.1.9.3 Biomarcadores</b> .....	66
<b>2.1.10 Etapas de la enfermedad</b> .....	67
<b>2.1.10.1 Etapa Leve</b> .....	67
<b>2.1.10.2 Etapa Moderada</b> .....	68

2.1.10.3 Etapa Avanzada .....	69
2.1.11 Tratamientos Convencionales .....	70
2.2 Nanotecnología farmacéutica.....	74
2.2.1 Concepto y principios básicos .....	74
2.2.2 Métodos para la acción de las nanopartículas en el cuerpo .....	76
2.2.3 Tipos de nanopartículas utilizadas en farmacología.....	77
2.2.4 Ventajas de las nanopartículas en sistemas de liberación de fármacos .....	82
2.3 Clasificación farmacotecnológica de nanopartículas.....	83
2.3.1 Nanopartículas lipídicas .....	84
2.3.2 Nanopartículas poliméricas.....	86
2.3.3 Nanopartículas metálicas .....	87
2.3.4 Nanopartículas inorgánicas y avanzadas.....	89
2.4 Mecanismos de acción de nanopartículas en la enfermedad de Alzheimer .....	90
2.4.1 Paso a través de la barrera hematoencefálica .....	90
2.4.2 Inhibición de la agregación de $\beta$ -amiloide .....	91
2.4.3 Modulación del estrés oxidativo.....	92
2.4.4 Regulación de la neuroinflamación .....	92
2.4.5 Liberación dirigida de fármacos.....	93
2.4.6 Neuroprotección y plasticidad neuronal.....	93
2.6 Relevancia farmacotecnológica en el desarrollo terapéutico .....	94
<b>CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>96</b>
3.1 Enfoque metodológico.....	97
3.2. Tipo de investigación .....	98
3.3. Fuentes de información .....	98
3.4.1 Fuentes de Información Primarias.....	99
3.4.2 Fuentes de Información Secundarias.....	99
3.5 Criterios de búsqueda.....	100
3.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	103
3.6 Análisis de la información .....	104
3.7 Clasificación de la información según nivel de evidencia.....	105
3.8 Algoritmo .....	107
<b>CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>108</b>
4.1 Objetivo 1. Tipos de nanopartículas y mecanismos de acción en la enfermedad de Alzheimer .....	109
1. Nanopartículas lipídicas .....	109

2 Nanopartículas poliméricas.....	110
3 Nanopartículas metálicas .....	111
4. Nanopartículas inorgánicas y avanzadas .....	112
✓ Discusión y análisis.....	115
4.2 Objetivo 2. Efectos de las formulaciones basadas en nanopartículas sobre procesos celulares clave en la enfermedad de Alzheimer.....	118
1. Efectos sobre la neuroinflamación.....	118
2. Efectos sobre el estrés oxidativo .....	119
3 Regulación de la autofagia .....	119
4.Regulación de la mitofagia .....	120
✓ Discusión y análisis.....	122
4.3 Objetivo 3. Desafíos actuales y perspectivas futuras de las nanopartículas en la enfermedad de Alzheimer .....	124
1.Desafíos actuales en el desarrollo de nanopartículas.....	124
2. Análisis crítico de limitaciones.....	126
3. Perspectivas futuras y prioridades de investigación.....	128
✓ Discusión y cierre .....	129
<b>CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>131</b>
5.1 Conclusiones.....	132
5.2 Recomendaciones.....	132
<b>CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>136</b>

## Lista de tablas

<b>Tabla 1</b> Tabla comparativa entre EA amnésico, variante de lenguaje, visuoespacial y conductual (EA).....	45
<b>Tabla 2</b> Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer, su relación, afectaciones y interacciones con el desarrollo de la patología. ....	48
<b>Tabla 3:</b> Características fisicoquímicas de diversas preparaciones de SLN. ....	61
<b>Tabla 4</b> Anormalidades en los sistemas de neurotransmisión a lo largo del curso de la EA. ...	64
<b>Tabla 5:</b> Métodos de diagnóstico en la enfermedad de Alzheimer: biomarcadores, neuroimagen y pruebas cognitivas (sensibilidad/especificidad) .....	66
<b>Tabla 6.</b> Tratamientos convencionales .....	73
<b>Tabla 7:</b> Tipos de nanopartículas utilizadas en farmacología <sup>(66)</sup> .....	79
<b>Tabla 8:</b> Medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. <sup>(61)</sup> .....	82
<b>Tabla 9.</b> Criterios de búsqueda.....	100
<b>Tabla 10.</b> Criterios de inclusión y exclusión .....	103
<b>Tabla 11.</b> Cantidad de artículos analizados según el nivel de evidencia .....	106
<b>Tabla 12.</b> Tabla comparativa de estudios analizados.....	112
<b>Tabla 13.</b> Patrones y diferencias entre nanopartículas en enfermedad de Alzheimer .....	113
<b>Tabla 14.</b> Patrones y diferencias de los efectos celulares de nanopartículas en enfermedad de Alzheimer .....	120

## Lista de figuras

<b>Figura 2 Síntesis de la acetilcolina (38)</b> .....	40
<b>Figura 3: Cerebro sano (izquierda) vs. cerebro con placas amiloides en EA (derecha)</b> .....	51
<b>Figura 4: Tamaños relativos de varias partículas farmacéuticas</b> .....	76
<b>Figura 5. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda</b> .....	107



## **CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Introducción

La enfermedad de Alzheimer constituye la causa más frecuente de demencia y representa uno de los principales retos sanitarios del siglo XXI debido a su creciente prevalencia, impacto social y ausencia de terapias curativas efectivas. La demencia, definida como un síndrome caracterizado por el deterioro progresivo de funciones cognitivas como la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión y la capacidad de aprendizaje, afecta actualmente a decenas de millones de personas en el mundo<sup>1</sup>.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, más de 55 millones de individuos viven con demencia a nivel global y cada año se registran aproximadamente 10 millones de nuevos casos, siendo la enfermedad de Alzheimer responsable de alrededor del 60–70 % de estos diagnósticos. Este aumento sostenido se relaciona estrechamente con el envejecimiento poblacional, lo que sugiere que la carga de la enfermedad continuará incrementándose en las próximas décadas, generando importantes consecuencias clínicas, sociales y económicas para los sistemas de salud y las familias afectadas<sup>1</sup>.

Desde el punto de vista biológico, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una serie de alteraciones neuropatológicas que conducen a la degeneración progresiva de las neuronas y a la pérdida de conexiones sinápticas en diversas regiones cerebrales, particularmente en el hipocampo y la corteza cerebral. Entre los hallazgos distintivos se encuentran la acumulación extracelular de placas de  $\beta$ -amiloide y la formación intracelular de ovillos neurofibrilares compuestos por proteína tau hiperfosforilada, procesos que contribuyen al deterioro estructural y funcional del tejido neuronal<sup>2,3</sup>.

Estas alteraciones se acompañan de fenómenos adicionales como neuroinflamación, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y alteraciones en mecanismos celulares de mantenimiento, entre ellos la autofagia, lo que favorece la progresión de la neurodegeneración y el deterioro cognitivo característico de la enfermedad<sup>3-7</sup>. En este contexto, los avances recientes en investigación han propuesto una redefinición de la enfermedad basada en biomarcadores biológicos asociados a estos procesos patológicos,

permitiendo comprender el Alzheimer no solo como un síndrome clínico, sino como un trastorno neurobiológico identificable incluso en etapas preclínicas<sup>3</sup>.

A pesar de los importantes progresos en el conocimiento de su fisiopatología, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer continúa siendo limitado. Las terapias actualmente disponibles se centran principalmente en el manejo sintomático mediante fármacos que modulan sistemas neurotransmisores, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa o los antagonistas del receptor NMDA, los cuales pueden ofrecer mejoras temporales en la función cognitiva, pero no detienen ni revierten el proceso neurodegenerativo subyacente<sup>4,5</sup>.

Uno de los principales obstáculos en el desarrollo de tratamientos eficaces para las enfermedades del sistema nervioso central es la presencia de la barrera hematoencefálica, una estructura altamente selectiva que regula el intercambio de sustancias entre la circulación sistémica y el tejido cerebral. Esta barrera desempeña un papel fundamental en la protección del cerebro frente a toxinas y patógenos, pero al mismo tiempo limita considerablemente la penetración de numerosos agentes terapéuticos<sup>4</sup>.

En este contexto, la nanotecnología aplicada a la medicina ha emergido como una estrategia innovadora con el potencial de superar algunas de estas limitaciones terapéuticas. La nanomedicina se basa en el diseño y utilización de sistemas de liberación de fármacos a escala nanométrica capaces de mejorar la biodisponibilidad, estabilidad y direccionamiento de los compuestos terapéuticos hacia tejidos específicos. Dentro de estas estrategias, las nanopartículas lipídicas han despertado un interés particular debido a su biocompatibilidad, baja toxicidad y capacidad para encapsular tanto moléculas lipofílicas como hidrofílicas, permitiendo una liberación controlada del fármaco y favoreciendo su transporte a través de barreras biológicas complejas<sup>5</sup>.

Por otra parte, diversos estudios han explorado el uso de nanopartículas lipídicas sólidas y otros sistemas nanoestructurados como plataformas de administración de compuestos con potencial neuroprotector o modulador de procesos patológicos implicados en el Alzheimer. Estas formulaciones pueden facilitar el transporte de agentes terapéuticos hacia el sistema nervioso central, mejorar su estabilidad frente a la degradación metabólica

y aumentar su eficacia terapéutica. Investigaciones recientes han demostrado que nanopartículas cargadas con diferentes compuestos bioactivos, como antioxidantes o moléculas dirigidas a la eliminación de  $\beta$ -amiloide, pueden contribuir a reducir el estrés oxidativo, disminuir la acumulación de agregados proteicos y mejorar parámetros neurobiológicos asociados con la enfermedad en modelos experimentales<sup>8,9</sup>.

Afortunadamente, el creciente interés por estas tecnologías ha impulsado el desarrollo de diversas formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas con el objetivo de mejorar la eficacia terapéutica de compuestos potenciales para el tratamiento del Alzheimer. Estas formulaciones buscan no solo superar las limitaciones de la barrera hematoencefálica, sino también optimizar parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, aumentando la estabilidad de los principios activos, prolongando su tiempo de liberación y reduciendo posibles efectos adversos sistémicos. En consecuencia, el análisis de estas formulaciones constituye un campo de investigación relevante para el avance de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a enfermedades neurodegenerativas<sup>8-10</sup>.

En este sentido, la presente investigación sobre las formulaciones farmacéuticas que emplean nanopartículas como sistemas de liberación de fármacos representa una línea prometedora dentro del desarrollo de terapias innovadoras para la enfermedad de Alzheimer. La comprensión de sus características fisicoquímicas, mecanismos de acción, ventajas terapéuticas y resultados experimentales permitirá evaluar su potencial como herramientas para mejorar la administración de agentes terapéuticos dirigidos al sistema nervioso central. Por lo tanto, el análisis de estas estrategias nanotecnológicas resulta fundamental para identificar avances, limitaciones y perspectivas futuras en el tratamiento de esta compleja enfermedad neurodegenerativa.

## **1.2 Planteamiento del problema**

La enfermedad de Alzheimer constituye una de las principales causas de deterioro cognitivo y demencia en la población adulta mayor a nivel mundial. Se trata de un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por la pérdida gradual de funciones cognitivas, alteraciones en la memoria, cambios conductuales y deterioro funcional que afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores. Desde el punto de

vista fisiopatológico, la enfermedad se asocia con diversos procesos patológicos, entre los que destacan la acumulación de placas de  $\beta$ -amiloide, la formación de ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, el estrés oxidativo, la inflamación neuronal y la disfunción sináptica, mecanismos que en conjunto contribuyen a la degeneración progresiva de las neuronas<sup>4-8</sup>.

A pesar de los avances logrados en la comprensión de estos mecanismos biológicos, las estrategias terapéuticas disponibles actualmente continúan siendo limitadas. La mayoría de los tratamientos aprobados se orientan principalmente al control sintomático del deterioro cognitivo mediante la modulación de neurotransmisores, como ocurre con los inhibidores de la acetilcolinesterasa o los antagonistas del receptor NMDA. No obstante, estos fármacos presentan una eficacia limitada para modificar el curso de la enfermedad o detener la progresión del daño neuronal. Esta situación evidencia la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas capaces de actuar de manera más directa sobre los procesos fisiopatológicos involucrados en la neurodegeneración<sup>6,7</sup>.

Uno de los principales factores que restringe el desarrollo de tratamientos eficaces para enfermedades del sistema nervioso central es la dificultad para lograr que los agentes farmacológicos alcancen concentraciones terapéuticas adecuadas en el tejido cerebral. Esta limitación se debe en gran medida a la presencia de la barrera hematoencefálica, una estructura altamente selectiva que regula el paso de sustancias desde la circulación sistémica hacia el cerebro y que restringe el acceso de numerosas moléculas con potencial terapéutico. Como consecuencia, muchos compuestos farmacológicos presentan baja biodisponibilidad cerebral, lo que reduce su eficacia clínica y representa un desafío importante en el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a enfermedades neurodegenerativas<sup>9</sup>.

En este contexto, la nanomedicina ha surgido como un campo de investigación prometedor para optimizar la administración de fármacos dirigidos al sistema nervioso central. En particular, las nanopartículas lipídicas y otros sistemas nanoestructurados han sido ampliamente estudiados como plataformas de liberación de fármacos debido a su capacidad para encapsular compuestos terapéuticos, protegerlos de la degradación, mejorar su estabilidad y facilitar su transporte a través de barreras biológicas. Estas propiedades permiten potencialmente aumentar la biodisponibilidad cerebral de diferentes agentes

farmacológicos y favorecer su liberación controlada en tejidos específicos, lo que podría mejorar la eficacia de los tratamientos dirigidos a enfermedades neurodegenerativas<sup>6-10</sup>.

Diversas investigaciones experimentales han explorado el uso de nanopartículas como vehículos para transportar compuestos con actividad neuroprotectora o moduladora de los procesos patológicos asociados con la enfermedad de Alzheimer. Entre estos compuestos se incluyen moléculas antioxidantes, agentes capaces de reducir la acumulación de  $\beta$ -amiloide y sustancias dirigidas a modular procesos celulares como el estrés oxidativo, la neuroinflamación o la disfunción mitocondrial. Los resultados reportados en estudios preclínicos sugieren que estos sistemas de liberación pueden mejorar la estabilidad de los fármacos, favorecer su penetración en el sistema nervioso central y potenciar sus efectos terapéuticos<sup>11,12</sup>.

No obstante, a pesar del creciente número de investigaciones relacionadas con la aplicación de la nanotecnología en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, aún existe una limitada sistematización de la información disponible sobre las diferentes formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas utilizadas específicamente en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La literatura científica presenta una gran diversidad de sistemas nanoestructurados, tipos de nanopartículas, compuestos terapéuticos encapsulados y mecanismos de acción propuestos, lo que dificulta identificar de manera clara cuáles son las formulaciones más estudiadas, cuáles presentan mayores ventajas terapéuticas y cuáles han demostrado resultados más prometedores en términos de eficacia y capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica<sup>8,9</sup>.

Esta situación evidencia una brecha de conocimiento relacionada con la necesidad de analizar de manera sistemática las formulaciones farmacéuticas desarrolladas mediante nanopartículas para el tratamiento del Alzheimer, considerando sus características fisicoquímicas, mecanismos de liberación del fármaco, ventajas terapéuticas y resultados reportados en estudios experimentales y preclínicos. La identificación y análisis de estos aspectos resulta fundamental para comprender el potencial real de estas tecnologías en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a esta enfermedad<sup>13</sup>.

En consecuencia, surge la necesidad de realizar un análisis que permita integrar y evaluar la información científica disponible sobre las formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas aplicadas al tratamiento del Alzheimer, con el propósito de comprender de qué manera estos sistemas de liberación pueden contribuir a mejorar la administración de compuestos terapéuticos dirigidos al sistema nervioso central y superar algunas de las limitaciones asociadas con los tratamientos convencionales.

En función de lo anterior, se plantea el siguiente problema de investigación: ¿De qué manera las formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas pueden mejorar la administración y la eficacia terapéutica de compuestos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, según la evidencia científica disponible?

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo general**

Analizar las formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas para la enfermedad de Alzheimer valorando su aporte terapéutico y su relación con procesos celulares claves descritos en la literatura.

#### **1.3.2 Objetivos específicos**

**1.3.2.1** Identificar los principales tipos de nanopartículas y sus mecanismos de acción implicados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer integrando su correspondencia con dianas y rutas fisiopatológicas.

**1.3.2.2** Examinar los efectos de las formulaciones basadas en nanopartículas sobre neuroinflamación, estrés oxidativo, autofagia y mitofagia estimando su relevancia biológica y potencial traslacional.

**1.3.2.3.** Describir los desafíos actuales y las perspectivas futuras del uso de estas formulaciones delineando prioridades de investigación y mejoras tecnológicas.

### **1.4 Justificación**

La enfermedad de Alzheimer constituye uno de los principales problemas de salud pública asociados al envejecimiento poblacional, debido a su elevada prevalencia, su carácter

progresivo y las profundas repercusiones que genera en la autonomía funcional de las personas afectadas. Esta enfermedad se caracteriza por un deterioro gradual de las capacidades cognitivas que interfiere con las actividades de la vida diaria, lo que conlleva una creciente dependencia del entorno familiar y del sistema de atención sanitaria<sup>1,4</sup>.

Aunque durante las últimas décadas se han logrado avances importantes en la comprensión de los mecanismos patológicos asociados con la enfermedad de Alzheimer, la identificación de tratamientos capaces de modificar significativamente su progresión continúa siendo un objetivo prioritario en la investigación biomédica. El desarrollo de nuevos fármacos se ha visto limitado por diversos factores, entre ellos la complejidad de los procesos moleculares implicados en la enfermedad y la dificultad para lograr que los compuestos terapéuticos alcancen de manera eficiente el tejido cerebral. Estas limitaciones han motivado la búsqueda de nuevas estrategias farmacéuticas que permitan optimizar la administración de medicamentos dirigidos al sistema nervioso central<sup>5,8</sup>.

Por otro lado, la nanomedicina ha emergido como un campo innovador que ofrece nuevas posibilidades para mejorar la eficacia de las terapias farmacológicas mediante el diseño de sistemas avanzados de liberación de fármacos. Dentro de este campo, las nanopartículas lipídicas se han consolidado como una de las plataformas más prometedoras para el transporte de moléculas terapéuticas debido a sus propiedades fisicoquímicas favorables, su biocompatibilidad y su capacidad para proteger los compuestos activos frente a procesos de degradación<sup>5-10</sup>.

En particular, se ha investigado la incorporación de sustancias con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras de procesos neurodegenerativos en sistemas nanoestructurados, con el objetivo de potenciar su eficacia en la reducción del daño neuronal asociado con la enfermedad de Alzheimer. Algunas investigaciones experimentales han evidenciado que nanopartículas lipídicas cargadas con diferentes compuestos bioactivos pueden contribuir a disminuir el estrés oxidativo, favorecer la eliminación de agregados de  $\beta$ -amiloide y ejercer efectos neuroprotectores en modelos experimentales de la enfermedad<sup>12-</sup>

Desafortunadamente, a pesar del creciente número de investigaciones en este campo, el conocimiento sobre las distintas formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas y su aplicación específica en el tratamiento del Alzheimer se encuentra disperso en múltiples estudios con enfoques metodológicos diversos. Por esta razón, resulta necesario realizar un análisis que permita integrar la información disponible y examinar de manera sistemática las características de estas formulaciones, los tipos de nanopartículas empleadas, los compuestos terapéuticos utilizados y los resultados obtenidos en investigaciones recientes<sup>16,17</sup>.

En relación con lo anterior, este tipo de análisis contribuye a consolidar el conocimiento existente sobre el uso de sistemas nanoestructurados en el desarrollo de terapias dirigidas al sistema nervioso central. Asimismo, permite identificar los avances más relevantes en el campo de la nanotecnología aplicada a enfermedades neurodegenerativas, así como reconocer los desafíos que aún persisten en la optimización de estos sistemas de administración de fármacos<sup>18,19</sup>.

Adicionalmente, desde una perspectiva académica y formativa, el estudio de las formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas representa un aporte importante para el área de las ciencias farmacéuticas y biomédicas, ya que promueve la comprensión de tecnologías emergentes que están transformando el diseño y desarrollo de nuevos medicamentos. La integración de conocimientos provenientes de disciplinas como la farmacología, la biotecnología y la nanotecnología resulta fundamental para impulsar enfoques terapéuticos innovadores que respondan a las necesidades actuales en el tratamiento de enfermedades complejas<sup>20</sup>.

Finalmente, la presente investigación se justifica en la necesidad de analizar las formulaciones farmacéuticas que utilizan nanopartículas como sistemas de liberación de fármacos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, con el propósito de examinar sus características, mecanismos de acción y potencial terapéutico reportado en la literatura científica. El desarrollo de este análisis permitirá aportar una visión más integral sobre el papel que estas tecnologías pueden desempeñar en el futuro de las estrategias terapéuticas dirigidas a enfermedades neurodegenerativas, contribuyendo así al avance del conocimiento en un área de gran relevancia para la investigación biomédica contemporánea.

## **1.5 Antecedentes**

### **1.5.1 Antecedentes históricos**

En este apartado se presenta una revisión crítica de los principales estudios nacionales e internacionales que han contribuido a la comprensión de la enfermedad de Alzheimer (EA), sus mecanismos fisiopatológicos y el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en nanotecnología. A diferencia de una descripción aislada de investigaciones previas, los antecedentes se organizan en ejes temáticos, lo que permite integrar los hallazgos y evidenciar su relación directa con la presente investigación.

Cabe mencionar que, Bermejo F., y del Ser, T<sup>21</sup>, en el estudio publicado en el año 2024, cuyo título “Con-troversial Past, Splendid Present, Unpredictable Future: A Brief Review of Alzheimer Disease History”. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión narrativa clásica sobre la evolución del concepto de la Enfermedad de Alzheimer (EA), desde su descubrimiento histológico hasta los avances más recientes en su comprensión y tratamiento.

En cuanto a la metodología, se realizó una selección bibliográfica priorizando los mejores resultados en Medline. Los temas abordados incluyen el descubrimiento de Alzheimer, la creación de una nueva enfermedad por Kraepelin, el creciente interés en la EA en la segunda mitad del siglo XX, el desarrollo del modelo clinicopatológico de EA y la moderna nosología basada en la hipótesis amiloide dominante. Se revisan, además, los avances en biomarcadores y las fallas terapéuticas en la cura de la EA. También se señala una disminución en la incidencia de demencia/EA en países más desarrollados, posiblemente debido al control de factores de riesgo.

El estudio desarrollado por Félix Bermejo-Pareja y Teodoro del Ser aporta un contexto histórico y conceptual fundamental para comprender la evolución del conocimiento científico sobre la enfermedad de Alzheimer. Al analizar el desarrollo del concepto de la enfermedad desde su descripción inicial hasta los enfoques contemporáneos basados en biomarcadores y en la hipótesis amiloide dominante, este trabajo permite identificar cómo el entendimiento de la fisiopatología del Alzheimer ha ido transformándose a lo largo del tiempo. Esta perspectiva resulta relevante para la presente investigación, ya que evidencia que los avances en el conocimiento de los mecanismos biológicos de la enfermedad han

impulsado la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas más específicas, entre ellas las tecnologías innovadoras aplicadas al diseño y administración de fármacos.

Asimismo, este antecedente pone de manifiesto las limitaciones que han enfrentado los enfoques terapéuticos tradicionales, especialmente en relación con las múltiples fallas observadas en el desarrollo de tratamientos capaces de modificar el curso de la enfermedad. La identificación de estos desafíos históricos permite comprender por qué actualmente existe un creciente interés en enfoques emergentes, como el uso de sistemas de liberación de fármacos basados en nanotecnología. En este sentido, el análisis realizado por los autores contribuye a sustentar la pertinencia de investigar nuevas formulaciones farmacéuticas, como las basadas en nanopartículas, que buscan mejorar la eficacia terapéutica y abrir nuevas perspectivas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, lo cual se alinea directamente con los objetivos de la presente investigación.

Golde<sup>22</sup>., en su artículo publicado en USA, titulado “Disease-Modifying Therapies for Alzheimer’s Disease: More Questions Than Answers” revisa los avances científicos en las últimas cuatro décadas que han infundido optimismo en el campo del Alzheimer. El artículo tiene como objetivo principal analizar las terapias que modifican la enfermedad y abordan los objetivos biológicos de A $\beta$ , amiloide, tau y la activación inmune innata en el cerebro.

Su estudio se enfocó en una metodología de tipo narrativa la cual analiza las principales estrategias de tratamiento orientadas a los mecanismos subyacentes de la EA, es decir, a las causas biológicas de la enfermedad, incluyendo terapias dirigidas a la acumulación de la proteína  $\beta$  amiloide (A $\beta$ ), a la agregación de la proteína tau, y a la modulación del sistema inmune cerebral.

El análisis realizado por Todd E. Golde constituye un antecedente relevante para la presente investigación, ya que examina de manera crítica las estrategias terapéuticas orientadas a modificar los procesos biológicos fundamentales implicados en la enfermedad de Alzheimer. Al abordar objetivos terapéuticos como la acumulación de  $\beta$ -amiloide, la agregación de proteína tau y la activación del sistema inmunitario en el cerebro, el estudio proporciona una visión integral de los enfoques actuales dirigidos a intervenir directamente en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Este enfoque resulta particularmente

importante para comprender el cambio de paradigma en la investigación del Alzheimer, en el cual se busca desarrollar tratamientos capaces de modificar el curso de la enfermedad y no únicamente aliviar sus manifestaciones clínicas.

Asimismo, este antecedente evidencia que, a pesar de los avances científicos alcanzados durante las últimas décadas, aún persisten importantes interrogantes sobre la eficacia de muchas de las terapias en desarrollo. Las dificultades observadas en la obtención de resultados clínicos consistentes resaltan la necesidad de explorar estrategias que permitan optimizar la administración y acción de los compuestos terapéuticos dirigidos a estos objetivos biológicos. En este sentido, la presente investigación adquiere relevancia al analizar formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas, las cuales han sido propuestas como sistemas capaces de mejorar la biodisponibilidad y el transporte de fármacos hacia el sistema nervioso central, potenciando así el impacto terapéutico de las moléculas dirigidas a los mecanismos patológicos del Alzheimer.

Así mismo, Kreuter et al.<sup>23</sup>, en el año (2003), llevó a cabo un estudio en Alemania, llamado “Evidencia directa de que las nanopartículas de poli(cianoacrilato) recubiertas de polisorbato-80 entregan medicamentos al SNC a través de mecanismos específicos que requieren una unión previa del fármaco a las nanopartículas.

Así mismo, Kreuter et al.<sup>23</sup>, establecieron un hito metodológico al demostrar que las nanopartículas de PBCA recubiertas con polisorbato-80 permiten el transporte específico de fármacos a través de la BHE sin comprometerla. Este estudio no solo validó la factibilidad técnica de la estrategia, sino que sentó las bases para el desarrollo de nanoformulaciones más sofisticadas, como las que se analizarán en esta investigación. Sin embargo, el uso de PBCA ha sido cuestionado posteriormente por su potencial toxicidad, favoreciendo el desarrollo de nanopartículas lipídicas biocompatibles.

Por consiguiente, la investigación Roland Kreuter y colaboradores constituye un antecedente fundamental en el campo de la nanotecnología aplicada a la administración de fármacos dirigidos al sistema nervioso central. En esta investigación se demostró de manera experimental que las nanopartículas de poli(cianoacrilato) recubiertas con polisorbato-80 pueden actuar como vehículos capaces de transportar medicamentos a través de la barrera hematoencefálica mediante mecanismos específicos que requieren la asociación previa del fármaco con las nanopartículas. Este hallazgo representó un avance significativo en el área

de la liberación dirigida de fármacos, ya que proporcionó evidencia directa de que los sistemas nanoparticulados pueden facilitar la llegada de compuestos terapéuticos al cerebro sin alterar la integridad funcional de la barrera hematoencefálica, uno de los principales obstáculos en el tratamiento de enfermedades neurológicas.

La relevancia de este antecedente para la presente investigación radica en que estableció las bases experimentales que sustentan el desarrollo posterior de múltiples sistemas nanoestructurados destinados a mejorar la administración de medicamentos al sistema nervioso central. A partir de estos hallazgos, diversas investigaciones han explorado nuevas formulaciones nanoparticuladas con propiedades fisicoquímicas optimizadas y mayor biocompatibilidad. No obstante, con el paso del tiempo surgieron cuestionamientos relacionados con el posible potencial tóxico de las nanopartículas de poli(cianoacrilato), lo que motivó el desarrollo de alternativas más seguras, como las nanopartículas lipídicas. En este contexto, el análisis de formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas lipídicas, como las abordadas en la presente investigación, se sustenta en los avances metodológicos iniciales aportados por este estudio pionero.

De esta manera es importante mencionar a Wong et al.<sup>24</sup>, que, en el año 2019, realizó un estudio en Malasia que tiene como nombre “Revisión de las estrategias actuales para la entrega de medicamentos para la enfermedad de Alzheimer a través de la barrera hematoencefálica”, cuyo objetivo es analizar y resumir las estrategias actuales para la entrega de terapias dirigidas a la enfermedad de Alzheimer a través de la barrera hematoencefálica.

Se llevó a cabo un análisis detallado que ofrece un panorama claro sobre el uso de nanopartículas para transportar fármacos a través de la barrera hematoencefálica en la enfermedad de Alzheimer, destacando distintos tipos de plataformas nanométricas y su potencial para modular procesos patológicos como la neuroinflamación y el estrés oxidativo. Su principal fortaleza es presentar de forma sintética las ventajas y posibilidades de la nanotecnología. Además, existen desafíos en lo que respecta a seguridad, regulación y escalabilidad, lo que proporciona una visión clara sobre las ventajas y limitaciones de estas tecnologías en su aplicación clínica. En conclusión, las nanopartículas ofrecen un enfoque favorable para mejorar la absorción de fármacos en la enfermedad de Alzheimer, pero su eficacia va a depender tanto del tamaño de partícula, carga y funcionalización.

Este antecedente muestra el porqué es importante adaptar el estado actual de las estrategias de administración de fármacos para la enfermedad de Alzheimer, una patología donde la barrera hematoencefálica continúa siendo el principal obstáculo terapéutico al describir el papel de las nanopartículas y su capacidad para mejorar el transporte y la selectividad de los medicamentos, esto justifica científicamente la búsqueda de nuevas plataformas nanométricas como alternativas a los métodos convencionales para así mejorar la calidad y eficacia de los tratamientos.

El principal aporte de este estudio radica en la sistematización del conocimiento existente sobre estrategias nanométricas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, permitiendo identificar tendencias, ventajas y limitaciones de las distintas plataformas desarrolladas. Sin embargo, al tratarse de una revisión, no profundiza en la comparación directa de formulaciones farmacéuticas específicas ni en su desempeño relativo en términos de eficacia y seguridad. La presente investigación se apoya en este marco teórico para profundizar en el análisis comparativo de formulaciones con nanopartículas, abordando de forma más específica cómo variables fisicoquímicas influyen en la eficacia terapéutica, contribuyendo así a cerrar la brecha entre la evidencia teórica y su aplicación farmacéutica concreta.

También, se menciona a Hadavi & Poot<sup>25</sup>, en el año (2016), quien realizó un estudio en Países Bajos, titulado “Biomateriales para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer”, enfocado en analizar los biomateriales aplicados en la enfermedad del Alzheimer evaluando mecanismos de acción, eficacia terapéutica y seguridad.

Hadavi & Poot<sup>25</sup> establecieron un hito metodológico al demostrar que la eficacia de los métodos de tratamiento actuales no solo se debe a la baja potencia del fármaco, sino también a la presencia de varios obstáculos en las vías de administración, en cuanto a lo anterior una de las principales barreras es la barrera hematoencefálica ya que demuestra una creciente prevalencia de la EA y la baja eficacia de las terapias actuales han aumentado la cantidad de investigación sobre el desentrañamiento de las vías de la enfermedad y el desarrollo de estrategias de tratamiento. Sin embargo, una de las áreas interesantes para este último tema son los biomateriales y sus aplicaciones porque el interés se origina en el hecho de que los biomateriales son muy útiles para la administración de agentes terapéuticos, como medicamentos, proteínas y/o células, con el fin de tratar enfermedades y regenerar tejidos.

De tal manera esto, resalta un punto clave para comprender las limitaciones actuales en el tratamiento del Alzheimer, existen partículas de biomaterial que pueden facilitar el transporte de los compuestos terapéuticos a través de la barrera hematoencefálica y dirigirlos a sitios patológicos en el cerebro, además que los componentes activos pueden también ser células para la regeneración de tejido cerebral.

El estudio realizado por Elham Hadavi y Adriaan A. Poot constituye un aporte importante para la comprensión del papel que pueden desempeñar los biomateriales en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer. En su investigación, los autores analizan el uso de distintos biomateriales aplicados al tratamiento de esta enfermedad, evaluando aspectos relacionados con sus mecanismos de acción, su posible eficacia terapéutica y los parámetros de seguridad asociados a su utilización. Este enfoque permite ampliar la perspectiva tradicional del tratamiento farmacológico, al considerar materiales diseñados para mejorar la administración de agentes terapéuticos y optimizar su interacción con el entorno biológico del sistema nervioso central.

Lo anterior es importante para la presente investigación ya que pone de manifiesto que las limitaciones observadas en las terapias actuales no dependen únicamente de la potencia o del tipo de fármaco empleado, sino también de las barreras fisiológicas que dificultan su llegada al cerebro. Entre estas, la barrera hematoencefálica representa uno de los principales obstáculos para la eficacia de los tratamientos dirigidos a enfermedades neurodegenerativas. En este contexto, el análisis de biomateriales como vehículos terapéuticos adquiere especial importancia, ya que estos sistemas pueden facilitar el transporte de medicamentos, proteínas u otros compuestos bioactivos hacia regiones específicas del cerebro afectadas por procesos patológicos. Incluso, algunos enfoques exploran la posibilidad de utilizar biomateriales como plataformas para la liberación de células con fines regenerativos. Por lo tanto, este estudio respalda conceptualmente el interés por investigar sistemas avanzados de administración terapéutica, como las formulaciones basadas en nanopartículas analizadas en la presente investigación, que buscan mejorar la entrega dirigida de agentes terapéuticos al tejido cerebral.

Por su lado, Pawar et al.<sup>26</sup>, en el año 2024, realizó un estudio en Miami, titulado “Nanopartículas dirigidas a Tau para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer”, tiene por objetivo desarrollar y evaluar nanopartículas capaces de unirse específicamente a Tau

con el fin de inhibir su agregación, reducir su propagación entre neuronas y disminuir la neurotoxicidad asociada a la enfermedad de Alzheimer. Por consiguiente, el antecedente destaca la importancia de los ensayos clínicos centrados en técnicas de imagen cerebral dirigidas a proteínas tau para mejorar el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer. Este enfoque es relevante porque la patología tau ha demostrado correlacionarse más estrechamente con el deterioro cognitivo que otros biomarcadores, lo cual respalda la pertinencia de estas investigaciones.

Además, el texto reconoce que comprender la relación entre tau y otros marcadores es esencial para establecer la progresión de la enfermedad y refinar los modelos patogénicos actuales. Según el concepto de ganancia de función tóxica, las mutaciones de tau son responsables de la producción y acumulación de fibras de tau intracelulares aberrantes, lo que en última instancia resulta en la muerte celular debido a la naturaleza citotóxica de las fibras de tau. Este estudio propone el uso de nanopartículas dirigidas específicamente a la proteína Tau, una estrategia que supera las limitaciones de los tratamientos tradicionales enfocados solo en el péptido  $\beta$ -amiloide. Al hacerlo, introduce una nueva vía terapéutica capaz de intervenir en etapas más avanzadas de la enfermedad, donde Tau desempeña un papel crucial en la disfunción neuronal.

El estudio desarrollado por Shraddha Pawar y colaboradores aporta un antecedente relevante en el campo de la nanotecnología aplicada al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, al proponer el desarrollo de nanopartículas diseñadas específicamente para interactuar con la proteína tau. El objetivo principal de esta investigación fue diseñar y evaluar sistemas nanoparticulados capaces de unirse selectivamente a esta proteína con el fin de inhibir su agregación patológica, limitar su propagación entre neuronas y reducir los efectos neurotóxicos asociados con su acumulación. Este enfoque resulta particularmente significativo porque la patología tau ha demostrado tener una estrecha relación con el deterioro cognitivo observado en los pacientes, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas basadas en la detección y modulación de esta proteína mediante técnicas de imagen cerebral y estrategias farmacológicas dirigidas.

Lo anterior, amplía el panorama de las estrategias terapéuticas basadas en nanotecnología, al demostrar que las nanopartículas pueden diseñarse para dirigirse de manera específica a componentes moleculares implicados en la fisiopatología de la

enfermedad. Además, este estudio resalta que comprender la interacción entre la proteína tau y otros biomarcadores es esencial para explicar la progresión del Alzheimer y mejorar los modelos patogénicos existentes.

Desde la perspectiva del concepto de ganancia de función tóxica, la acumulación de fibras anómalas de tau dentro de las neuronas genera efectos citotóxicos que contribuyen a la degeneración celular. En este sentido, el uso de nanopartículas dirigidas a tau representa una estrategia innovadora que busca superar las limitaciones de los enfoques terapéuticos tradicionales centrados únicamente en el péptido  $\beta$ -amiloide. Por lo tanto, este antecedente respalda la relevancia de analizar formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas, ya que estas plataformas ofrecen nuevas posibilidades para desarrollar terapias más específicas y potencialmente más eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

También, Martín et al.<sup>27</sup>, en el año 2017, realizaron un estudio en España, titulado “Nanopartículas dirigidas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer”, donde describieron los enfoques terapéuticos contra la EA, que se basan en nanopartículas dirigidas al cerebro y a las características patológicas de la enfermedad.

Se han utilizado nanopartículas para la administración específica de medicamentos con el objetivo de reducir los síntomas de la EA o revertir el curso de la enfermedad. Para esta tarea, la multivalencia de las nanopartículas ha permitido su funcionalización con varios tipos de grupos objetivo, para cruzar la BBB y apuntar al lugar de tratamiento. Con este enfoque, se ha logrado una mayor biodisponibilidad de medicamentos en el SNC utilizando la administración intravenosa en lugar de vías de administración más invasivas.

En su trabajo, los autores describen distintos enfoques orientados al uso de nanopartículas diseñadas para dirigirse tanto al cerebro como a los principales procesos patológicos asociados con la enfermedad. Este análisis destaca el potencial de los sistemas nanoestructurados como herramientas para mejorar la administración de medicamentos dirigidos al sistema nervioso central, particularmente en el contexto de enfermedades neurodegenerativas en las que la eficacia de los tratamientos depende en gran medida de la capacidad de los compuestos terapéuticos para alcanzar regiones específicas del tejido cerebral.

La importancia de este antecedente para la presente investigación radica en que demuestra cómo las propiedades estructurales de las nanopartículas, especialmente su

multivalencia, permiten su funcionalización con diversos ligandos o grupos de direccionamiento que facilitan su transporte a través de la barrera hematoencefálica y su interacción con sitios patológicos específicos. Gracias a estas características, las nanopartículas pueden emplearse como sistemas de administración selectiva de fármacos, lo que favorece una mayor biodisponibilidad de los compuestos terapéuticos en el sistema nervioso central.

Además, este enfoque ha permitido explorar vías de administración menos invasivas, como la intravenosa, con el propósito de optimizar la llegada de los medicamentos al cerebro. En consecuencia, este estudio respalda la pertinencia de analizar formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas en la presente investigación, ya que evidencia su potencial para mejorar la eficacia de las terapias dirigidas al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

### **1.5.2 Antecedentes internacionales**

No obstante, Zhang et al.<sup>28</sup>, en el año 2020, publicó en China el estudio titulado “Autofagia dirigida por nanopartículas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer”, cuyo objetivo fue evaluar el uso de nanopartículas como moduladores de la autofagia para promover la degradación de proteínas tóxicas asociadas a la EA.

El estudio describe que la disfunción de la autofagia contribuye significativamente a la acumulación de  $\beta$ -amiloide y proteína Tau hiperfosforilada, promoviendo la neurodegeneración. Las nanopartículas fueron diseñadas para inducir la autofagia y mejorar la eliminación de agregados proteicos, demostrando efectos neuroprotectores en modelos experimentales. Este antecedente es relevante porque introduce la autofagia como una diana terapéutica emergente y demuestra que las nanopartículas pueden modular procesos celulares complejos, ampliando las posibilidades de intervención más allá de la simple liberación de fármacos.

Se puede decir entonces que el aporte central de este estudio fue posicionar la autofagia como una diana terapéutica relevante en la enfermedad de Alzheimer y demostrar que las nanopartículas pueden modular procesos celulares complejos con efectos neuroprotectores. Sin embargo, permanecen vacíos en cuanto a la optimización de estas nanopartículas dentro de formulaciones farmacéuticas estables y seguras para uso clínico. La presente investigación se apoya en estos hallazgos para analizar formulaciones que integren la modulación de

procesos celulares como la autofagia, evaluando su potencial terapéutico desde una perspectiva farmacéutica integral.

Por otro lado, Tapan et al.<sup>29</sup>, en el año 2023, realizaron un estudio en USA, titulado “Papel de los conjugados de nanopartículas y los nanoteranósticos en la derogación del estrés oxidativo y la mejora de la neuroinflamación”, en búsqueda de: representar nuevos enfoques terapéuticos como la utilización de nanopartículas con propiedades antioxidantes y nanoteranósticos como sistemas de administración para posibles aplicaciones terapéuticas en varias afecciones de enfermedades asociadas a neuroinflamación y neurodegeneración.

En el estudio se aplicó una revisión bibliográfica que tiene énfasis sobre el uso de nanopartículas como estrategias terapéuticas para disminuir el estrés oxidativo y la neuroinflamación, procesos clave en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. El estudio destaca que estas nanoformulaciones no solo permiten una entrega dirigida de fármacos al cerebro, sino que también pueden intervenir de manera directa como antioxidantes, protegiendo a las neuronas de los daños causados por especies reactivas de oxígeno y promoviendo la homeostasis celular.

Este artículo es importante porque resume y analiza la evidencia del uso de nanopartículas como estrategias innovadoras para combatir el estrés oxidativo y la neuroinflamación, dos procesos clave en diversas enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer. Destaca cómo los nanomateriales funcionalizados pueden actuar como antioxidantes, moduladores inflamatorios y sistemas de administración de fármacos específicos al cruzar barreras biológicas como la barrera hematoencefálica.

Cabe mencionar que este estudio aportó una visión integral sobre el papel de las nanopartículas como agentes antioxidantes y moduladores de la neuroinflamación, ampliando su función más allá de simples vehículos de fármacos. No obstante, al ser una revisión, deja vacíos relacionados con la evaluación comparativa de formulaciones específicas y su desempeño farmacológico. En respuesta a estas limitaciones, la presente investigación analiza formulaciones farmacéuticas con nanopartículas que aborden el estrés oxidativo y la neuroinflamación, contribuyendo a una evaluación más concreta de su aplicabilidad terapéutica en la enfermedad de Alzheimer.

De esta manera, Koga et al.<sup>30</sup>, en su artículo publicado en Polonia en el año 2025, titulado “Las nanopartículas como enfoque terapéutico alentador para la enfermedad de

Alzheimer”, tiene como principal objetivo evaluar y revisar el uso de nanopartículas como una estrategia terapéutica prometedora para el tratamiento del Alzheimer.

El estudio se fundamenta en una revisión bibliográfica científica, analizando el uso de nanopartículas como (liposomas, micelas, nanopartículas lipídicas sólidas) como vehículos de fármacos y agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer, explica que las terapias clásicas tienen limitaciones en particular para atravesar la barrera hematoencefálica y sugiere que las nanopartículas podrían vencer obstáculos, mejorar la biodisponibilidad de los fármacos y aceptar una entrega más eficaz al cerebro. De esta manera se resalta la relevancia de la nanopartículas para mejorar la entrega de fármacos al cerebro, aumentando su eficacia y reduciendo efectos secundarios sistémicos, además respalda el desarrollo de formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas como herramienta prometedora para el desarrollo en el tratamientos más efectivos y seguros para la EA.<sup>30</sup>

El estudio desarrollado por Takeshi Koga y colaboradores constituye un antecedente relevante en el análisis de la nanotecnología aplicada al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En este trabajo, los autores realizaron una revisión científica con el objetivo de evaluar el potencial de las nanopartículas como una estrategia terapéutica prometedora para esta enfermedad neurodegenerativa. A través del análisis de diferentes investigaciones, el estudio examina diversos sistemas nanoestructurados, entre ellos liposomas, micelas y nanopartículas lipídicas sólidas, los cuales han sido propuestos como plataformas para la administración de fármacos y otros agentes terapéuticos dirigidos al sistema nervioso central.

Frente a esta problemática, el estudio destaca que las nanopartículas pueden actuar como sistemas de transporte capaces de mejorar la biodisponibilidad de los medicamentos y favorecer su llegada a las regiones cerebrales afectadas por la enfermedad. Además, señala que el uso de estos sistemas nanoestructurados podría contribuir a optimizar la eficacia terapéutica y disminuir la aparición de efectos adversos sistémicos. En consecuencia, este antecedente respalda el interés científico en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas, como las que se analizan en la presente investigación, al considerarlas una alternativa prometedora para el diseño de tratamientos más eficaces y seguros frente a la enfermedad de Alzheimer.

Dong et al.<sup>31</sup>, en el año 2025, publicado en USA, titulado “Nanomedicina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: superando la barrera hematoencefálica con nanotecnología de vanguardia”, se centró en el análisis exhaustivo de los avances recientes en la aplicación de nanomateriales para la terapia de la EA, destacando sus propiedades y funciones únicas.

La metodología aplicada se basa en una revisión sistémica de literatura científica el artículo analiza el uso de nanopartículas como estrategia terapéutica innovadora para la enfermedad de Alzheimer, resaltando la capacidad para superar las limitantes de los tratamientos tradicionales, especialmente la dificultad de atravesar la barrera hematoencefálica, además estas nanoestructuras podrían mejorar la biodisponibilidad de los fármacos, permitir una entrega orientada al cerebro y atacar procesos celulares claves.

Este antecedente resulta relevante para la investigación porque subraya el papel fundamental de la nanomedicina y las nanopartículas en la revolución de las estrategias de tratamiento de la EA al abordar específicamente los desafíos de la BHE, estos enfoques innovadores ofrecen nuevas vías para la administración dirigida de fármacos y mejores resultados terapéuticos en el complejo panorama de la enfermedad de Alzheimer.

Este estudio reforzó el papel central de la nanomedicina en la evolución de las estrategias terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer, particularmente en el contexto del cruce de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, dejó vacíos en cuanto a la comparación directa de formulaciones farmacéuticas y su desempeño terapéutico real. La presente investigación contribuye a este campo mediante un análisis detallado de formulaciones basadas en nanopartículas, evaluando su potencial para optimizar la administración dirigida y mejorar los resultados terapéuticos.

### **1.5.3 Antecedentes Nacionales**

Ademas, Fornaguera et al.<sup>32</sup>, en su artículo “Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. Una realidad poco estudiada”, destaca el aumento de la población adulta mayor en Costa Rica, lo que provoca un aumento en la prevalencia de diversas patologías, especialmente cognitivas como la EA.

Para dicha investigación se realizó búsqueda literaria en bases de datos internacionales, así como bibliotecas nacionales. Este estudio finalmente atribuye una mayor

información certera la cual permite tener un panorama claro y real de la cantidad de estudios de investigación que se han realizado a nivel nacional, en la población costarricense, respecto a la enfermedad de Alzheimer.

A pesar de que la Enfermedad de Alzheimer en los últimos años ha sido de gran auge por su incidencia a nivel mundial, en el país se carece de información suficiente, lo cual dificulta los procesos de atención adecuada y educación oportuna, así como herramientas que permitan ofrecer un mejor seguimiento de esta enfermedad y estrategias implementadas por parte de profesionales de la salud implicados en el seguimiento de la patología.

Este estudio aportó una visión fundamental sobre la situación epidemiológica y el vacío de investigación existente en Costa Rica respecto a la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, no aborda de manera específica estrategias terapéuticas innovadoras ni aplicaciones nanotecnológicas. La presente investigación contribuye a cerrar esta brecha al incorporar un análisis actualizado de formulaciones farmacéuticas con nanopartículas, alineando la investigación nacional con tendencias científicas internacionales.

A pesar de que esta patología ha adquirido una creciente importancia a nivel mundial debido al aumento de su incidencia, el estudio señala que en el contexto costarricense aún existe un déficit de información que permita comprender plenamente su impacto y orientar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En este sentido, aunque el trabajo no aborda directamente el uso de tecnologías emergentes como la nanotecnología aplicada al tratamiento del Alzheimer, sí resalta la necesidad de fortalecer la investigación científica en el país. Por lo tanto, la presente investigación contribuye a ampliar este campo de estudio al analizar formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas, integrando el contexto nacional con los avances científicos internacionales orientados al desarrollo de terapias innovadoras para la enfermedad de Alzheimer.

Monge et al.<sup>33</sup>, en su artículo publicado en 2024, en Costa Rica titulado “La disfunción de la autofagia en la enfermedad del Alzheimer: Bioquímica y futuro terapéutico”, tienen como principal objetivo analizar la relación entre la disfunción del proceso de autofagia y la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Este estudio hace referencia Enfermedad de Alzheimer (AD), principal causa de demencia se caracteriza por la acumulación de  $\beta$ -amiloide y ovillos neurofibrilares que provocan deterioro cognitivo. En América Latina y el Caribe representa la mayoría de los

casos de demencia, con una proyección de 13.7 millones de afectados para 2050. El estudio destaca que la disfunción del proceso de autofagia, esencial para la salud neuronal, favorece la acumulación de proteínas mal plegadas. Aunque la autofagia se activa como mecanismo protector, el exceso de  $\beta$ -amiloide bloquea la degradación lisosómica, generando oligómeros neurotóxicos, inflamación y daño neuronal. Además, alteraciones en proteínas como Beclin 1, PICALM y PSEN-1 agravan el proceso, reduciendo la producción de ATP y promoviendo la neurodegeneración.<sup>(33)</sup>

Su importancia radica en que la eficacia de los tratamientos actuales sigue siendo objeto de debate en la comunidad científica debido a las limitaciones que estos presentan, incluyendo la dificultad de replicación de la enfermedad humana en modelos animales, la penetración insuficiente en el sistema nervioso central de los tratamientos y sus posibles efectos adversos. De esta forma, su futuro terapéutico se enfoca principalmente en ampliar los ensayos clínicos estudiando distintas rutas patológicas y enfocándose en biomarcadores para la detección temprana de la enfermedad.

Los datos mostrados son esenciales sobre la prevalencia y el comportamiento epidemiológico de la enfermedad en el país, mostrando un aumento sostenido de los casos y la necesidad inmediata de intervenciones. Sin embargo, persisten vacíos importantes: la literatura costarricense es limitada, no existen suficientes estudios que integren el proceso molecular con aplicaciones terapéuticas emergentes y continúa siendo escasa la investigación local que explore innovaciones como la nanotecnología o terapias dirigidas a mecanismos celulares específicos. La investigación se centra en un análisis profundo y actualizado que permita hacer más robusta la comprensión científica de la enfermedad en Costa Rica y guiar futuras estrategias preventivas y terapéuticas adaptadas a las necesidades del país.

Por último, se puede decir que el aporte principal es profundizar en la comprensión molecular de la disfunción de la autofagia en la enfermedad de Alzheimer, resaltando la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas. No obstante, deja un vacío en cuanto a la integración de estos mecanismos con aplicaciones farmacéuticas innovadoras como la nanotecnología. En este sentido, la presente investigación se posiciona como un puente entre el conocimiento molecular y el desarrollo de formulaciones farmacéuticas con nanopartículas, contribuyendo a una aproximación terapéutica más integral y adaptada al contexto nacional.



## **CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO**

## 2.1 Enfermedad de Alzheimer (EA)

Según Mena Holtman et al.<sup>34</sup>, “la demencia puede considerarse una enfermedad crónica no transmisible y como tal se asocia a discapacidad, dependencia y morbimortalidad. Estas afectan a entre un 5% y un 10% de la población mayor de 65 años, y entre un 20% y un 30% de las personas mayores de 85 años”<sup>34</sup>. Esto evidencia que la prevalencia de demencia aumenta considerablemente con la edad, lo que tiene importantes implicaciones para la planificación de los servicios de salud.

Para Mena Holtman et al., la etiología y patogenia de la demencia son múltiple, las causas más frecuentes son la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades cerebro vasculares”<sup>34</sup>. A partir de esta afirmación, se interpreta también que la demencia no corresponde a una enfermedad única, sino a un síndrome clínico complejo originado por diversos procesos patológicos. Esta perspectiva resalta la importancia de considerar la diversidad de causas en la comprensión de la enfermedad, así como la necesidad de aplicar abordajes terapéuticos diferenciados de acuerdo con su origen etiológico.

Por otro lado, según Vargas Araya aporta que “en cuanto a la demencia, se entiende como un síndrome causado por una enfermedad del cerebro (usualmente de naturaleza crónica o progresiva) en la cual hay una alteración de múltiples funciones corticales superiores, que incluyen la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el lenguaje, la capacidad de aprender y de realizar cálculos, y la toma de decisiones. Las deficiencias de las habilidades cognitivas generadas por las demencias están comúnmente acompañadas por un deterioro del control emocional, del comportamiento social y/o de la motivación, lo que hace aún más difícil su abordaje”<sup>35</sup>.

Con base en lo anterior, se puede comprender que la demencia implica un deterioro integral de las funciones cognitivas y conductuales, lo cual repercute significativamente en la autonomía y en la calidad de vida de las personas afectadas. Asimismo, esta condición refleja la complejidad del síndrome y la necesidad de comprender sus diferentes manifestaciones clínicas para su adecuado diagnóstico y manejo.

Dentro de las formas más comunes de demencia se conoce hasta el momento que la enfermedad de Alzheimer es la forma más común, contribuyendo en un 60-70% de los casos,

seguido de la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy, y en menor proporción un grupo de enfermedades que contribuyen a la demencia frontotemporal<sup>35</sup>.

Así mismo, la demencia constituye un síndrome complejo que afecta múltiples funciones cognitivas y conductuales, lo cual repercute significativamente en la autonomía y calidad de vida de las personas afectadas, además de requerir enfoques diagnósticos y terapéuticos adaptados a su origen etiológico.

### **2.1.1 Epidemiología**

En cuanto a la epidemiología la EA es la demencia más frecuente, datos internacionales indican que puede representar entre el 60-80% de los casos de demencia. Además, la prevalencia de EA en los últimos años ha ido en aumento, y se prevé que esta tendencia se mantenga durante las siguientes décadas. Actualmente la prevalencia de EA se duplica cada 5 años en personas de 65 a 85 años; siendo aproximadamente el 1% al 2% a los 65 años, a más del 30% al 50% a los 85 años<sup>37</sup>.

De esta manera se puede comprender que la enfermedad de Alzheimer representa un importante problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en el contexto del envejecimiento progresivo de la población. El aumento en la esperanza de vida y la disminución de las tasas de mortalidad han contribuido a que cada vez un mayor número de personas alcance edades avanzadas, etapa en la que el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas es significativamente mayor. En este sentido, el incremento sostenido de la prevalencia de demencia plantea importantes desafíos para los sistemas de salud, tanto en términos de diagnóstico oportuno como de atención integral, rehabilitación y apoyo a los cuidadores. Asimismo, este panorama resalta la necesidad de fortalecer las estrategias de prevención, investigación y planificación de servicios de salud dirigidos a la población adulta mayor.

En Costa Rica por su parte específicamente según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), para el 2018 el 10% de la población de Costa Rica (medio millón de personas) era adulta mayor y se proyecta que esta población corresponda al 23.6%, casi una cuarta parte de la población total para el año 2050. Lo anterior se traducirá como un aumento exponencial en los pacientes con demencia También en Costa Rica, en el Hospital

nacional de geriatría y gerontología se realizó un estudio donde se evaluó 1659 casos, de los cuales el 65,8% reunió criterios de demencia y el 42,9% correspondió a enfermedad de Alzheimer<sup>37</sup>.

### 2.1.2 Etiología del Alzheimer (EA)

Elizondo, Arias y Vargas Ledezma <sup>37</sup>, en su tesis describen que “se han detectado muchas lesiones moleculares en la enfermedad de Alzheimer, pero las lesiones mayormente descritas son las proteínas mal plegadas en el cerebro envejecido, las cuales generan daño oxidativo e inflamatorio, que a su vez conduce a fallas energéticas y disfunción sináptica” <sup>37</sup>. Las principales alteraciones proteicas son la péptida beta amiloide y proteína tau:

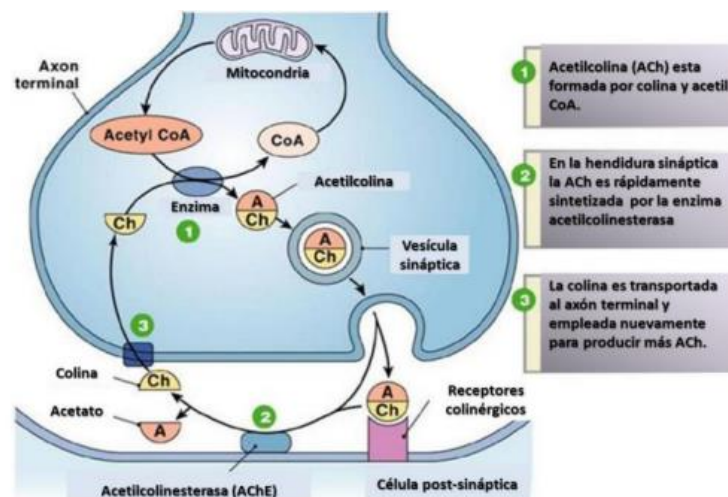
- **B-amiloide:** Lo que genera las alteraciones es un desequilibrio entre la producción y el aclaramiento, y la agregación de péptidos lo que genera acumulación de A $\beta$ , y este exceso puede ser el factor iniciador de la enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto que intervine en este proceso son las proteasas neprilisina y la enzima degradadora de insulina. Estas regulan los niveles de A $\beta$  en estado estacionario, por lo que una reducción de neprilisina provoca la acumulación de A $\beta$  cerebral. Las placas cerebrales cargadas de péptido  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) y neuritas distróficas se acumulan en los campos terminales neocorticales de diferentes estructuras, siendo de las más importantes el lóbulo temporal medial. Otros cambios a nivel estructural son la pérdida de neuronas y sustancia blanca, angiopatía congofílica (amiloide), inflamación y daño oxidativo<sup>37</sup>.
- **Tau:** Los ovillos neurofibrilares, que son inclusiones filamentosas en las neuronas piramidales, se producen en la enfermedad de Alzheimer y en otros trastornos neurodegenerativos denominados tapatías. El componente principal de los ovillos es una forma de tau anormalmente hiperfosforilada y agregada. La tau hiperfosforilada es insoluble, carece de afinidad por los microtúbulos<sup>37</sup>.

Muñoz Contreras<sup>38</sup>, afirma por su parte que la causa principal que da lugar a la EA se desconoce, proponiéndose varias hipótesis, entre ellas la alteración de la función colinérgica y la alteración en la producción y procesamiento del péptido A $\beta$ . Sin embargo, en la actualidad no existe ninguna teoría aceptada para explicar la patogénesis.

Según la hipótesis colinérgica, el deterioro de la función colinérgica es de gran importancia en la EA, especialmente en las áreas cerebrales relacionadas con el aprendizaje, la memoria, el comportamiento y las respuestas emocionales, que incluyen el neocórtex y el hipocampo. La atrofia cerebral es el hallazgo clínico más evidente en la EA, en la que los niveles de acetilcolina (ACh), neurotransmisor responsable de la conducción de los impulsos eléctricos de una célula nerviosa a otra, disminuyen debido a su rápida hidrólisis por la enzima acetilcolinesterasa (AChE) <sup>38</sup>.

La ACh se sintetiza en el citoplasma de las neuronas colinérgicas a partir de colina y acetil-coenzima A mediante la enzima acetiltransferasa de colina (AChT) y es transportada a las vesículas sinápticas por el transportador vesicular de acetilcolina (VACHT). En el cerebro, la ACh interviene en varios procesos fisiológicos como la memoria, la atención, la información sensorial, el aprendizaje además de otras funciones (Figura 1) <sup>28</sup>.

**Figura 1 Síntesis de la acetilcolina (38)**



En consecuencia, la hipótesis colinérgica se basa en la reducción de los marcadores colinérgicos presinápticos en la corteza cerebral, la grave neurodegeneración del núcleo basal de Meynert (NBM) en el cerebro anterior basal, que es la fuente de inervación colinérgica cortical, y el papel de los antagonistas colinérgicos <sup>38</sup>.

Cabe destacar que Moreno-Redondo <sup>(39)</sup>, argumenta que esta hipótesis trata de argumentar el origen de la enfermedad basándose en un déficit específico de colina

acetiltransferasa, la enzima responsable de la formación de acetilcolina. La acetilcolina es un neurotransmisor muy importante en la transmisión de los estímulos nervioso. Actualmente, esta hipótesis no se encuentra muy apoyada por la comunidad científica debido a que se sabe que “el déficit de acetilcolina en la EA es consecuencia de la pérdida de neuronas colinérgicas y no el origen del proceso que causa la enfermedad.

También esta, la hipótesis de la cascada amiloide que fue descrita hace más de 20 años. Sin embargo, es la hipótesis más aceptada y reconocida por los investigadores en la materia. Según esta hipótesis, la enfermedad se debe a una acumulación extracelular anómala de proteínas  $\beta$ -Amiloides ( $A\beta$ ) en forma de placas y la neurotoxicidad que producen en el cerebro<sup>(39)</sup>. Las placas amiloideas que se observan en el diagnóstico neuropatológico se producen debido a una fragmentación anómala de la PPA que ocasiona que se repliegue sobre sí misma y adquiera propiedades adhesivas para así constituir esas placas patológicas.

La enfermedad, según esta hipótesis, se inicia con una alteración en el metabolismo de la proteína precursora del amiloide (APP), que aumentaría la cantidad de  $\beta$ -Amiloide que se produce, seguido del depósito de este metabolito en el espacio extracelular cerebral. Todo esto tiene como consecuencia que, la proteína tau ( $\tau$ ) que se encarga del transporte de determinadas sustancias a las neuronas, se hiperfosforila y forma unos ovillos neurofibrilares que se acumulan en el interior de las neuronas y las destruye<sup>(39)</sup>.

Moreno Redondo también sostienen un posible origen vascular de la EA, ya que el cerebro de estos pacientes es más vulnerable y, por consiguiente, es más susceptible de padecer cualquier complicación médica. Esto se apoya en la muerte neuronal que produce la falta de irrigación sanguínea y el depósito de  $\beta$ -Amiloide cerebral que se forma debido a la reducción del flujo vascular. La frecuente asociación de EA con factores de riesgo vascular apoyaría esta hipótesis<sup>(39)</sup>.

### **2.1.3 Integración entre Hipótesis**

Durante muchos años, las principales hipótesis etiológicas de la enfermedad de Alzheimer (EA) amiloide, tau, colinérgica y vascular se estudiaron como procesos independientes. Sin embargo, la evidencia contemporánea ha demostrado que estas vías patológicas se encuentran profundamente interconectadas, conformando un proceso neurodegenerativo multifactorial cuya complejidad supera la explicación de un único mecanismo causal.

Para Guerrero <sup>(40)</sup> la hipótesis amiloide propone que la acumulación de péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) inicia la cascada patológica de la EA. Actualmente se reconoce que este exceso de  $A\beta$  puede inducir la hiperfosforilación de la proteína tau, favoreciendo la formación de ovillos neurofibrilares y acelerando la disfunción neuronal<sup>40</sup>. Esta interacción temprana entre  $A\beta$  y tau genera un ambiente neurotóxico que compromete la integridad sináptica y desencadena un ciclo de retroalimentación neurodegenerativa.

A su vez, Ferreira <sup>(41)</sup> asegura que la sinergia entre la toxicidad amiloide y la disfunción de tau impacta directamente sobre el sistema colinérgico. La pérdida sináptica inducida por ambos procesos contribuye a la degeneración de las neuronas colinérgicas basales, lo que agrava el deterioro cognitivo característico de la EA. Este hallazgo ha reforzado la idea de que el déficit colinérgico observado clínicamente no representa la causa primaria de la enfermedad, sino una consecuencia de mecanismos patológicos más tempranos.

Por otra parte, García menciona que la disfunción vascular y la inflamación crónica actúan como amplificadores del proceso neurodegenerativo. Factores como la hipoperfusión cerebral, la disfunción endotelial y la angiopatía amiloide contribuyen a incrementar la deposición de  $A\beta$  y potencian el daño mediado por tau <sup>(42)</sup>. De forma complementaria, la neuroinflamación, sostenida por la activación microglial, exacerba la progresión de estas lesiones moleculares y agrava el deterioro cognitivo.

De esta manera, Rius et al <sup>43</sup> menciona que, en la actualidad, la hipótesis vascular se apoya en una evidencia creciente que sugiere que la disfunción vascular juega un papel central en el desarrollo de la EA. Las placas seniles y los ovillos neurofibrilares podrían no ser la causa de la neurodegeneración, sino su consecuencia. En pacientes con traumatismo craneoencefálico se han observado estas estructuras histopatológicas, lo que sugiere que la sobreexpresión de la APP y la deposición amiloide podrían ocurrir en la fase de respuesta aguda al daño neuronal. Además, el grado de deposición del péptido A no se ha podido correlacionar con la gravedad de la disfunción cognitiva en los pacientes con EA, e incluso se han hallado deposiciones amiloides en cerebros de muchos individuos con funciones cognitivas normales

La interrelación entre estos mecanismos ha sido confirmada por estudios recientes. En modelos animales, la presencia simultánea de  $A\beta$  y tau ha demostrado producir efectos sinérgicos en la memoria, las emociones y la respuesta inflamatoria, con un impacto

significativamente mayor que cuando estas proteínas actúan por separado<sup>(43)</sup>. Estos hallazgos refuerzan el concepto de que la EA no es una entidad explicada por un único proceso, sino por la convergencia de múltiples vías patológicas.

Zhou et al. asegura que esta complejidad explica por qué los tratamientos dirigidos exclusivamente a una sola diana, como la reducción de A $\beta$ , han mostrado eficacia limitada en ensayos clínicos. De acuerdo con análisis recientes, la intervención sobre un único mecanismo resulta insuficiente para detener o revertir el conjunto de cambios moleculares asociados al avance de la EA<sup>(44)</sup>. Por ello, la literatura actual subraya la necesidad de abordajes terapéuticos multifacéticos, capaces de actuar de manera simultánea sobre procesos amiloides, tau, inflamatorios, vasculares y sinápticos.

En este contexto, tecnologías emergentes como las nanopartículas están cobrando relevancia debido a su capacidad para transportar múltiples agentes terapéuticos y dirigirlos de forma específica al tejido cerebral. Este enfoque puede permitir un tratamiento multimodal más eficaz, alineado con la naturaleza multifactorial de la EA y con las limitaciones observadas en terapias monodiana tradicionales

#### 2.1.4 Clasificación del Alzheimer (EA)

Elizondo Arias y Vargas Ledezma<sup>(37)</sup>, reconocen que se puede clasificar de acuerdo a sus características clínicas, ya que a pesar de todas corresponden a una entidad en particular, esta tiene manifestaciones muy diversas, por tanto, se encuentra:

- **Estados preclínicos de la EA:** consiste en un período asintomático entre los eventos patogénicos tempranos, como las lesiones cerebrales de la EA, y la primera aparición de modificaciones cognitivas específicas.
- **EA amnésico:** en esta se presenta dificultad para aprender y recordar nueva información.
- **EA variante de lenguaje:** presentando como característica principal una afasia primaria progresiva. Se observan dificultades en diferentes aspectos del lenguaje, como la búsqueda de palabras o la vacilación, fluidez, sintaxis, gramática, escritura, lectura, comprensión, significado de palabras, y nominación.

- **EA variante visuoespacial:** se presenta con un síndrome de atrofia cortical posterior, con alteración a nivel de cognición visuoespacial y visuopercepción, incluido el procesamiento, integración, interpretación e identificación.
- **EA variante conductual:** en esta se presentan cambios en el comportamiento y personalidad. Además, con alteraciones en funciones ejecutivas, tales como juicio, razonamiento y resolución de problemas.

Por otro lado, Moreno- Redondo<sup>(39)</sup>, afirma que los autores Frades et al. aseguran que existen dos formas de EA en función de la edad a la que aparecen los síntomas, estas son:

- **Enfermedad de Alzheimer senil:** Es la más frecuente de los dos tipos, con más del 98% de los casos. Los síntomas comienzan a partir de los 65 años de edad, y su evolución es más lenta.
- **Enfermedad de Alzheimer presenil:** Es poco frecuente, ya que se da en personas menores de 65 años de edad. Esta forma de EA generalmente es hereditaria, revelando mutaciones del gen de la proteína precursora de amiloide (APP), y los genes PS1 y PS2 (Caballero, 2013).

Además, Moreno Boj A.<sup>(45)</sup>, también agrega que la EA se puede clasificar según:

- **La edad de inicio,** dentro de esta edad se encuentra el comienzo precoz (su inicio es antes de los 65 años, cursa más rápidamente y se relaciona a casos hereditarios menos frecuentes), y el comienzo tardío (su iniciación es después de los 65 años, cursa lentamente, esporádicamente y es más frecuente).
- **Implicación del factor genético:** Causas genéticas (ocurre cuando hay una mutación en tres genes, en la Proteína Precursora Amiloide (APP), Presenilina 1(PS1) y Presenilina 2 (PS2) se heredan produciendo alteraciones similares en los descendientes, en muchos casos es similar a la EA preclínica. Y por causas esporádica (semejantes a los casos de EA senil, ocurre en personas con edades superiores a 65 años, es la más común del factor genético).
- **Criterios de diagnóstico:** EA probable (demencia demostrada cuando no existe enfermedades sistemáticas o cerebrales que la puedan causar y con un principio de deterioro de la memoria temprana y progresiva, demostrada en pruebas neuropsicológicas y con un déficit en más de dos áreas cognitivas).

**Tabla 1 Tabla comparativa entre EA amnésico, variante de lenguaje, visuoespacial y conductual (EA).**

<b>Clasificación</b>	<b>Características principales</b>	<b>Edad de inicio</b>	<b>Comentarios adicionales</b>
<b>Estados preclínicos de EA</b>	Período asintomático entre los eventos patogénicos y la aparición de síntomas cognitivos	Variable	Incluye lesiones cerebrales tempranas
<b>EA amnésico</b>	Dificultad para aprender y recordar nueva información	Variable	Forma más común de EA
<b>EA variante de lenguaje</b>	Afasia primaria progresiva; dificultades en búsqueda de palabras, fluidez, sintaxis, gramática, escritura, lectura, comprensión, nominación	Variable	Se centra en alteraciones del lenguaje
<b>EA variante visuoespacial</b>	Síndrome de atrofia cortical posterior; alteraciones en cognición visuoespacial y visuopercepción	Variable	Afecta procesamiento, integración e interpretación visual
<b>EA variante conductual</b>	Cambios en comportamiento y personalidad; alteraciones en funciones ejecutivas (juicio, razonamiento, resolución de problemas)	Variable	Más marcada en conductas y personalidad
<b>EA senil</b>	Evolución más lenta; síntomas comienzan después de los 65 años	>65 años	Forma más frecuente (>98% de los casos)
<b>EA presenil</b>	Forma hereditaria; mutaciones en APP, PS1 y PS2	<65 años	Poco frecuente; inicio precoz y rápida progresión
<b>Inicio precoz</b>	Inicio antes de los 65 años; progresión rápida; frecuentemente hereditario	<65 años	Relacionado con mutaciones genéticas
<b>Inicio tardío</b>	Inicio después de los 65 años; progresión lenta; esporádico	>65 años	Más frecuente; similar a EA senil
<b>Causas genéticas</b>	Mutaciones en APP, PS1, PS2	Variable	Hereditaria; similar a EA preclínica
<b>Causas esporádicas</b>	Sin mutaciones genéticas; aparece después de los 65 años	>65 años	Forma más común; similar a EA senil
<b>EA probable</b>	Demencia demostrada, con déficit en más de dos áreas cognitivas; sin otras enfermedades sistémicas o cerebrales	Variable	Confirmada por pruebas neuropsicológicas

Elaboración Propia, 2025.

### 2.1.5 Descripción clínica

Garzón Patterson M, Pascual Cuesta Y.<sup>(46)</sup> ,mencionan que existen diferentes tipos de demencias, siendo la Enfermedad de Alzheimer la forma más común, esta representa entre el 50 – 70 % de todas las demencias, y se caracteriza por un declive progresivo en las áreas de cognición, función y comportamiento, su evolución es por estadios y en la medida en que transitan de un estadio a otro se incrementan los síntomas psicológicos y conductuales; aumentando la demanda de cuidados especiales, función importante desempeñada por los cuidadores principales. De esta manera se definen los síntomas psicológicos y conductuales (SPC) como un grupo heterogéneo de reacciones psicológicas, síntomas psiquiátricos y de la conducta que ocurre en personas con demencia de cualquier etiología:

Estos se presentan con una frecuencia elevada en cualquier estadio por los cuales evoluciona la enfermedad, aunque se plantea que dos tercios de los pacientes con demencia tienen uno o más síntomas no cognitivos o conductuales en su evaluación inicial y su evolución es fluctuante a diferencia de los síntomas cognitivos que progresan linealmente con la enfermedad <sup>(46)</sup>.

Los síntomas psiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer ocurren como consecuencia del impacto psicológico relacionado con el déficit cognoscitivo y por los cambios neuroquímicos. Estos síntomas se clasifican de forma sindrómica en síntomas psicológicos, dentro de los que se encuentran las ideas delirantes, las alucinaciones, los falsos reconocimientos, las reduplicaciones, la apatía, la depresión, la ansiedad y el insomnio; y síntomas conductuales, tales como la irritabilidad, el habla reiterativa, la agresividad verbal y física, la deambulación errática, la alteración de la conducta alimentaria, la alteración de la esfera sexual y seguir de cerca (ser la sombra) <sup>(46)</sup>.

Rodríguez del Rey T. <sup>(47)</sup>, por su parte indica que existen los síntomas de alarma que pueden ser indicadores de un posible deterioro cognitivo tales como:

- Tendencia a la repetición de ideas y temas. Es frecuente que los familiares se alerten cuando la persona comienza a repetir continuamente las mismas ideas o a perseverar con los mismos temas.
- Fallos de memoria. Otro de los principales signos de alarma de la EA es el fallo en la memoria. En las primeras fases de la enfermedad, la persona suele tener dificultades

para recordar acontecimientos recientes (olvidar citas, incapacidad para describir qué hizo el día anterior.

- Dificultad para desempeñar tareas habituales. La familia o la propia persona comienzan a notar que le cuesta más realizar tareas que hasta ese momento habían resultado sencillas, desde manejar dinero hasta leer un libro. Las tareas automáticas no suelen deteriorarse en las primeras fases de la enfermedad.
- Desorientación. La capacidad de orientación se manifiesta en tres esferas: orientación temporal (que día es hoy, en que año estamos, qué hora es,), orientación espacial (en qué ciudad estoy, en qué edificio,) y orientación personal (cómo me llamo, cuántos años tengo, a qué me he dedicado,)
- Cambios de conducta o de personalidad. En ocasiones, la familia refiere que la persona con demencia “hace cosas que antes no hacía”, “está algo desinhibido” o “más apático”. Estos cambios pueden ser indicativos del inicio de un proceso de deterioro cognitivo. En ocasiones incluso la propia persona, al ser consciente de que algo no va bien, se puede sentir agobiada ante determinadas situaciones y comportarse de manera diferente.

La enfermedad va acompañada con tres tipos de trastornos: el estado de ánimo (ansiedad, depresión y apatía); agitación (nerviosismo, agresividad y deambulación errática) y manifestaciones psicóticas (delirios, alucinaciones). Con el paso del tiempo lleva a la incapacidad de la persona <sup>(47)</sup>.

Estas manifestaciones reflejan el impacto progresivo de la enfermedad en diferentes dimensiones del funcionamiento del individuo, ya que no solo comprometen las capacidades cognitivas, sino también los aspectos emocionales y conductuales, lo que contribuye al deterioro gradual de la autonomía personal y aumenta la complejidad de su manejo clínico y social.

La enfermedad de Alzheimer pasa una etapa larga sin síntomas, seguida por un deterioro cognitivo, y finalmente acaba en una demencia. En la mayoría de los casos el Alzheimer no es hereditario, que una madre o un padre hayan desarrollado la enfermedad, no significa que la vayan a desarrollar algunos de sus descendientes. De los padres se hereda dos genes APOE (Apolipoproteína) pero el que esté presente, no significa, que la enfermedad se desarrolle. <sup>(47)</sup>.

Lo anterior permite comprender que la enfermedad de Alzheimer no solo afecta las funciones cognitivas, sino que también produce alteraciones significativas en el estado emocional y en la conducta de las personas afectadas. Estas manifestaciones neuropsiquiátricas pueden dificultar el manejo clínico de la enfermedad y repercutir de manera importante en la calidad de vida del paciente y de sus cuidadores. Asimismo, el carácter progresivo de la enfermedad evidencia que el deterioro ocurre de forma gradual, iniciando con cambios cognitivos leves que con el tiempo evolucionan hacia una demencia más severa. En este contexto, aunque existen factores genéticos asociados, como el gen APOE, su presencia no determina necesariamente el desarrollo de la enfermedad, lo que sugiere que la aparición del Alzheimer está influenciada por una interacción compleja entre factores genéticos, biológicos y ambientales.

### 2.1.6 Factores de riesgo

Gómez et al. <sup>(48)</sup>, declara que, como muchas otras patologías crónicas, la EA es multifactorial, es decir, no solo puede atribuirse a un factor de riesgo, sino que existen múltiples factores, la mayoría de los cuales corresponden al desarrollo de la EA esporádica. En la 2 se describen los factores de riesgos más relevantes en la actualidad para el desarrollo de la EA.

**Tabla 2 Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer, su relación, afectaciones y interacciones con el desarrollo de la patología.**

Riesgo	Relación con la EA	Afectaciones o interacciones con la EA
Genético	Las mutaciones en los genes <i>APP</i> , <i>PSEN1</i> y <i>PSEN2</i> favorecen la aparición temprana de la EA y los polimorfismos en el gen <i>APOE</i> (alelo e4) se pueden asociar a la aparición tardía de la EA.	La mayoría de las mutaciones en <i>APP</i> y <i>PSEN1-2</i> provocan aumento de la relación A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, que propicia la deposición temprana de A $\beta$ . La presencia de e4 en heterocigosis aumenta tres veces el riesgo de desarrollar EA, mientras que el riesgo aumenta hasta 12 veces en homocigosis.
Envejecimiento	Principal factor de riesgo para desarrollar demencia tipo EA esporádica.	En el sistema nervioso central implica reducción en el volumen y peso del cerebro, pérdida de sinapsis y agrandamiento de los ventrículos.
Menor educación	El mayor grado educativo alcanzado durante la vida (reserva cognitiva) de un individuo reduce el riesgo de demencia.	Los individuos cuyos trabajos son más exigentes cognitivamente tienden a mostrar menor deterioro cognitivo (aumenta la reserva cognitiva), en comparación con individuos cuyos trabajos son de poca demanda cognitiva.
Enfermedades cerebrovasculares	Incrementan el riesgo de demencia. La presencia de enfermedad vascular parenquimatosa se puede encontrar como brotes hemorrágicos e infartos cerebrales en más de 50 % de los pacientes con EA.	Una lesión vascular conduce a una mayor expresión y procesamiento de APP, lo que resulta en aumento del péptido A $\beta$ . El daño a la barrera hematoencefálica produce disminución

Riesgo	Relación con la EA	Afectaciones o interacciones con la EA
		en la eliminación del A $\beta$ y favorece su acumulación en el sistema nervioso central.
Lesión cerebral traumática	Activa el procesamiento de APP y genera A $\beta$ , que se deposita predominantemente en la corteza temporoparietal, el cuerpo calloso y el hipocampo. Una deposición excesiva de A $\beta$ , acompañada de un exceso de marañas neurofibrilares, contribuye al desarrollo de la EA.	Causa aumento de los depósitos de elementos neurodegenerativos en las conexiones sinápticas, acelerado por la actividad proinflamatoria general específica de la depresión u otras condiciones somáticas asociadas al envejecimiento.
Hipertensión arterial	La hipertensión puede aumentar el riesgo de desarrollar EA cuando está presente durante la mediana edad e impacta negativamente al rendimiento cognitivo en edades avanzadas	Provoca cambios en las paredes vasculares que pueden conducir a hipoperfusión, isquemia e hipoxia cerebral, contribuyendo a desencadenar el desarrollo de la EA, así como a disfunción en la barrera hematoencefálica, asociada a la génesis de la EA.
Obesidad	Cursar con obesidad (aumento del índice de masa corporal) se asocia a riesgo de padecer demencia.	Una masa corporal mayor en edades tempranas al desarrollo de la enfermedad (etapa preclínica y prodrómica de la demencia) se asocia a mayor riesgo de padecerla.
Diabetes	Se asocia a mayor deterioro cognitivo.	La resistencia a la insulina está asociada a la presencia de placas neuríticas en los cerebros de los pacientes con EA.
Inactividad física	La actividad física habitual reduce el riesgo de demencia en adultos mayores.	Los niveles más altos de actividad física se asocian a una reducción de 14 a 21 % en el riesgo de padecer demencia.
Depresión	Asociada a la incidencia de demencia, con una variedad de posibles mecanismos psicológicos y fisiológicos.	Forma parte de la etapa prodrómica y de las primeras etapas de la demencia.
Aislamiento social	Un menor contacto social aumenta el riesgo de desarrollar demencia.	Puede ocurrir también como parte de la etapa prodrómica de la demencia. Aumento significativo de estrés y ansiedad.
Tabaquismo y alcoholismo	Los fumadores presentan mayor riesgo de desarrollar demencia que los no fumadores, y mayor riesgo de muerte prematura. El consumo en exceso de alcohol se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar demencia tipo EA.	La exposición pasiva al humo puede causar un mayor deterioro de la memoria. El consumo de alcohol en exceso puede dañar las neuronas, contribuyendo al desarrollo de la demencia tipo EA.

### Tomado de:

Por otro lado, Zhang et al. <sup>(49)</sup> afirman que algunas investigaciones epidemiológicas han proporcionado evidencia sólida de que los factores conductuales y ambientales desempeñan un papel clave en la patogénesis y la progresión de la enfermedad también.

Mientras tanto Esquivel et al. <sup>(50)</sup> agregan que los factores de riesgo de demencia se agrupan en genéticos y ambientales; los primeros incluyen la edad y el polimorfismo ApoE4, las portadoras del alelo 4. La OMS plantea que, aunque la edad es el principal factor de riesgo, la enfermedad no es consecuencia inevitable del envejecimiento y no afecta de manera exclusiva a personas mayores. La demencia de inicio temprano (antes de los 65 años) representa hasta un 9 %. En estudios como: el observacional retrospectivo de *Calderón-Campos* y otros, el de cohorte de *Lau* y otros, y el observacional transversal de *Ocaña Montoya* y otros, se relaciona la edad con la aparición de demencias.

Los principales genes de susceptibilidad para la EA de inicio temprano son presenilina 1 y 2, y proteína precursora de amiloide (APP). Las mutaciones en cada gen

alteran el metabolismo de APP, que provoca mayor producción de una forma tóxica del péptido amiloide. El principal gen de susceptibilidad para la EA tardía es el gen APOE, y de forma particular el alelo  $\epsilon 4$ ; se asocia, sobre todo en forma homocigota, con mayor riesgo (una copia lo aumenta 3 veces y 2,15 veces) y una menor edad de inicio; pero su presencia no es necesaria ni suficiente para desarrollar la EA <sup>(50)</sup>.

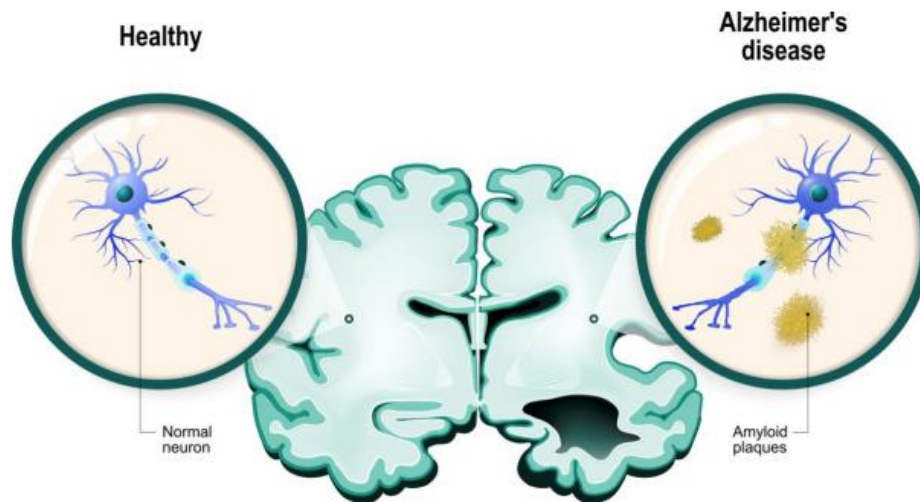
Los factores ambientales, según los estudios observacionales de *Koyanagi* y otros, *Mejía-Arango* y otros,<sup>9</sup> y *Moreno Cervantes* y otros, incluyen la diabetes, hiperinsulinemia, aterosclerosis, la hipertensión arterial, la obesidad, el sedentarismo, la inactividad mental, el tabaquismo, la depresión y los accidentes cerebrovasculares <sup>(50)</sup>.

### 2.1.7 Fisiopatología

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva del cerebro que causa pérdida de memoria, deterioro cognitivo y cambios de conducta. Su fisiopatología se basa en alteraciones estructurales y bioquímicas dentro de las neuronas y en cómo estas afectan el funcionamiento cerebral. García.C. <sup>(51)</sup>, manifiesta que los enfermos de EA presentan una acumulación del péptido  $\beta$ - amiloide ( $A\beta$ ) insoluble extracelular, formando placas neuríticas en la corteza cerebral y paredes de los vasos sanguíneos meníngeos y cerebrales. Estas placas seniles (PS) se componen de un núcleo denso de material amiloide rodeado de neuritas distróficas (axones y dendritas), astrocitos reactivos y microglía.

Además, se han descrito a nivel intracelular agregados de la proteína “Tau” hiperfosforilada, conllevando la formación de ovillos neurofibrilares (ONFs) similares a los observados en otros trastornos neurodegenerativos. En conjunto, estos cambios estructurales resultan en la pérdida sináptica y neuronal causante de los síntomas posteriores y progresivos de la enfermedad <sup>(51)</sup>.

**Figura 2: Cerebro sano (izquierda) vs. cerebro con placas amiloides en EA (derecha).**



*Ilustración 1 Cerebro sano (izquierda) vs. cerebro con placas amiloides en EA (derecha) (43).*

No obstante, existen otras causas que también son importantes mencionar ya que la enfermedad de Alzheimer no depende únicamente de mutaciones genéticas como las de las presenilinas. Entre las más relevantes se encuentran las siguientes:

- **Presenilinas:** El 70 % de los casos de fAD han sido relacionados con mutaciones sin sentido en el gen PS-1/S182 que codifica la proteína de membrana PSEN1. Otro 20% de los casos se han relacionado con mutaciones en el gen STM2 que codifica la proteína PSEN 2. Ratones mutantes que carecen de presenilina presentan menor función de la  $\gamma$ -secretasa, lo que sugiere que las presenilinas son subunidades funcionales de dicho enzima. <sup>(51)</sup>.
- **Apolipoproteína:** E La ApoE media la unión de las lipoproteínas al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP). ApoE es sintetizada y secretada por astrocitos y macrófagos. Se ha propuesto que es fundamental para movilizar los lípidos durante el desarrollo normal del sistema nervioso y durante la regeneración de los nervios periféricos después de una lesión. <sup>(51)</sup>.

Por otro lado, Alvarez et al <sup>(52)</sup> manifiesta que la degeneración neurofibrilar en la corteza entorrinal, portal cortical del hipocampo (HC), se distribuyen en las cortezas II (que junto a la capa III forman la vía perforante hacia el HC) y IV (que recibe la referencia desde

el HC) de manera que el HC queda aislado de la neocorteza. Esto se une al déficit de glutamato y otros neuropéptidos (neuropéptido Y, oxitocina, vasopresina y somatostatina) en las cortezas de asociación (desconexión córtico-cortical) que correlaciona con la afasia, la apraxia y la agnosia, así como con los trastornos visuoespaciales y ejecutivos.

Además, cabe mencionar también que actualmente existen dos teorías que tratan de explicar los déficits cognitivos de la EA que son parte de las causas: Teoría de desconexión cortical y Teoría colinérgica

**Teoría de desconexión cortical:** La degeneración neurofibrilar en la corteza entorrinal, porción del hipocampo (HC), se distribuye en las cortezas II (que junto a la capa III forman la vía perforante hacia el HC) y IV (que recibe la referencia desde el HC), de manera que el HC queda aislado de la neocorteza. Esto se debe al déficit de glutamato y otros neuropéptidos (neuropéptido Y, oxitocina, vasopresina y somatostatina) en las cortezas de asociación (desconexión córtico-cortical) que correlaciona con la afasia, la apraxia y la agnosia, así como con los trastornos visuoespaciales y ejecutivos <sup>(52)</sup>.

**Teoría colinérgica:** En estados avanzados se observa una disminución de más de 90% de la actividad de la acetilcolinesterasa, lo que identifica un compromiso dramático del sistema colinérgico en esta enfermedad. Esto ocasiona el deterioro inicial y progresivo. La degeneración selectiva del núcleo basal de Meynert (principal eferencia colinérgica hacia neocorteza) y de los núcleos septal y de la banda diagonal de Broca (eferencia colinérgica subcortical, en especial hacia el HC) provocando un déficit progresivo de la memoria anterógrada. Existen evidencias de cambios tempranos en el flujo cerebral regional, lo que pudiera relacionarse con la degeneración en la población colinérgica que tiene un efecto regulador. Esto se conoce como teoría colinérgica <sup>(52)</sup>.

Por otro lado, se puede decir que los desequilibrios de otras vías neuroquímicas explican mejor los síntomas no cognitivos. Como se menciona existe una afectación de los núcleos superiores del rafe, el núcleo cerúleo y una conservación relativa de la sustancia nigra. Esto provoca un déficit de varios neurotransmisores:

- **Déficit de serotonina.** Se relaciona con los síntomas depresivos, así como con obsesión, compulsión y agresividad. Esto se observa tanto en EA como en personas normales.

- **Déficit de noradrenalina.** Se observa también asociada a la depresión y a la agitación psicomotora. Con este neurotransmisor ocurre algo singular pues a pesar de existir una depleción del locus coeruleus (donde se observan Cuerpos de Lewy), existe una hiperactividad noradrenérgica, lo cual se atribuye a un aumento de la sensibilidad cortical y a la producción de noradrenalina (NA) en corteza. El aumento de la sensibilidad se observa tanto en la corteza prefrontal como en el HC. Sin embargo, el aumento de la concentración de NA sólo se encuentra en el cortex prefrontal. En los casos de depresión existe disminución de NA, mientras que en aquellos con agitación existe un aumento de ésta. <sup>(52)</sup>.
- **Déficit de acetilcolina.** Se asocia al deterioro cognitivo, especialmente en las poblaciones de memoria. Sin embargo, se postula que para que se desarrolle la depresión debe existir indemnidad niveles de acetilcolina cercanos a la normalidad. Esto sólo ocurre en los estadios iniciales. <sup>(52)</sup>.
- **Conservación relativa de la dopamina.** Este hecho provoca un desequilibrio colin/dopamina con el aumento relativo de esta última observándose alucinaciones, trastornos del sueño y psicosis. En un 30% existe un déficit de dopamina con la aparición de un síndrome parkinsoniano. Sin embargo, la preservación de la postura y la marcha hasta estadios avanzados es una característica de las demencias corticales por lo que los pacientes deambulan sin fin. <sup>(52)</sup>.

En síntesis, la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer se fundamenta en un conjunto de alteraciones neurobiológicas que comprometen progresivamente la estructura y el funcionamiento del cerebro. Entre las principales causas subyacentes se encuentran la degeneración de circuitos neuronales esenciales, particularmente aquellos que conectan el hipocampo con la corteza cerebral, lo que provoca una interrupción en la transmisión de la información y se traduce en deterioro de la memoria y de las funciones cognitivas superiores.

Asimismo, el desequilibrio en diversos sistemas de neurotransmisión constituye otro mecanismo clave en la enfermedad. La alteración de sustancias como la acetilcolina, la serotonina, la noradrenalina y la dopamina no solo contribuye al deterioro intelectual, sino también a la aparición de síntomas conductuales y emocionales. En conjunto, estos procesos de desconexión neuronal y disfunción neuroquímica explican la progresión clínica del

Alzheimer y representan la base fisiopatológica sobre la cual se desarrollan las manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas características de la enfermedad.

### 2.1.6.1 Disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) en la EA

La barrera hematoencefálica (BHE) es un sistema protector que regula el paso de sustancias entre la sangre y el cerebro, manteniendo la homeostasis del microambiente cerebral. En la enfermedad de Alzheimer, se ha observado que la integridad de la BHE se encuentra comprometida, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad y justifica el uso de estrategias como la entrega de nanopartículas <sup>(44)</sup>. En la enfermedad de Alzheimer, la disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) se manifiesta a través de varios mecanismos patológicos interrelacionados que se describen:

- **Aumento de la permeabilidad:** La disfunción de la BHE permite la entrada de proteínas plasmáticas y células inmunes al parénquima cerebral, generando inflamación local <sup>(53)</sup>.
- **Alteraciones en el transporte de A $\beta$ :** Los receptores responsables del transporte de A $\beta$ , como LRP1 y RAGE, muestran funcionamiento alterado, favoreciendo la acumulación extracelular de A $\beta$ .
- **Inflamación vascular y activación glial:** La alteración de la BHE induce activación de astrocitos y microglía, promoviendo un entorno proinflamatorio que potencia la neurodegeneración.
- **Relevancia clínica:** La permeabilidad incrementada de la BHE abre la posibilidad de que nanopartículas terapéuticas atraviesen el endotelio cerebral para llegar a las áreas afectadas, constituyendo una estrategia de administración dirigida de fármacos <sup>(53)</sup>.

Una vez comprendida la organización estructural de la barrera hematoencefálica y su integración dentro de la unidad neurovascular, resulta fundamental analizar los mecanismos que permiten el intercambio selectivo de sustancias entre la sangre y el sistema nervioso central. A pesar de su función restrictiva, la BHE no constituye una barrera absoluta, sino un sistema dinámico y altamente especializado que regula de manera precisa el ingreso de nutrientes esenciales, metabolitos y señales moleculares necesarias para el funcionamiento cerebral.

Este control depende no solo de sus propiedades físicas, como las uniones estrechas, sino también de una compleja red de transportadores y sistemas energizados que determinan

qué moléculas pueden atravesarla y en qué dirección. En este contexto, el estudio del transporte a través de la BHE permite comprender los principios moleculares que sustentan la homeostasis cerebral y ofrece una base mecánica indispensable para el diseño de estrategias terapéuticas dirigidas al sistema nervioso central. **Zaragoza**, por su parte explica estos métodos de transporte de la siguiente manera:

**Transporte a través del BBB:** Las CE capilares cerebrales se diferencian de otras CE en que tienen un mayor número de uniones estrechas entre células vecinas, menos vesículas citoplasmáticas y mayores cantidades de mitocondrias. Las uniones estrechas limitan el movimiento paracelular y dividen las membranas de las CE en dos lados distintos con diferente composición de membrana. Además, el flujo transcelular también está restringido, ya que estas CE muestran una actividad transcitótica extremadamente baja. Por lo tanto, las moléculas deben pasar dos vainas de membrana para entrar o salir del cerebro, de modo que los transportadores ubicados a cada lado de la membrana celular desempeñan un papel fundamental en el control de este movimiento <sup>(54)</sup>.

En este sentido, la mayor cantidad de mitocondrias en estas células contribuye a generar más moléculas de ATP para impulsar los gradientes iónicos que son críticos para las funciones de transporte. En resumen, la combinación de propiedades de barrera física, junto con transportadores específicos para el suministro de los nutrientes necesarios, permite a las células endoteliales (CE) regular estrechamente la homeostasis del SNC. Se han adoptado diversos enfoques para dilucidar los diferentes transportadores, su expresión y ubicación específica <sup>(54)</sup>.

En definitiva, el transporte a través de la BHE es un paso importante en la regulación del movimiento de nutrientes y metabolitos entre la sangre y el cerebro. Las células endoteliales presentan una red compleja de transportadores específicos presentes en una o ambas membranas celulares (luminal y abluminal) para regular este flujo. Son las características combinadas de ambas membranas las que determinan qué moléculas atraviesan la BHE y con qué velocidad.

**Transportadores de aminoácidos:** La concentración de AA en el líquido extracelular cerebral y el líquido cefalorraquídeo es al menos diez veces menor que las concentraciones plasmáticas. La única excepción a esto es la glutamina, cuya concentración es similar en ambos lados de la BHE. Este gradiente, así como el transporte de AA a través

de la BHE, está estrechamente regulado por transportadores de AA presentes en ambas membranas de las CE; de hecho, se han descrito diez sistemas de transporte de AA con diferente distribución en la membrana para la localización de estos transportadores. <sup>(54)</sup>.

Ahora bien, es fundamental mencionar que según Wu D<sup>(54)</sup> la barrera hematoencefálica (BHE) es una barrera semipermeable que abarca la microvasculatura del sistema nervioso central (SNC). En los capilares, las células endoteliales acuñadas se alinean en los vasos interiores formando extensas uniones estrechas. Junto con un conjunto de receptores, transportadores, bombas de eflujo y otros componentes celulares, la barrera toma el control de la entrada y expulsión de las moléculas en el compartimento vascular hacia el cerebro.

La BHE intacta impide la afluencia de la mayoría de las sustancias transportadas por la sangre que entran al cerebro. Pero debe notarse que, al mismo tiempo de la protección cerebral, la BHE también excluye más del 98% de los fármacos de moléculas pequeñas y todas las terapias macromoleculares del acceso al cerebro. La estrecha brecha permite solo la difusión pasiva de fármacos liposolubles con un peso molecular inferior a 400-600 Da. Aumentar la lipofiliidad de los agentes terapéuticos es un método factible para mejorar la permeabilidad de la BHE. <sup>(54)</sup>

En general impulsados por el reciente desarrollo de la ciencia de los materiales y la nanotecnología, se desarrollaron varias estrategias para la regulación de la permeabilidad de la BHE, así como una biblioteca de sistemas de administración de fármacos dirigidos al cerebro. Las rutas de transporte de las moléculas del fármaco a través de la BHE se producen mediante vías que incluyen la difusión paracelular y transcelular, la transcitosis mediada por receptores, la transcitosis mediada por células, la transcitosis mediada por transportadores y la transcitosis mediada por adsorción

De tal manera, Liu J, Wang T, Dong J, Lu Y. menciona que es necesario explicar además los principales mecanismos de difusión entre estos:

- **Difusión pasiva:** La difusión pasiva es un modo de transporte inespecífico y sin consumo de energía que desplaza moléculas pequeñas a favor de su gradiente de concentración. Incluye principalmente agentes liposolubles e hidrosolubles. Las moléculas pequeñas de sustancias hidrosolubles pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) mediante difusión pasiva paracelular, desplazándose a favor de un gradiente de concentración inverso a través de las uniones estrechas. Las

sustancias lipofílicas, apolares y de bajo peso molecular, como el oxígeno, el dióxido de carbono y el alcohol, pueden atravesar la membrana celular cardiovascular y entrar en la BHE mediante una vía transcelular<sup>(55)</sup>.

- **Transcitosis mediada por portadores:** El transporte mediado por transportadores se puede dividir en transporte facilitado y transporte activo secundario. Nutrientes como la glucosa, los aminoácidos y los nucleótidos pueden transportarse mediante este mecanismo. En esta ruta de transporte, la sustancia se une inicialmente a un transportador específico ubicado en la cara lateral del lumen del canal. Tras una alteración conformacional, posteriormente logra entrar en el parénquima cerebral.
- **Transcitosis mediada por adsorción:** La membrana celular endotelial de la BHE está recubierta por un glucocáliz compuesto por proteoglicanos de heparán sulfato, que poseen numerosas cargas negativas. La presencia de sialoglicoproteínas y sialoglilípidos también confiere a la superficie de la BHE una carga negativa. Por lo tanto, la atracción entre las moléculas catiónicas con carga positiva y la superficie de la membrana con carga negativa puede facilitar su transferencia al parénquima cerebral.<sup>(55)</sup>
- **Transcitosis mediada por receptores:** La transcitosis mediada por receptores (RMT) comienza cuando el ligando se une a receptores específicos en el lado luminal de las células endoteliales vasculares, lo que desencadena la invaginación de la membrana, seguida de endocitosis. Dado que los receptores para elementos como el hierro, la insulina y la leptina se expresan en gran medida en el lumen, estos elementos pueden transportarse mediante RMT.<sup>(55)</sup>
- **Bombas de eflujo:** Las bombas de eflujo, proteínas integradas en la membrana endotelial, aprovechan la energía derivada de la hidrólisis del ATP para facilitar el transporte de sustancias a través de la membrana celular. De este modo, permiten que las sustancias fluyan hacia el exterior contra el gradiente de concentración, expulsando sustancias no deseadas. Las principales bombas de eflujo presentes en la BHE son la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia al cáncer de mama, y diversas proteínas asociadas a la resistencia a fármacos<sup>(55)</sup>.

En conclusión, la barrera hematoencefálica es un sistema altamente especializado que regula de manera estricta el intercambio de moléculas entre la sangre y el cerebro. Su

disfunción en la enfermedad de Alzheimer contribuye a la acumulación de proteínas patológicas, inflamación y pérdida de homeostasis cerebral, potenciando la neurodegeneración. Comprender los distintos mecanismos de transporte difusión pasiva, transcitosis mediada por transportadores, receptores o adsorción, y la acción de bombas de eflujo no solo clarifica los procesos fisiológicos y patológicos de la BHE, sino que también sienta las bases para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas al sistema nervioso central, incluyendo la administración de fármacos mediante nanopartículas u otros sistemas de entrega selectiva.

#### **2.1.6.2 Nanopartículas lipídicas solidas**

Para ScienceDirect. <sup>(56)</sup> las nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) se definen como partículas sólidas compuestas de materiales lipídicos, como ácidos grasos y fosfolípidos, que encapsulan fármacos para una liberación sostenida. Se utilizan principalmente para la administración de fármacos lipofílicos mediante inyección intravenosa o administración local, lo que permite una liberación controlada y minimiza la degradación del fármaco.

En este sentido, las SLN representan una estrategia innovadora dentro de los sistemas de liberación de fármacos, ya que su composición lipídica favorece la protección del principio activo y permite mejorar su estabilidad y eficacia terapéutica. Asimismo, estas características han impulsado su estudio en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas en diferentes enfermedades.

Por otro lado, Hu, Tao, Jiang y Qin <sup>(57)</sup> agrega que la nanotecnología es un modelo multidisciplinario que evolucionó a principios de la década de 1920 y que tiene múltiples usos, como el uso de materiales con un tamaño típico a escala nanométrica, que va desde 1 nm hasta 1000 nm, para productos de bienestar. De esta manera, las nanopartículas (NP) han surgido como un medio prometedor para reducir los efectos adversos de los medicamentos, manteniendo o mejorando su eficacia.

Desde esta perspectiva, la aplicación de la nanotecnología en el ámbito biomédico ha permitido el desarrollo de sistemas más eficientes para el transporte y liberación de fármacos, lo que contribuye a optimizar los tratamientos y a disminuir la toxicidad asociada a las terapias convencionales.

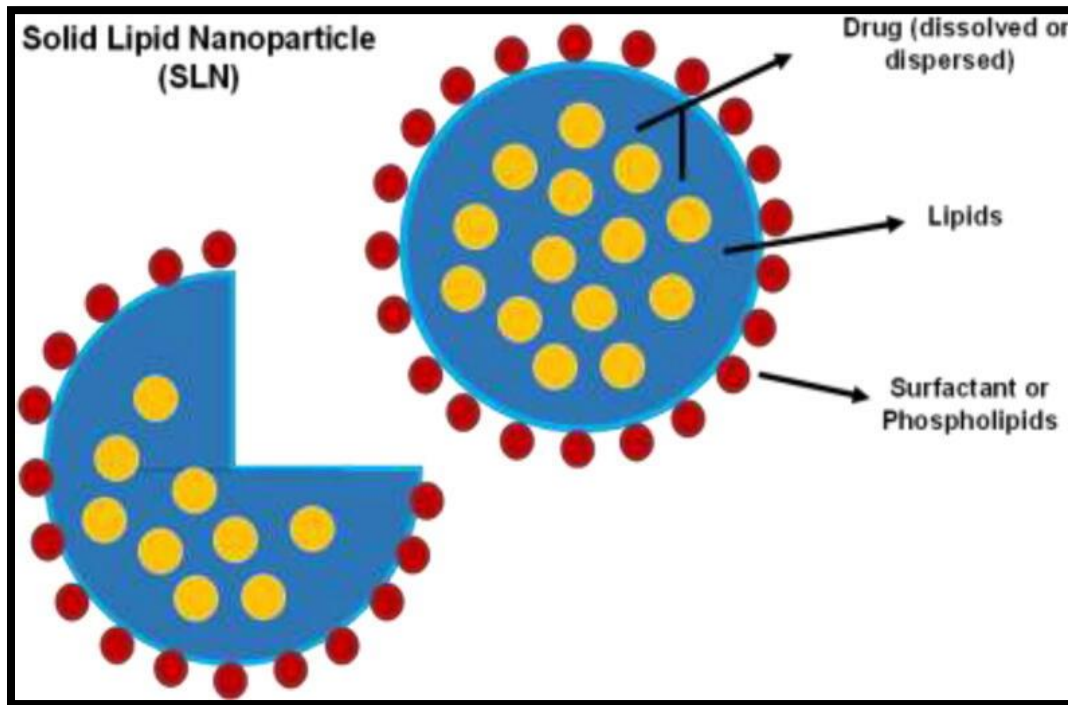
Por su parte también manifiestan que las nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) son un grupo innovador de nanosistemas que se utilizan para administrar medicamentos a sus respectivos objetivos con mayor eficiencia y biodisponibilidad que las formulaciones clásicas. Las SLN son menos nocivas, presentan menos efectos adversos, mayor biocompatibilidad y fácil biodegradabilidad. Se pueden cargar fármacos lipofílicos, hidrófilos e hidrófobos en las SLN para mejorar su estabilidad física y química en entornos críticos.<sup>(57)</sup>

Lo anterior evidencia que el uso de nanopartículas lipídicas sólidas constituye una alternativa prometedora dentro de los sistemas modernos de liberación de fármacos, debido a su capacidad para proteger los principios activos y optimizar su transporte hacia sitios específicos del organismo, mejorando así su eficacia terapéutica.

También, los SLN son un sistema transportador operativo para varios activos hidrófilos y hidrófobos, que les confieren estabilidad química y mejoran su eficacia, con la consiguiente disminución de las reacciones adversas a los medicamentos. Estos nanotransportadores lipídicos se pueden dividir en tres grupos: 1) transportadores vesiculares, 2) transportadores nanoparticuladas y 3) transportadores emulsionantes<sup>(57)</sup>.

En este contexto, la aplicación de estos nanosistemas en el ámbito biomédico ha despertado gran interés, especialmente en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades complejas del sistema nervioso central. En particular, las nanopartículas lipídicas sólidas han sido ampliamente investigadas como vehículos potenciales para mejorar la administración de fármacos dirigidos al cerebro, lo que las convierte en una herramienta prometedora para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

**Figura 3:** La estructura de las SLN.



**La estructura de las SLN. (58).**

Los lípidos sólidos utilizados para la preparación de SLN incluyen ceras, triglicéridos y ácidos grasos esteroides. Para la administración oral de fármacos de diversos compuestos activos, se ha considerado ventajoso el uso de SLN entre 50 y 1000 nm.<sup>(57)</sup>

Esto evidencia que las nanopartículas lipídicas sólidas poseen características fisicoquímicas adecuadas para encapsular distintos compuestos terapéuticos y favorecer su absorción en el organismo. El tamaño nanométrico facilita su transporte y aumenta la probabilidad de que los fármacos alcancen tejidos específicos, lo que resulta particularmente relevante en enfermedades neurodegenerativas donde es necesario mejorar la biodisponibilidad de los medicamentos en el sistema nervioso central.

Además, los SLN fabricados por los constituyentes generalmente considerados seguros (GRAS) son biológicamente más compatibles y fácilmente descomponibles e indican poca toxicidad celular de las células animales, totalmente cooperativos si se utilizan para fines de administración de fármacos. Los SLN son la edad inicial de una banda de nanopartículas lipídicas compuestas de lípidos sólidos para hacer un medio graso en el que se pueden condensar medicamentos o constituyentes activos. Recientemente, para mejorar el

grado de captación y aumentar la eficacia de la administración de SLN, se han aplicado recientemente la alteración de la superficie y el recubrimiento de biopolímeros.<sup>(57)</sup>

En este contexto, la alta biocompatibilidad, baja toxicidad y posibilidad de modificación superficial convierten a las SLN en una estrategia prometedora para el transporte dirigido de fármacos hacia el cerebro. Estas características son especialmente importantes en el desarrollo de nuevas terapias para enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, donde se busca mejorar la entrega de los principios activos, aumentar su eficacia terapéutica y reducir efectos adversos.

**Tabla 3: Características fisicoquímicas de diversas preparaciones de SLN.**

Nombre de la nanopartícula	Relaciones públicas <sup>a</sup>	pH	Tamaño (nm)	EE (%) <sup>b</sup>
SLN-B	–	6.690	296	–
10-SLN-PHY	1:11	6.485	306	67
5-SLN-PHY	1:5	6.587	301	68
3-SLN-PHY	1:4	6.598	298	68

**Características fisicoquímicas de diversas preparaciones de SLN (58).**

La información muestra las características fisicoquímicas de distintas formulaciones de nanopartículas lipídicas sólidas (SLN), incluyendo pH, tamaño y eficiencia de encapsulación. Los resultados indican valores de pH cercanos al fisiológico y tamaños entre 296 y 306 nm, lo que sugiere una adecuada estabilidad y compatibilidad biológica. Asimismo, las eficiencias de encapsulación cercanas al 67–68 % evidencian una buena capacidad para incorporar compuestos activos dentro de las nanopartículas. Estas propiedades resultan relevantes para el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos, especialmente en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer<sup>(57)</sup>.

Por otro lado, Pawar et al<sup>(58)</sup> manifiestan que las nanopartículas presentan una multitud de atributos ventajosos, incluyendo una mayor efectividad farmacológica, compatibilidad mejorada con sistemas biológicos, mayor disponibilidad dentro del entorno biológico y administración precisa a regiones cerebrales específicas afectadas por la EA. La penetración exitosa de la barrera hematoencefálica (BHE) y la posterior liberación controlada del fármaco, junto con el logro de mayores concentraciones del fármaco en los sitios de la

EA, pueden facilitarse mediante el proceso de funcionalización de ligandos en las superficies de las NP. Esta revisión exhaustiva proporciona una descripción general de diversas categorías de NP, incluyendo NP poliméricas, liposomas, NP metálicas, NP magnéticas, NP de sílice y NP de carbón.

En general la facilitación de la penetración de la barrera hematoencefálica (BHE) es un efecto notable de los compuestos de WGA. Los liposomas sintetizados redujeron significativamente la expresión de las proteínas p38 fosforiladas, los niveles de proteína tau fosforilada y la quinasa N-terminal c-Jun fosforilada. Además, los liposomas demostraron una excelente eficacia para mejorar la penetración en la barrera hematoencefálica (BHE), disminuir la acumulación de  $\beta$ -amiloide, estimular la axogénesis y prevenir la neurodegeneración. Por lo tanto, investigaciones in vitro han demostrado una disminución notable en la acumulación de proteínas  $\beta$ -amiloide y tau, lo que indica posibles implicaciones terapéuticas para la EA <sup>(58)</sup>.

Mediante lo anterior se indica que ciertos compuestos, como los asociados a WGA, demuestran la capacidad de mejorar la penetración a través de la barrera hematoencefálica (BHE), una estructura que normalmente limita el paso de muchas sustancias hacia el cerebro. En este contexto, los liposomas sintetizados reducen significativamente la expresión de proteínas relacionadas con procesos neurodegenerativos, como la proteína p38 fosforilada, la proteína tau fosforilada y la quinasa N-terminal c-Jun fosforilada, las cuales se asocian con el daño neuronal característico de la enfermedad de Alzheimer.

Asimismo, estos liposomas demuestran una elevada eficacia para mejorar la penetración en la barrera hematoencefálica, lo que favorece la llegada de compuestos terapéuticos al tejido cerebral. Como consecuencia, disminuye la acumulación de  $\beta$ -amiloide, una de las proteínas que se deposita en el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer. Además, se estimula la axogénesis, proceso relacionado con el crecimiento o regeneración de las prolongaciones neuronales, lo cual contribuye a la protección del tejido nervioso.

En conjunto, los estudios in vitro demuestran que estos sistemas liposomales presentan un potencial terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, debido a su capacidad para reducir la acumulación de proteínas patológicas y contribuir a la prevención de procesos de neurodegeneración.

### 2.1.8 Diagnóstico y progresión

Bocwinska et al. <sup>(59)</sup> mencionan que el diagnóstico se establece mediante un enfoque multidisciplinario. Dado que la EA es un trastorno heterogéneo y multifactorial, el diagnóstico debe basarse en el análisis de diversas proteínas que reflejan numerosos mecanismos patológicos. Además, es recomendable que el proceso diagnóstico incluya tanto pruebas de imagen como un examen neuropsicológico.

También es importante el criterio histológico para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer el cual se basa en la identificación microscópica de lesiones neuropatológicas características en el tejido cerebral, observadas generalmente en autopsia o biopsia

Para Bocwinska et al. <sup>(59)</sup> el criterio histológico para el diagnóstico de la EA es el hallazgo de degeneración filamentosa a partir de filamentos retorcidos, cuyos componentes principales son la proteína tau hiperfosforilada y los hilos neuropílicos. La enfermedad está marcada por la degeneración de cuatro sistemas de mensajeros amino (serotoninérgico, noradrenérgico, histaminérgico y colinérgico) que constituyen el sistema receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Estos receptores parecen señalar la transmisión en las sinapsis del hipocampo y son responsables de la plasticidad sináptica del cerebro.

Además, los receptores nicotínicos de acetilcolina son responsables de muchas funciones neurofisiológicas del cerebro y cualquier pérdida de ellos conduce al desarrollo de la enfermedad. Un elemento importante en la patogénesis de la EA es el daño oxidativo. La función y la estructura del cerebro se ven profundamente afectadas por las citocinas y las hormonas esteroides, incluidos el estrógeno, la testosterona y los glucocorticoides <sup>(59)</sup>.

Algunos factores, como la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, las disfunciones colinérgicas, la hiperfosforilación de la proteína tau, los cambios en el metabolismo del péptido beta amiloide, la apolipoproteína E, los virus del herpes, la resistencia a la insulina, la glucógeno sintasa quinasa y el sistema endocannabinoide parecen estar relacionados con la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Un factor que desempeña un papel en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer también puede ser la radiación electromagnética que afecta a los neurotransmisores que desempeñan un papel importante en la transmisión de señales <sup>(59)</sup>. (tabla 2).

**Tabla 4 Anormalidades en los sistemas de neurotransmisión a lo largo del curso de la EA.**

<b>El sistema de neurotransmisión</b>	<b>El área de los cambios neurodegenerativos</b>		<b>Efecto</b>
colinérgico	↓ Conexiones sinápticas y atrofia neuronal	Prosencéfalo	El núcleo basal de Meynert (NBM) ↓ Colinacetiltransferasa ↓ Acetilcolina
serotoninérgico		Mesencéfalo	Los núcleos del rafe (tronco encefálico) ↓ Serotonina; ↓ Ácido 5-hidroxiindolacético
Noradrenérgico		Mesencéfalo	El locus coeruleus (tronco encefálico) ↓ Noradrenalina
Dopaminérgico		Mesencéfalo	El tronco encefálico ↓ Dopamina

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9866942/table/ijms-24-01059-t001/>

Con respecto a lo anterior es que el diagnóstico de laboratorio de la EA debe basarse en la detección directa de cambios patológicos o la detección de marcadores en material biológico que muestren una expresión alterada en la etapa temprana de la enfermedad o que tengan aplicaciones en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades neurodegenerativas <sup>(59)</sup>.

Hasta la fecha, los esfuerzos por establecer una prueba confiable que permita un diagnóstico temprano de la EA no han tenido éxito. Un marcador ideal debe caracterizarse por la facilidad de identificación y la no impasividad de las pruebas. Dicho marcador debe reconocer la enfermedad asintomática, rastrear la progresión de la enfermedad, evaluar la efectividad del tratamiento y permitir la diferenciación de la EA de otras enfermedades neurodegenerativas. Lamentablemente, la etapa preclínica de la EA (el período anterior a la manifestación de los síntomas clínicos) puede durar varios años <sup>(59)</sup>.

Por otro lado, la detección de atrofia cerebral en estudios de imagen (resonancia magnética o tomografía computarizada) no es suficiente para diagnosticar la EA, solo puede excluir una serie de otras enfermedades del sistema nervioso central. El objetivo principal de

la investigación de biomarcadores de EA es equipar a los médicos y diagnosticadores de laboratorio con herramientas bioquímicas o de neuroimagen que permitirían un diagnóstico preciso en la etapa temprana del deterioro neuronal <sup>(59)</sup>.

**Barrera et al** <sup>(60)</sup>, por su parte menciona que el diagnóstico preciso de las demencias es complejo, pero debe incluir 4 elementos para un correcto diagnóstico: a) historia clínica, b) exploración física con énfasis en el estado mental mediante pruebas diagnósticas como el “Estado Mental Mínimo de Folsntein” y la “prueba MOCA”, c) estudios de laboratorios encaminados a descartar problemas sistémicos o metabólicos como química sanguínea, niveles de vitamina B12, perfil tiroideo, niveles de vitamina D, entre otros, y d) estudios de imagen estructural o funcional como tomografía o resonancia magnética.

Para Barrera el abordaje clínico debe hacer hincapié en el patrón de inicio, así como la evolución de la enfermedad, además, la sospecha clínica debe ser enfocada a buscar una causa reversible o no reversible, para enfocar los estudios a la posible causa etiológica de la enfermedad <sup>(60)</sup>.

### **2.1.9 Métodos actuales de diagnóstico**

La evaluación cognitiva es prioridad en el examen de un síndrome demencial, sin por ello reemplazar ni ser reemplazada por estudios con neuroimágenes, neurofisiológicos o de laboratorio. Distintas baterías de pruebas, validadas nacional e internacionalmente, permiten confirmar la sospecha de si el paciente puede tener demencia, el tipo y el estadio evolutivo de la misma. Las pruebas más sensibles para el diagnóstico diferencial de las demencias son las que evalúan el aprendizaje de una lista de palabras, el recuerdo y reconocimiento verbal y visual, la asociación de palabras, la fluidez verbal semántica y fonológica, la atención, la orientación, las praxias y el lenguaje <sup>(61)</sup>. Las aplicaciones de la evaluación cognitiva o neuropsicológica en las demencias son la detección precoz, el diagnóstico diferencial, la valoración de la severidad (estadificación) y la progresión.

#### **2.1.9.1 Evaluación cognitiva**

Según Olsson <sup>(61)</sup> las pruebas más sensibles para el diagnóstico diferencial de las demencias son aquellas que evalúan:

- Aprendizaje de listas de palabras, recuerdo y reconocimiento verbal y visual
- Asociación de palabras y fluidez verbal semántica y fonológica

- Atención, orientación, praxias y lenguaje<sup>(c)</sup>

Las aplicaciones de la evaluación cognitiva o neuropsicológica incluyen:

- Detección precoz de la enfermedad
- Diagnóstico diferencial
- Valoración de severidad (estadificación)
- Seguimiento de la progresión

### 2.9.1.2 Neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen permiten visualizar cambios estructurales y funcionales en el cerebro de pacientes con Alzheimer<sup>(60)</sup>:

- MRI (resonancia magnética): Evalúa atrofia cortical y del hipocampo
- CT (tomografía computarizada): Identifica cambios generales en la estructura cerebral
- PET (tomografía por emisión de positrones): Detecta hipometabolismo y acumulación de A $\beta$

### 2.9.1.3 Biomarcadores

El análisis de biomarcadores en LCR y sangre ayuda a confirmar la presencia de patología amiloide y daño neuronal<sup>(62)</sup>:

- LCR: A $\beta$ 42, Tau total y Tau fosforilada
- Sangre: p-Tau181, A $\beta$ 42/40, NfL

Estos marcadores permiten complementar el diagnóstico, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad.

**Tabla 4: Métodos de diagnóstico en la enfermedad de Alzheimer: biomarcadores, neuroimagen y pruebas cognitivas (sensibilidad/especificidad)**

Método	Prueba / biomarcador	Función diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad
<b>Biomarcadores en LCR</b>	A $\beta$ 42	Disminuye con acumulación amiloide	85–90%	80–90%
	Relación A $\beta$ 42/A $\beta$ 40	Mejor discrimina EA vs. no EA	90%	90%
	Tau total (t-Tau)	Indicador de daño neuronal	70–85%	70–80%
	Tau fosforilada (p-Tau181/217)	Alta especificidad para EA	85–95%	90–95%

<b>Biomarcadores en sangre</b>	p-Tau181	Similar rendimiento a LCR	82–92%	80–90%
	p-Tau217	Mejor discriminación en fases tempranas	90–95%	90–95%
	A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 (plasma)	Apoyo diagnóstico temprano	75–85%	70–80%
	NfL (Neurofilamento ligero)	Marcador de neurodegeneración	70–80%	65–75%
<b>Neuroimagen estructural</b>	<b>MRI</b> (atrofia hipocampal)	Identifica pérdida neuronal	70–80%	70–80%
	<b>CT</b>	Apoyo cuando RM no está disponible	60–70%	55–65%
<b>Neuroimagen funcional</b>	PET-FDG	Hipometabolismo temporoparietal	80–90%	75–85%
	PET-amiloide	Detecta depósito de $\beta$ -amiloide	88–95%	80–90%
	PET-tau	Detecta agregación tau	90–95%	90–95%
<b>Evaluación cognitiva</b>	MMSE	Tamizaje general	70–85%	70–80%
	MoCA	Sensible en deterioro leve	80–95%	75–85%
	Pruebas de memoria verbal (RAVLT)	Alta sensibilidad en fases tempranas	85–95%	80–90%
	Fluidez verbal	Evalúa funciones ejecutivas y semánticas	75–85%	70–80%

### 2.1.10 Etapas de la enfermedad

La enfermedad de Alzheimer avanza lentamente en tres etapas: la leve (etapa temprana), la moderada (etapa media) y la grave (etapa tardía). Dado que el Alzheimer afecta a las personas de diferentes maneras, cada persona puede experimentar los síntomas de demencia, o atravesar las etapas del Alzheimer, de una manera distinta <sup>(62)</sup>.

#### 2.1.10.1 Etapa Leve

Para Alzheimer's Association en la etapa temprana del Alzheimer, la persona puede desenvolverse de forma independiente. Es posible que pueda conducir, trabajar y participar de actividades sociales. A pesar de esto, la persona puede sentir que tiene episodios de pérdida de memoria, que incluyen olvidarse palabras familiares o la ubicación de objetos cotidianos <sup>(50)</sup>. Esta información refleja que los primeros síntomas suelen ser sutiles y no impiden por completo la autonomía del individuo.

Además, en esta etapa, los familiares, amigos y personas cercanas suelen notar que el paciente presenta dificultades crecientes en su funcionamiento cotidiano. Durante una entrevista médica detallada, el profesional puede identificar fallas en la memoria y en la concentración. Es frecuente que la persona tenga problemas para encontrar palabras o nombres, olvidar nombres de personas recién presentadas, presentar dificultad para desempeñarse en situaciones sociales o laborales, u olvidar información que acaba de leer. También puede perder objetos importantes con mayor frecuencia y mostrar dificultades para planificar u organizar tareas <sup>(62)</sup>. Se enfatiza que entonces que, aunque los síntomas aún son leves, ya son detectables mediante observación clínica y evaluación cognitiva.

#### **2.1.10.2 Etapa Moderada**

En esta etapa se puede decir que a medida que la enfermedad progresa hacia la etapa moderada, los cambios en la memoria y en el pensamiento se vuelven más notorios para quienes conviven con la persona.

La Alzheimer's Association afirma que el Alzheimer moderado generalmente constituye la etapa más prolongada y puede durar muchos años. A medida que la enfermedad avanza, la persona con Alzheimer requerirá un mayor nivel de atención. Durante la etapa moderada del Alzheimer, las personas pueden tener más dificultades para realizar tareas como pagar facturas, pero pueden recordar detalles significativos de su vida.

Es posible que note que la persona con Alzheimer confunde palabras, se frustra o enoja, o actúa de forma inesperada (por ejemplo, no quiere bañarse). El daño a las células nerviosas del cerebro puede dificultar la expresión de pensamientos y la realización de tareas cotidianas <sup>(62)</sup>. De esta manera se refleja cómo el deterioro cognitivo y conductual se intensifica gradualmente, afectando tanto la comunicación como la capacidad para manejar actividades que antes eran rutinarias. Señala la importancia de una supervisión creciente para garantizar seguridad y bienestar.

En esta fase, los síntomas se vuelven visibles para quienes rodean a la persona. Puede olvidar acontecimientos recientes o detalles de su propia historia, y mostrarse irritable o retraído, especialmente en situaciones que requieren un esfuerzo social o mental. Con frecuencia, deja de recordar datos personales como su dirección, su número de teléfono o incluso el lugar donde estudió. También puede confundirse respecto a la fecha o al sitio donde

se encuentra. <sup>(62)</sup>. Por consiguiente, se evidencia la afectación progresiva de la memoria autobiográfica y la orientación, manifestaciones características de la etapa moderada. Estos cambios no solo comprometen la independencia, sino que también generan inquietud y confusión en la persona afectada.

Las actividades cotidianas comienzan a complicarse, por ejemplo, al elegir la ropa adecuada para el clima o para una ocasión específica. En algunos casos aparece dificultad para controlar los impulsos relacionados con ir al baño, así como alteraciones en el sueño, durmiendo durante el día y mostrándose inquieto por la noche <sup>(62)</sup>. Así mismo se destaca cómo la enfermedad comienza a interferir con funciones básicas del autocuidado y con la regulación fisiológica. Estas alteraciones incrementan la dependencia y exigen intervenciones más constantes de los cuidadores para mantener la comodidad y seguridad del paciente.

Además, aumenta el riesgo de desorientación y de perderse, incluso en lugares conocidos. Pueden surgir cambios en la personalidad y el comportamiento, como actitudes desconfiadas, ideas delirantes o conductas repetitivas, entre ellas retorcer las manos o rasgar papeles.

### **2.1.10.3 Etapa Avanzada**

En la fase final, el deterioro es importante. El potencial para comunicarse se limita a palabras sueltas o a expresiones no verbales, y la persona puede llegar a perder la capacidad de caminar, sentarse sin apoyo o mantener la cabeza erguida. Igualmente, ya no es capaz de reconocer a los familiares más cercanos y requiere asistencia completa para comer, para asearse o para cualquier acción cotidiana.

Además, las personas pierden la capacidad de responder a su entorno, de llevar adelante una conversación y, eventualmente, de controlar los movimientos. Todavía pueden decir palabras o frases, pero la comunicación se dificulta. A medida que la memoria y las habilidades cognitivas empeoran, es posible que ocurran cambios significativos en la personalidad y que las personas necesiten mucha ayuda con las tareas diarias <sup>(62)</sup>. Se resalta que, en la etapa avanzada, el deterioro cognitivo y funcional alcanza un nivel profundo, afectando no solo la comunicación, sino también la identidad y el comportamiento. El

paciente depende casi por completo de los cuidadores, lo que refleja la severidad del daño neurológico.

También, en esta etapa, las personas requieren asistencia constante para realizar las actividades diarias y para su cuidado personal, ya que la autonomía prácticamente desaparece. También pierden la noción de las experiencias recientes y de los hechos que las rodean, lo que dificulta su orientación y comprensión del entorno. A nivel físico, comienzan a presentarse cambios significativos: disminuye la capacidad para hablar y comunicarse con claridad, y con el tiempo también se afecta la habilidad para sentarse sin apoyo e incluso para tragar adecuadamente. Debido a este deterioro progresivo, la comunicación se vuelve cada vez más limitada y fragmentada. Además, la vulnerabilidad a infecciones aumenta notablemente, siendo la neumonía una de las complicaciones más frecuentes y graves en este periodo <sup>(62)</sup>. Se revela de esta manera el impacto multisistémico del Alzheimer en fase avanzada, donde el deterioro cognitivo se acompaña de una pérdida progresiva de funciones motoras y fisiológicas básicas. La mayor susceptibilidad a infecciones ilustra el grado de fragilidad del paciente, reforzando la necesidad de cuidados especializados y vigilancia continua.

### **2.1.11 Tratamientos Convencionales**

Los tratamientos convencionales para la enfermedad de Alzheimer se centran principalmente en aliviar los síntomas cognitivos y conductuales, retrasar en lo posible la pérdida funcional y ofrecer soporte integral al paciente y a sus cuidadores.

Alzheimer's Association afirma que la FDA ha aprobado medicamentos que se dividen en dos categorías: fármacos que inhiben la progresión de la enfermedad en personas con Alzheimer en etapa temprana y fármacos que pueden mitigar temporalmente algunos síntomas de la demencia por Alzheimer <sup>(63)</sup>. Esto quiere decir que el abordaje de los tratamientos para esta enfermedad puede tratar los síntomas, siempre cuando este en una etapa temprana, además, estos ayudan el progreso de la enfermedad más no curan la patología del todo. A continuación, se mencionan algunos de los tratamientos convencionales mas significativos:

### **Medicamentos que cambian la progresión de la enfermedad**

Los fármacos de esta categoría ralentizan la progresión de la enfermedad atacando la biología subyacente. Su objetivo es ralentizar el deterioro de la memoria y el pensamiento, así como de la función, en personas con Alzheimer<sup>(63)</sup>. De esta manera el tratamiento indicado para este cambio progresivo se centra en Enfoques dirigidos al amiloide.

Este planteamiento refleja un cambio fundamental en el abordaje terapéutico del Alzheimer: pasar de estrategias meramente sintomáticas a intervenciones que buscan modificar el curso natural de la enfermedad. El hecho de que estos fármacos se orienten a procesos patológicos específicos implica una comprensión más profunda de los mecanismos moleculares que impulsan el deterioro cognitivo, abriendo una vía hacia tratamientos más precisos y personalizados.

**Enfoques dirigidos al amiloide:** Los tratamientos anti-amiloide funcionan eliminando del cerebro la beta-amiloide, una proteína que se acumula en placas. Cada uno funciona de forma diferente y actúa sobre la beta-amiloide en una etapa distinta de la formación de la placa. Estos tratamientos modifican significativamente el curso de la enfermedad en las personas en las primeras etapas, brindándoles más tiempo para participar en la vida diaria y vivir de forma independiente. Los participantes de ensayos clínicos que recibieron tratamientos anti-amiloide experimentaron una reducción del deterioro cognitivo, observada mediante mediciones de cognición y función<sup>(64)</sup>.

Es fundamental entonces destacar el valor terapéutico de intervenir en fases iniciales, cuando aún existe un margen significativo para preservar redes neuronales funcionales. Los resultados de los ensayos clínicos señalan que la reducción del deterioro cognitivo no solo implica un beneficio cuantificable, sino también un impacto real en la calidad de vida. Esto sugiere que las terapias anti-amiloide podrían representar un punto de inflexión en la medicina traslacional del Alzheimer, aunque su efectividad depende de una identificación temprana y precisa de la enfermedad.

### **Medicamentos que tratan los síntomas. Síntomas cognitivos (memoria y pensamiento)**

A medida que el Alzheimer progresa, las células cerebrales mueren y se pierden las conexiones entre ellas, lo que agrava los síntomas cognitivos. Si bien estos medicamentos no detienen el daño que el Alzheimer causa a las células cerebrales, pueden ayudar a disminuir

o estabilizar los síntomas durante un tiempo limitado al afectar ciertas sustancias químicas que participan en la transmisión de mensajes entre las neuronas del cerebro. Los siguientes medicamentos se recetan para tratar los síntomas relacionados con la memoria y el pensamiento <sup>(64)</sup>.

**Inhibidores de la colinesterasa:** Los inhibidores de la colinesterasa se recetan para tratar síntomas relacionados con la memoria, el pensamiento, el lenguaje, el juicio y otros procesos mentales. Estos medicamentos previenen la degradación de la acetilcolina, un mensajero químico importante para la memoria y el aprendizaje. Estos fármacos favorecen la comunicación entre las células nerviosas. Los inhibidores de la colinesterasa más comúnmente recetados son:

- **Benzgalantamina (Zunveyl)** : aprobado para la demencia leve a moderada debida a la enfermedad de Alzheimer.
- **Donepezil (Aricept)** : aprobado para la demencia leve a grave debida a la enfermedad de Alzheimer.
- **Galantamina (Razadyne)**: aprobado para la demencia leve a moderada debida a la enfermedad de Alzheimer.
- **Rivastigmina (Exelon)**: aprobado para la demencia leve a moderada debida a la enfermedad de Alzheimer, así como para la demencia leve a moderada debida a la enfermedad de Parkinson. <sup>(64)</sup>.

**Reguladores de glutamato:** Los reguladores de glutamato se recetan para mejorar la memoria, la atención, el razonamiento, el lenguaje y la capacidad para realizar tareas sencillas. Este tipo de fármaco actúa regulando la actividad del glutamato, un mensajero químico diferente que ayuda al cerebro a procesar la información. <sup>(64)</sup> Este fármaco se conoce como:

- **Memantina (Namenda)**: Aprobado para la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. Puede causar efectos secundarios, como dolor de cabeza, estreñimiento, confusión y mareos.

Tabla 5. Tratamientos convencionales

Categoría del tratamiento	Descripción	Ejemplos / Fármacos	Objetivo terapéutico
<b>Medicamentos que cambian la progresión de la enfermedad (modificadores)</b>	Fármacos dirigidos a la biología subyacente del Alzheimer. Ralentizan la progresión actuando sobre procesos patológicos específicos, principalmente sobre la proteína beta-amiloide.	<i>Enfoques dirigidos al amiloide</i> (anticuerpos anti-amiloide). Eliminan beta-amiloide, actuando en diferentes etapas de la formación de placas.	Ralentizar el deterioro cognitivo y funcional en fases tempranas. Prolongar independencia y participación en actividades diarias.
<b>Inhibidores de la colinesterasa</b>	Previenen la degradación de la acetilcolina, favoreciendo la comunicación entre neuronas. Mejoran temporariamente síntomas cognitivos y funcionales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Benzgalantamina (Zunveyl)</b> – demencia leve a moderada por Alzheimer.</li> <li>• <b>Donepezil (Aricept)</b> – demencia leve a grave.</li> <li>• <b>Galantamina (Razadyne)</b> – demencia leve a moderada.</li> <li>• <b>Rivastigmina (Exelon)</b> – demencia leve a moderada por Alzheimer y por Parkinson.</li> </ul>	Mejorar memoria, pensamiento, lenguaje, juicio y otras funciones cognitivas.
<b>Reguladores de glutamato</b>	Regulan la actividad del glutamato, mensajero químico clave para el procesamiento de la	• <b>Memantina (Namenda)</b> – aprobada para Alzheimer moderado a grave.	Mejorar memoria, razonamiento, lenguaje y capacidad para realizar tareas simples.

	información. No detienen la enfermedad, pero estabilizan síntomas temporalmente.		Reducir sobreestimulación neuronal mediada por glutamato.
--	--	--	---

**Nota:** Tratamientos convencionales y modificadores de la enfermedad en Alzheimer. Elaboración propia.

## 2.2 Nanotecnología farmacéutica

Las nanopartículas farmacéuticas son diminutas partículas, tan pequeñas que miden entre 1 y 1000 nanómetros (un nanómetro es muchísimo más pequeño que un cabello humano). Se usan como sistemas para llevar medicamentos dentro del cuerpo. Las mismas tiene como función transportar medicamentos hasta donde el cuerpo lo necesite y proteger el medicamento para que no se descomponga. Además, liberan el medicamento de manera controlada para que este logre hacer efecto en el lugar adecuado del cuerpo.

Navarro <sup>(64)</sup>, menciona que la aplicación de esta innovadora tecnología en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de distintas enfermedades se conoce con el nombre de nanomedicina. En lo que respecta a la terapéutica, las nanopartículas permiten el transporte de fármacos y moléculas directamente hacia el tejido meta, es decir, al tejido que ha sido afectado por la enfermedad, promoviendo de esa forma una mejoría en el funcionamiento molecular de los órganos lesionados y, por ende, una mejoría clínica. En comparación con la administración de medicamentos vía convencional, son múltiples los beneficios que se obtienen con su uso, por lo que se espera que esta siga desarrollándose e implementándose a nivel mundial.

### 2.2.1 Concepto y principios básicos

La nanotecnología es una disciplina centrada en el estudio, diseño, manipulación, producción y aplicación de materiales con un tamaño menor a 100 nanómetros (nanopartículas). Su uso en diversas áreas, como la agricultura, la construcción y la medicina, ha sido totalmente exitoso, logrando avances significativos en beneficio de la población <sup>(64)</sup>. De esta manera se resalta que la nanotecnología no solo representa un avance científico en la manipulación de materiales a escala nanométrica, sino que también ha demostrado

aplicaciones prácticas en múltiples sectores, incluida la medicina. Su capacidad para mejorar la eficacia, selectividad y seguridad de los tratamientos terapéuticos la convierte en una herramienta prometedora para el desarrollo de nuevas estrategias en el manejo de enfermedades complejas, como el Alzheimer.

Entre las características se puede decir que las propiedades físico-químicas de las nanopartículas, como el tamaño, la forma, la polaridad y la topografía de la superficie, influyen en la biodistribución del fármaco, así como en la absorción en el tejido, la captación celular y la acumulación. El tamaño, por ejemplo, es un factor importante, ya que garantiza el viaje seguro de las nanopartículas en el torrente sanguíneo y determina sus sitios de acumulación. Cuando estas se eliminan del cuerpo, diversos órganos las procesan dependiendo de su tamaño: las nanopartículas menores a 10 nm son eliminadas por el riñón, mientras que las mayores a 10 nm lo son por el sistema de fagocitos mononucleares <sup>(64)</sup>. Este aspecto es especialmente relevante en nanomedicina, ya que la capacidad de controlar la biodistribución y eliminación de las nanopartículas permite optimizar la eficacia terapéutica y minimizar efectos secundarios, un factor clave en enfermedades neurodegenerativas donde la precisión y seguridad del fármaco son críticas.

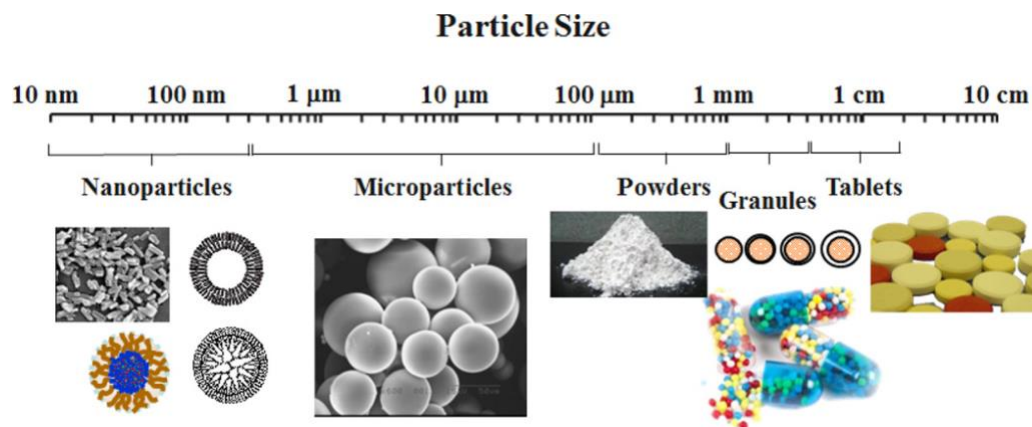
Por otro lado, en el campo de la medicina, la nanotecnología puede utilizarse en estudios por imágenes, en el diagnóstico y en los tratamientos, mediante la administración dirigida de fármacos. De esta forma, la nanomedicina, a partir de las nanopartículas, contribuye al diagnóstico, tratamiento y control de las enfermedades, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas. <sup>(64)</sup>. Esto evidencia que las nanopartículas no solo actúan como vehículos de fármacos, sino que también ofrecen un enfoque integral que combina diagnóstico y terapia, lo que abre la puerta a tratamientos más precisos y personalizados.

Ahora bien, las terapias basadas en nanopartículas, desarrolladas en los últimos años, se caracterizan por transportar moléculas sintetizadas y fármacos con mejores acciones tanto en su farmacocinética como en su farmacodinamia, permitiendo una mayor especificidad y duración de las moléculas en los tejidos meta. Esto trae consigo una serie de beneficios clínicos, que contribuyen a reducir la morbilidad y la mortalidad por diversas patologías. Entre las principales ventajas del uso de las nanopartículas a nivel terapéutico sobresale la posibilidad de una mejor orientación y liberación controlada <sup>(64)</sup>. Este aspecto es

especialmente relevante en enfermedades complejas como el Alzheimer, donde la capacidad de dirigir el tratamiento directamente a las regiones afectadas del cerebro podría mejorar significativamente la eficacia terapéutica y reducir efectos secundarios, optimizando así el manejo clínico de la enfermedad.

En general, se ha demostrado que los medicamentos administrados por medio de nanopartículas, a diferencia de los administrados de forma convencional, al tener la capacidad de concentrarse directamente en el lugar de acción o de absorción, actúan de manera más rápida, disminuyen los efectos secundarios e incrementan el índice terapéutico de la molécula en cuestión <sup>(64)</sup>. Además, presentan un mayor tiempo de circulación debido a la reducción en la excreción renal y en la degradación a nivel hepático, así como un menor volumen de distribución, mayor capacidad de interacción y acumulación en los tejidos y células objetivo del blanco terapéutico, mayor biodisponibilidad y biocompatibilidad, y baja toxicidad. Asimismo, requieren menor cantidad de dosis para obtener los efectos deseados.

**Figura 3: Tamaños relativos de varias partículas farmacéuticas**



**Nota:** la figura muestra los tamaños relativos de ejemplos de nanopartículas en relación con los tamaños de ejemplos conocidos. Lee BK, et al. <sup>(65)</sup>.

### 2.2.2 Métodos para la acción de las nanopartículas en el cuerpo

La nanomedicina utiliza dos métodos para que las nanopartículas ejerzan su acción sobre los órganos o tejidos enfermos: acumulación pasiva y acumulación activa.

**Acumulación pasiva:** Basada en propiedades físico-químicas y en el efecto de permeabilidad y retención aumentada de las moléculas a nivel vascular, donde actúan las

nanopartículas. Este efecto se produce cuando una lesión o inflamación a nivel de los vasos sanguíneos afecta su permeabilidad, aumentando la oxigenación y la vascularización. En el caso del infarto de miocardio, el uso de esta estrategia posterior al evento se ha reportado en diferentes estudios como exitoso, al mejorar las funciones cardíacas. Sin embargo, el efecto de permeabilidad y retención para los nanomedicamentos en el miocardio infartado es relativamente limitado<sup>(65)</sup>. En Alzheimer, este principio se aplica aprovechando la disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE), que permite que las nanopartículas se concentren en regiones cerebrales con placas de  $\beta$ -amiloide y neuroinflamación, potenciando la entrega dirigida de fármacos.

**Acumulación activa:** Basada en la acción de ligandos, como anticuerpos, péptidos, proteínas u otros, sobre el tejido meta, preservando los tejidos normales y reduciendo los efectos secundarios. Específicamente, esta estrategia busca explotar objetivos que están altamente enriquecidos en el sitio meta, en comparación con el resto del cuerpo.<sup>(65)</sup> En el contexto del Alzheimer, este método se utiliza para dirigir nanopartículas hacia proteínas patológicas como  $\beta$ -amiloide o Tau, o hacia células microgliales activadas, aumentando la precisión terapéutica y reduciendo la exposición de neuronas sanas, lo que optimiza la eficacia del tratamiento y minimiza efectos adversos.

### 2.2.3 Tipos de nanopartículas utilizadas en farmacología

Entre las principales nanopartículas se encuentran las nanopartículas lipídicas, que mejoran la solubilidad de fármacos lipofílicos; las nanopartículas poliméricas, que permiten liberación sostenida y dirigida; las nanopartículas metálicas, utilizadas tanto en terapia como en diagnóstico entre otras<sup>(66)</sup>. Cada tipo ofrece ventajas particulares para mejorar la biodisponibilidad, la eficacia terapéutica y la seguridad de los tratamientos.

**Nanopartículas Lipídicas:** Las nanopartículas lipídicas son generalmente esféricas, con un diámetro que oscila entre 10 y 100 nm. Su estructura consiste en un núcleo sólido de lípidos y una matriz que contiene moléculas lipofílicas solubles, con surfactantes y emulsionantes que estabilizan el núcleo externo<sup>(66)</sup>. Este tipo de nanopartícula también se utiliza en el campo biomédico como transportador de fármacos y para la liberación de ARN en la terapia contra el cáncer. En particular, las nanopartículas lipídicas han demostrado su

eficacia en el transporte de fármacos y la administración de oligonucleótidos poco solubles en agua en aplicaciones de terapia génica.

**Nanopartículas semiconductoras:** Los materiales semiconductores se emplean en una amplia gama de contextos literarios debido a sus propiedades intermedias entre las de los metales y los no metales. Gracias a sus amplios intervalos de banda, las nanopartículas semiconductoras (NP) presentan cambios notables en sus características al ajustarse dicho intervalo. Cuando se impone el coeficiente de temperatura cero en  $T = T_0$ , la relación de resistencias ( $R_1/R_3$ ) y la relación del área del emisor bipolar ( $m = ae_1/ae_2$ ) pueden ajustarse correctamente (suponiendo que  $R_2 = R_1$ ). Por esta razón, son componentes cruciales para dispositivos eléctricos, fotocatalisis y fotópica. Por ejemplo, se ha descubierto que diversas nanopartículas semiconductoras (NP) son increíblemente eficaces en aplicaciones de disociación de agua gracias a sus adecuadas orientaciones de intervalo de banda y banda <sup>(67)</sup>. Aunque su aplicación principal es en diagnóstico o imágenes médicas, su capacidad de emitir señales ópticas o fluorescentes las hace prometedoras para técnicas de imagen cerebral y seguimiento de acumulación de fármacos en Alzheimer.

**Nanopartículas poliméricas:** Estas nanopartículas (NP) suelen basarse en materiales orgánicos y, en la literatura, se denominan nanopartículas poliméricas (PNP). La mayoría presenta formas no capsulares o similares a nanoesferas. En el borde exterior de la superficie esférica, las demás moléculas se adsorben, mientras que las formadoras son partículas matriciales que suelen tener una masa total sólida. En este último caso, la partícula contiene toda la masa sólida <sup>(67)</sup>. Se comprende que la versatilidad de estas partículas permite encapsular diferentes tipos de fármacos dirigidos a la neurodegeneración, optimizando la liberación controlada y protegiendo los compuestos de degradación prematura.

**Nanopartículas metálicas:** El único componente de las nanopartículas metálicas es su precursor. Estas nanopartículas poseen características optoelectricas distintivas debido a sus conocidas propiedades de resonancia plasmónica superficial localizada (LSPR). La LSPR es un fenómeno óptico generado por una onda de luz atrapada dentro de nanopartículas conductoras (NP) más pequeñas que la longitud de onda de la luz, debido a las interacciones entre la luz incidente y los electrones superficiales en una banda de conducción. La región visible del espectro electromagnético solar tiene una amplia banda de absorción ocupada por nanopartículas (NP) de metales nobles alcalinos, a saber, Cu, Ag y Au.

La fabricación de nanopartículas metálicas con tamaño y forma regulados de la faceta es esencial para los materiales modernos avanzados. El uso de nanopartículas metálicas (NP) se ha extendido en varios campos científicos debido a sus características ópticas superiores. Para mejorar el flujo electrónico y generar hallazgos de alta calidad, el recubrimiento con nanopartículas de oro se utiliza ampliamente en el muestreo por SEM <sup>(68)</sup>. En Alzheimer, estas nanopartículas pueden utilizarse en diagnóstico mediante técnicas de imagen avanzada, además de su potencial para liberar fármacos en sitios específicos gracias a su funcionalización superficial.

**Nanofibras de carbono:** Las láminas de grafeno también forman nanofibras de carbono (CNF). Esta disposición de grafeno presenta capas como placas, copas o conos apilados. Las CNF son muy conductoras eléctrica y térmicamente, y poseen excelentes propiedades mecánicas. Su diámetro varía de 10 nm a 500 nm. Por ello, estas CNF se utilizan en una amplia gama de industrias, como la fotocatalisis, los dispositivos energéticos, los sensores, la administración de medicamentos y los nanocompuestos <sup>(68)</sup>. Se reconoce que su alta conductividad y superficie modificable permite desarrollar sistemas de administración de fármacos dirigidos al cerebro, así como biosensores capaces de detectar marcadores tempranos de Alzheimer.

**Tabla 6: Tipos de nanopartículas utilizadas en farmacología <sup>(66)</sup>**

Tipo de nanopartícula	Descripción / Composición	Propiedades clave	Aplicaciones en farmacología y Alzheimer
<b>Nanopartículas lipídicas</b>	Núcleo sólido de lípidos (10–100 nm), estabilizado con surfactantes y emulsionantes.	Alta solubilidad de moléculas lipofílicas, buena biocompatibilidad.	Transporte de fármacos, liberación de ARN, terapia génica, administración de oligonucleótidos poco solubles.
<b>Nanopartículas semiconductoras</b>	Materiales con propiedades intermedias entre	Emisión óptica/fluorescente, eficiencia en	Técnicas de imagen médica, seguimiento de acumulación de

	metales y no metales; modificables según el intervalo de banda.	fotocatálisis, estabilidad electrónica.	fármacos, potencial en diagnóstico cerebral para Alzheimer.
<b>Nanopartículas poliméricas</b>	Basadas en polímeros orgánicos; formas de nanoesferas o matrices sólidas.	Versatilidad, liberación controlada, estabilidad del fármaco, encapsulación de diversas moléculas.	Encapsulación de fármacos neuroprotectores, liberación sostenida, protección contra degradación temprana.
<b>Nanopartículas metálicas</b>	Formadas por metales nobles (Au, Ag, Cu); tamaño y forma controlables.	Resonancia plasmónica superficial (LSPR), propiedades ópticas superiores, conductividad.	Imagen avanzada, sensores, liberación dirigida por funcionalización superficial, potencial diagnóstico para Alzheimer.
<b>Nanofibras de carbono (CNF)</b>	Estructuras de grafeno apilado en forma de placas, copas o conos; 10–500 nm.	Alta conductividad térmica y eléctrica, excelente resistencia mecánica.	Administración dirigida al cerebro, nanocompuestos, biosensores para detección temprana de marcadores de Alzheimer.

Nota: La clasificación presentada resume las principales nanopartículas utilizadas en farmacología y destaca sus propiedades más relevantes para aplicaciones terapéuticas y diagnósticas. Tomado de: Kadam et al.

## Mecanismos de acción de las nanopartículas en el Alzheimer

Los mecanismos de acción de las nanopartículas en la enfermedad de Alzheimer (EA) se basan en cómo estas estructuras a nanoescala pueden diagnosticar, atravesar barreras biológicas, modular procesos patológicos o liberar fármacos de forma dirigida. A continuación, se resumen los mecanismos más relevantes:

- **Transporte a través de la barrera hematoencefálica (BHE):** Las nanopartículas pueden cruzar la BHE mediante transporte mediado por receptores, adsorción o modificación de permeabilidad <sup>(66)</sup>.
- **Inhibición o disgregación de agregados  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ):** Varias NPs (oro, polímeros, lípidos) pueden unirse al  $A\beta$ , impedir su agregación o promover su desensamblaje. <sup>(67)</sup>.
- **Reducción del estrés oxidativo (nanoenzimas):** NPs como óxido de cerio o platino actúan como miméticos de SOD/catalasa, disminuyendo ROS <sup>(68)</sup>.
- **Modulación inflamatoria y de microglía:** Nanopartículas pueden cambiar microglía M1  $\rightarrow$  M2 o inhibir vías proinflamatorias como NF- $\kappa$ B o NLRP3 <sup>(69)</sup>.
- **Liberación dirigida de fármacos o genes:** Nanopartículas permiten la entrega de siRNA/miRNA, enzimas, neuroprotectores o inhibidores de secretasas directamente en el cerebro <sup>(68)</sup>.
- **Agentes de diagnóstico en neuroimagen:** NPs de óxido de hierro, quantum dots o nanosondas pueden unirse a  $A\beta$  o tau para IRM, PET o fluorescencia <sup>(69)</sup>.
- **Neuroprotección, neurogénesis y plasticidad sináptica:** Ciertas NPs liberan compuestos que mejoran BDNF, reducen apoptosis o estimulan neuronas.

**Tabla 7: Medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.** <sup>(61)</sup>.

Nombre del medicamento	Tipo	Mecanismo de acción
Donepezil ( <u>Birks y Harvey, 2018</u> )	Inhibidor de la colinesterasa	Aumenta los niveles de acetilcolina en el cerebro.
Rivastigmina ( <u>Birks y Grimley Evans, 2015</u> )	Inhibidor de la colinesterasa	Inhíbe la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa
Galantamina ( <u>Lim et al., 2024</u> )	Inhibidor de la colinesterasa	Inhíbe la acetilcolinesterasa y modula los receptores nicotínicos.
Memantina ( <u>Matsunaga et al., 2018</u> )	Antagonista del receptor NMDA	Regula la actividad del glutamato para prevenir la excitotoxicidad.
Lecanemab ( <u>van Dyck et al., 2023</u> )	Anticuerpo beta amiloide	Actúa sobre las placas amiloides y las elimina en el cerebro.
Aducanumab ( <u>Kim et al., 2024</u> )	Anticuerpo beta amiloide	Reduce las placas amiloides al atacarlas y eliminarlas.

Nota: Describe los medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su mecanismo.

Existen estudios experimentales y preclínicos donde estos fármacos han sido modificados o incorporados en nanopartículas para mejorar su llegada al cerebro, biodisponibilidad y eficacia en Alzheimer.

#### **2.2.4 Ventajas de las nanopartículas en sistemas de liberación de fármacos (Liberación controlada, aumento de biodisponibilidad, reducción de efectos secundarios)**

Los sistemas de administración de fármacos (DDS) basados en nanomateriales presentan múltiples ventajas que los diferencian de las formulaciones convencionales. En primer lugar, su tamaño nanométrico y su alta relación área superficial/volumen permiten que los nanotransportadores penetren con facilidad en las células, interactúen con biomoléculas y mejoren significativamente la absorción y biodisponibilidad de los fármacos. <sup>(70)</sup>. Además, estos sistemas posibilitan una liberación controlada, lo cual mantiene

concentraciones terapéuticas adecuadas durante más tiempo, reduce la frecuencia de administración y minimiza fluctuaciones plasmáticas.

Otra ventaja importante es que los nanotransportadores protegen los fármacos encapsulados de la degradación biológica, evitando su inactivación prematura y, en muchos casos, disminuyendo el efecto de primer paso hepático, lo que resulta especialmente útil para fármacos poco solubles en agua. La encapsulación también mejora la estabilidad química y biológica de los compuestos terapéuticos. <sup>(71)</sup>.

Asimismo, estos sistemas permiten dirigir específicamente los fármacos hacia los tejidos enfermos, lo que incrementa la concentración del medicamento en el sitio de acción y reduce su distribución hacia tejidos sanos. Esto disminuye los efectos secundarios y aumenta la eficacia terapéutica. La focalización activa, mediante la incorporación de ligandos como anticuerpos, péptidos, folato o transferrina en la superficie de los nanotransportadores, potencia aún más esta especificidad, facilitando la unión con alta afinidad a componentes celulares específicos. <sup>(72)</sup>.

Finalmente, los DDS nanoestructurados introducen ventajas adicionales relacionadas con la liberación inteligente o estimulada, como la liberación sensible al pH, que permite activar el medicamento únicamente en entornos ácidos. Este enfoque evita la liberación prematura del fármaco y mejora el control sobre la entrega terapéutica, contribuyendo a reducir toxicidades y a aumentar la seguridad del tratamiento. <sup>(73)</sup>.

### **2.3 Clasificación farmacotecnológica de nanopartículas**

La clasificación farmacotecnológica de las nanopartículas constituye un elemento fundamental en el desarrollo de sistemas avanzados de liberación de fármacos, especialmente en el contexto de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA). Desde una perspectiva farmacéutica, las nanopartículas no solo se diferencian por su composición química, sino también por sus propiedades fisicoquímicas, comportamiento farmacocinético, capacidad de encapsulación y mecanismos de interacción con estructuras biológicas como la barrera hematoencefálica (BHE). Esta clasificación permite comprender cómo cada tipo de nanopartícula puede ser optimizado para mejorar la biodisponibilidad, estabilidad y eficacia terapéutica de los compuestos activos<sup>74</sup>.

En términos generales, las nanopartículas empleadas en la administración de fármacos para el sistema nervioso central pueden clasificarse en cuatro grandes grupos: nanopartículas lipídicas, poliméricas, metálicas e inorgánicas avanzadas. Cada una de estas categorías presenta características particulares que determinan su aplicabilidad en estrategias terapéuticas dirigidas al cerebro<sup>74</sup>.

### **2.3.1 Nanopartículas lipídicas**

Las nanopartículas lipídicas representan una de las plataformas más estudiadas en nanomedicina debido a su elevada biocompatibilidad, baja toxicidad y capacidad para encapsular tanto compuestos hidrofílicos como lipofílicos. Estas características las convierten en sistemas ideales para la administración de fármacos dirigidos al sistema nervioso central, donde la seguridad y la eficiencia de transporte son aspectos críticos<sup>74</sup>.

#### **2.3.1.1 Nanopartículas lipídicas sólidas (SLN)**

Las nanopartículas lipídicas sólidas (Solid Lipid Nanoparticles, SLN) son sistemas coloidales constituidos por lípidos sólidos a temperatura ambiente, estabilizados mediante tensioactivos. Su tamaño oscila generalmente entre 50 y 1000 nm, lo que les permite interactuar eficientemente con estructuras biológicas y facilitar su internalización celular. Desde el punto de vista estructural, estas nanopartículas están compuestas por matrices lipídicas formadas por triglicéridos, ácidos grasos, ceras y fosfolípidos, los cuales son fisiológicamente compatibles y en muchos casos reconocidos como seguros (GRAS, Generally Recognized As Safe).<sup>75</sup>

Uno de los principales atributos farmacotecnológicos de las SLN es su elevada capacidad de encapsulación, que puede alcanzar valores cercanos al 67–68%, dependiendo de la naturaleza del fármaco y de la formulación empleada. Esta propiedad permite proteger al principio activo frente a la degradación enzimática y mejorar su estabilidad durante la circulación sistémica. Además, las SLN ofrecen un perfil de liberación controlada, lo que

favorece la administración sostenida del fármaco y reduce la necesidad de dosis frecuentes<sup>73,74</sup>.

En el contexto de la enfermedad de Alzheimer, las SLN han demostrado una notable capacidad para mejorar la penetración de fármacos a través de la BHE. Esto se debe, en parte, a su naturaleza lipofílica, que facilita su interacción con las membranas celulares, así como a la posibilidad de funcionalizar su superficie con ligandos específicos que promueven el transporte activo. Asimismo, estas nanopartículas pueden ser diseñadas para dirigir el fármaco hacia regiones específicas del cerebro, optimizando su eficacia terapéutica y reduciendo efectos secundarios sistémicos<sup>75</sup>.

Diversos estudios han demostrado que las SLN pueden ser utilizadas para transportar compuestos antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores, contribuyendo a la reducción del estrés oxidativo y la neuroinflamación, procesos clave en la fisiopatología de la EA. Además, su capacidad para mejorar la biodisponibilidad cerebral de los fármacos las posiciona como una de las estrategias más prometedoras en la nanomedicina aplicada a enfermedades neurodegenerativas<sup>75,76</sup>.

### **2.3.1.2 Liposomas**

Los liposomas son vesículas esféricas formadas por una o múltiples bicapas fosfolipídicas que encapsulan un núcleo acuoso. Esta estructura les permite incorporar simultáneamente compuestos hidrofílicos en su interior y compuestos lipofílicos en la bicapa, lo que representa una ventaja significativa desde el punto de vista farmacotecnológico<sup>76</sup>.

La versatilidad estructural de los liposomas permite modificar su tamaño, carga superficial y composición lipídica, lo que influye directamente en su comportamiento farmacocinético y en su capacidad de interacción con la BHE. Además, pueden ser funcionalizados con ligandos específicos, como anticuerpos o péptidos, para facilitar su direccionamiento hacia células neuronales o receptores específicos<sup>76</sup>.

En el contexto de la enfermedad de Alzheimer, los liposomas han sido ampliamente estudiados por su capacidad para intervenir en procesos patológicos clave. Se ha demostrado que ciertas formulaciones liposomales pueden inhibir la agregación del péptido  $\beta$ -amiloide, favoreciendo su eliminación y reduciendo su toxicidad neuronal. Asimismo, pueden disminuir la fosforilación de la proteína tau, contribuyendo a la reducción de la formación de ovillos neurofibrilares<sup>77</sup>.

Otra ventaja importante de los liposomas es su capacidad para proporcionar liberación sostenida de fármacos, lo que mejora la eficacia terapéutica y reduce la frecuencia de administración. Además, su biocompatibilidad y baja inmunogenicidad los convierten en sistemas seguros para aplicaciones clínicas<sup>7j</sup>.

### **2.3.2 Nanopartículas poliméricas**

Las nanopartículas poliméricas constituyen una de las plataformas más versátiles dentro de la nanomedicina, debido a su capacidad para ser diseñadas con propiedades específicas que optimizan la liberación de fármacos en sistemas biológicos complejos. Estas nanopartículas están formadas por polímeros biodegradables y biocompatibles, como el ácido poliláctico (PLA), el ácido poliglicólico (PGA), el copolímero PLGA (ácido poliláctico-co-glicólico) y polímeros naturales como el quitosano. La elección del polímero influye directamente en características clave como la degradación, la liberación del fármaco y la interacción con tejidos biológicos<sup>78</sup>.

Desde el punto de vista estructural, las nanopartículas poliméricas pueden clasificarse en nanoesferas y nanocápsulas. Las nanoesferas presentan una matriz sólida en la que el fármaco se encuentra disperso o adsorbido, mientras que las nanocápsulas poseen una estructura tipo reservorio, en la cual el principio activo está contenido en un núcleo rodeado por una membrana polimérica. Esta diferenciación es fundamental desde el enfoque farmacotecnológico, ya que determina el perfil de liberación del fármaco<sup>79</sup>.

Una de las principales ventajas de estas nanopartículas es su capacidad para proporcionar una liberación sostenida y controlada del principio activo, lo que permite mantener concentraciones terapéuticas estables durante periodos prolongados. Este atributo resulta particularmente relevante en enfermedades crónicas como la enfermedad de Alzheimer, donde la administración continua de fármacos es necesaria para modular procesos neurodegenerativos<sup>78,79</sup>.

Asimismo, las nanopartículas poliméricas presentan alta estabilidad fisicoquímica, lo que favorece su almacenamiento y transporte, además de proteger al fármaco frente a la degradación enzimática. La posibilidad de modificar su superficie mediante funcionalización con ligandos específicos permite mejorar su capacidad de direccionamiento hacia células neuronales o receptores presentes en la barrera hematoencefálica (BHE), facilitando su paso al sistema nervioso central<sup>79</sup>.

En el contexto de la enfermedad de Alzheimer, estas nanopartículas han sido ampliamente estudiadas para la administración de compuestos neuroprotectores, antioxidantes y antiinflamatorios. Su uso permite mejorar la biodisponibilidad cerebral de estos agentes y prolongar su efecto terapéutico. Además, al proteger el fármaco de la degradación prematura, aumentan su eficacia clínica potencial<sup>80</sup>.

Otro aspecto relevante es su capacidad para transportar moléculas biológicas como péptidos, proteínas y ácidos nucleicos (por ejemplo, siRNA), lo que abre nuevas posibilidades en terapias avanzadas dirigidas a modificar la expresión génica implicada en la fisiopatología de la EA. En conjunto, las nanopartículas poliméricas representan una herramienta clave en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos de nueva generación<sup>81</sup>.

### **2.3.3 Nanopartículas metálicas**

Las nanopartículas metálicas han adquirido gran relevancia en el campo de la nanomedicina debido a sus propiedades fisicoquímicas únicas, las cuales difieren

significativamente de sus contrapartes en escala macroscópica. Estas nanopartículas están compuestas principalmente por metales como oro, plata y cobre, y presentan propiedades ópticas, electrónicas y catalíticas que las hacen especialmente útiles tanto en aplicaciones terapéuticas como diagnósticas<sup>71</sup>.

Una de las características más destacadas de las nanopartículas metálicas es la resonancia plasmónica de superficie, fenómeno que se produce cuando los electrones en la superficie del metal oscilan en respuesta a la radiación electromagnética. Esta propiedad permite su utilización en técnicas de imagen y diagnóstico, ya que facilita la detección de cambios en el entorno biológico a nivel molecular<sup>71-75</sup>.

Desde una perspectiva farmacotecnológica, estas nanopartículas pueden ser funcionalizadas con biomoléculas, como anticuerpos o péptidos, lo que les permite reconocer y unirse a estructuras específicas en el cerebro. Esta capacidad de direccionamiento es particularmente útil en la enfermedad de Alzheimer, donde se busca interactuar con agregados de  $\beta$ -amiloide o estructuras asociadas a la proteína tau<sup>76</sup>.

En términos de aplicación, las nanopartículas de oro han sido ampliamente estudiadas por su biocompatibilidad y estabilidad. Se ha demostrado que pueden interactuar con las placas amiloides, inhibiendo su agregación o favoreciendo su desestabilización. Por su parte, las nanopartículas de plata presentan propiedades antimicrobianas y antioxidantes, aunque su uso requiere mayor control debido a posibles efectos citotóxicos a altas concentraciones<sup>77</sup>.

Además de su papel terapéutico, las nanopartículas metálicas tienen un uso importante en neuroimagen, ya que pueden actuar como agentes de contraste en técnicas como la resonancia magnética o la tomografía computarizada. Esto permite la detección temprana de cambios patológicos en el cerebro, lo cual es crucial para el diagnóstico precoz de la EA. Sin embargo, es importante considerar que, a pesar de sus ventajas, las nanopartículas metálicas pueden presentar limitaciones relacionadas con su biocompatibilidad y potencial toxicidad, lo que hace necesario un diseño cuidadoso y una evaluación rigurosa de su seguridad antes de su aplicación clínica<sup>74-80</sup>.

### 2.3.4 Nanopartículas inorgánicas y avanzadas

Las nanopartículas inorgánicas y avanzadas representan una categoría heterogénea de sistemas nanométricos que incluyen materiales como sílice, nanopartículas magnéticas y estructuras basadas en carbono, tales como nanotubos y nanofibras. Estas nanopartículas han emergido como herramientas innovadoras en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas debido a sus propiedades estructurales y funcionales<sup>78,79</sup>.

Las nanopartículas de sílice, por ejemplo, presentan una estructura porosa que permite la encapsulación de grandes cantidades de fármacos, así como su liberación controlada. Además, su superficie puede ser modificada fácilmente, lo que facilita la incorporación de ligandos específicos para mejorar el direccionamiento hacia el sistema nervioso central<sup>80</sup>.

Por otro lado, las nanopartículas magnéticas, generalmente compuestas por óxidos de hierro, poseen la capacidad de ser guiadas mediante campos magnéticos externos. Esta propiedad permite dirigir las nanopartículas hacia regiones específicas del cerebro, mejorando la precisión en la administración del fármaco. Asimismo, son ampliamente utilizadas en técnicas de imagen como la resonancia magnética, donde actúan como agentes de contraste<sup>80</sup>.

Las nanopartículas basadas en carbono, incluyendo nanotubos y nanofibras, presentan alta conductividad eléctrica y resistencia mecánica, lo que las hace útiles en aplicaciones biomédicas avanzadas. En el contexto de la enfermedad de Alzheimer, estas estructuras han sido exploradas para el desarrollo de biosensores capaces de detectar biomarcadores tempranos, como el  $\beta$ -amiloide o la proteína tau<sup>79,81</sup>.

En términos de aplicación, estas nanopartículas desempeñan un papel clave en el desarrollo de tecnologías de diagnóstico temprano, lo cual es fundamental en la EA, donde los cambios patológicos preceden a los síntomas clínicos por varios años. Además, su capacidad para combinar funciones terapéuticas y diagnósticas representa una de las áreas más prometedoras en la investigación biomédica. No obstante, al igual que en el caso de las

nanopartículas metálicas, es necesario evaluar cuidadosamente su biocompatibilidad y posibles efectos tóxicos, especialmente en aplicaciones a largo plazo<sup>80,81</sup>.

## **2.4 Mecanismos de acción de nanopartículas en la enfermedad de Alzheimer**

El potencial terapéutico de las nanopartículas (NPs) en la enfermedad de Alzheimer (EA) radica en su capacidad para interactuar simultáneamente con múltiples niveles de la fisiopatología, desde la biodistribución sistémica hasta la modulación intracelular de rutas críticas. A diferencia de las terapias convencionales, cuyo efecto suele ser mono-diana, los sistemas nanoestructurados pueden diseñarse para optimizar la farmacocinética, atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y ejercer acciones pleiotrópicas sobre procesos como la agregación proteica, el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la disfunción sináptica. A continuación, se describen los principales mecanismos implicados<sup>72</sup>.

### **2.4.1 Paso a través de la barrera hematoencefálica**

El cruce eficiente de la BHE constituye el principal desafío en la terapia del sistema nervioso central. Las NPs superan esta limitación mediante mecanismos de transporte específicos: (i) transcitosis mediada por receptores (RMT), (ii) transcitosis adsorptiva (AMT), (iii) transporte mediado por transportadores y (iv) rutas paracelulares en condiciones patológicas<sup>73</sup>.

En el RMT, las NPs son funcionalizadas con ligandos como transferrina, lactoferrina, apolipoproteínas (ApoE) o péptidos derivados, que reconocen receptores endoteliales (p. ej., TfR, LRP1). Tras la unión ligando–receptor, se desencadena la endocitosis y el transporte vesicular a través del endotelio cerebral. Este enfoque ha demostrado incrementar significativamente la captación cerebral de fármacos encapsulados, manteniendo su integridad estructural<sup>73</sup>.

En la AMT, la carga superficial positiva de ciertas NPs favorece su interacción electrostática con la membrana endotelial (cargada negativamente), facilitando su

internalización. Aunque menos específico que el RMT, este mecanismo puede aumentar la eficiencia de transporte cuando se optimiza el balance entre carga, tamaño y estabilidad coloidal<sup>75</sup>.

Paralelamente, la ingeniería de tamaño (usualmente <200 nm), hidrofobicidad y recubrimientos “stealth” (p. ej., PEGilación) permite evitar la opsonización y el aclaramiento por el sistema reticuloendotelial, prolongando el tiempo de circulación y aumentando la probabilidad de cruce de la BHE. En conjunto, estas estrategias permiten alcanzar concentraciones terapéuticas en el parénquima cerebral, condición indispensable para el efecto farmacológico en EA<sup>75</sup>.

#### **2.4.2 Inhibición de la agregación de $\beta$ -amiloide**

La agregación del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) en oligómeros y fibrillas es un evento central en la EA. Diversas NPs han demostrado capacidad para interferir con la nucleación y elongación fibrilar, mediante interacciones físico-químicas con  $A\beta$ <sup>71</sup>.

Las NPs pueden unirse a  $A\beta$  a través de interacciones hidrofóbicas, electrostáticas o coordinativas, alterando su conformación y estabilizando estados no tóxicos. Por ejemplo, nanopartículas lipídicas y poliméricas funcionalizadas con péptidos antiamiloides o anticuerpos facilitan la captura selectiva de  $A\beta$ , promoviendo su desagregación o evitando su ensamblaje en fibrillas. Asimismo, ciertas NPs metálicas (p. ej., oro) pueden actuar como “inhibidores de superficie”, interfiriendo en la cinética de agregación<sup>71</sup>.

Otro mecanismo relevante es la facilitación de la depuración de  $A\beta$  a través de microglía y vías perivasculares. NPs diseñadas para activar rutas de aclaramiento o para transportar enzimas degradadoras (p. ej., neprilisina) han mostrado reducción de la carga amiloide en modelos experimentales. En conjunto, estas estrategias impactan no solo la carga de placas, sino también la toxicidad sináptica asociada a oligómeros solubles, considerados altamente neurotóxicos<sup>75</sup>.

### 2.4.3 Modulación del estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un nodo patológico clave en EA, asociado a daño lipídico, proteico y genómico. Las NPs pueden modular este proceso mediante dos enfoques complementarios: (i) entrega de antioxidantes y (ii) actividad catalítica tipo “nanoenzima”. En el primer caso, sistemas lipídicos y poliméricos permiten encapsular antioxidantes (p. ej., curcumina, resveratrol, quercetina) mejorando su estabilidad y biodisponibilidad cerebral. Esto resulta en una reducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y protección de membranas neuronales<sup>76</sup>.

En el segundo enfoque, ciertas NPs inorgánicas (p. ej., óxidos metálicos como CeO<sub>2</sub>) exhiben actividad mimética de enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa), neutralizando ROS de manera catalítica y sostenida. Esta propiedad confiere efectos prolongados y reduce la carga oxidativa intracelular. La consecuencia funcional es la preservación de la función mitocondrial, disminución de la peroxidación lipídica y mantenimiento de la homeostasis redox, lo que contribuye a frenar la cascada neurodegenerativa<sup>76</sup>.

### 2.4.4 Regulación de la neuroinflamación

La activación crónica de microglía y astrocitos amplifica el daño neuronal en EA. Las NPs pueden modular la neuroinflamación a través de entrega dirigida de agentes antiinflamatorios y reprogramación fenotípica de la microglía. Sistemas nanoestructurados han sido utilizados para transportar corticoides, AINEs, inhibidores de NF- $\kappa$ B, siRNA o miRNA, reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6). De forma adicional, ciertas formulaciones promueven la polarización de la microglía desde un fenotipo proinflamatorio (M1) hacia uno reparador (M2), favoreciendo la resolución de la inflamación y la fagocitosis de A $\beta$ . La liberación controlada y localizada reduce la exposición sistémica y minimiza efectos adversos, lo cual es crítico en terapias crónicas. Este control espacio-temporal es una ventaja distintiva frente a fármacos convencionales<sup>78,81</sup>.

### 2.4.5 Liberación dirigida de fármacos

La entrega dirigida (targeted delivery) es uno de los pilares de la nanomedicina. Mediante la funcionalización superficial con ligandos (anticuerpos, péptidos, aptámeros), las NPs pueden reconocer dianas específicas en el endotelio cerebral o en células neuronales y gliales<sup>75-78</sup>.

Esto permite concentrar el fármaco en el sitio de acción, aumentar la eficacia y reducir la dosis sistémica requerida. Además, las NPs pueden diseñarse para responder a estímulos (pH, enzimas, redox), liberando el fármaco en microambientes patológicos característicos de la EA. La capacidad de transportar biomacromoléculas (proteínas, enzimas, ácidos nucleicos) amplía el espectro terapéutico hacia intervenciones que modulan la expresión génica o degradan directamente sustratos patológicos, superando limitaciones de estabilidad y biodisponibilidad<sup>75-78</sup>.

### 2.4.6 Neuroprotección y plasticidad neuronal

Las NPs contribuyen a la neuroprotección integral mediante la convergencia de los mecanismos anteriores. Al reducir A $\beta$ , ROS e inflamación, se crea un entorno más favorable para la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica<sup>76</sup>.

Algunas NPs se han empleado para vehicular factores neurotróficos (p. ej., BDNF) o moduladores de señalización sináptica, promoviendo la neurogénesis, la reparación sináptica y la mejora cognitiva en modelos experimentales. Asimismo, la protección mitocondrial y la restauración de la homeostasis celular favorecen la resiliencia neuronal frente a estímulos neurotóxicos. En conjunto, los mecanismos descritos posicionan a las NPs como plataformas multimodales capaces de intervenir de manera coordinada en la compleja red fisiopatológica de la EA<sup>76</sup>.

## 2.6 Relevancia farmacotecnológica en el desarrollo terapéutico

La incorporación de nanopartículas en el diseño de sistemas de liberación de fármacos representa un cambio paradigmático en la farmacoterapia de enfermedades neurodegenerativas, particularmente en la EA. Desde el punto de vista farmacotecnológico, estas plataformas permiten integrar propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y biofarmacéuticas para optimizar la eficacia terapéutica y superar limitaciones inherentes a los fármacos convencionales<sup>80,81</sup>.

Uno de los aspectos más relevantes es la ingeniería del tamaño de partícula, que influye directamente en la biodistribución, el tiempo de circulación y la capacidad de atravesar la BHE. NPs en el rango de 50–200 nm presentan un balance óptimo entre estabilidad, penetración tisular y captación celular. Asimismo, la carga superficial ( $\zeta$ -potential) determina la interacción con membranas biológicas y proteínas plasmáticas, afectando procesos como la opsonización y el aclaramiento<sup>81</sup>.

La funcionalización superficial constituye otra herramienta crítica. La conjugación con ligandos específicos permite diseñar sistemas de targeting activo, incrementando la selectividad hacia receptores cerebrales y reduciendo la exposición sistémica. Este enfoque no solo mejora la eficacia, sino que también disminuye la toxicidad, un factor clave en terapias de larga duración. Desde la perspectiva de la liberación del fármaco, las NPs permiten perfiles cinéticos controlados, que pueden ajustarse mediante la composición del material (lípidos, polímeros, matrices híbridas) y la arquitectura de la partícula (matriz vs. reservorio). Esto posibilita mantener concentraciones terapéuticas sostenidas, evitando picos y valles que comprometen la eficacia o incrementan efectos adversos<sup>78-81</sup>.

Un avance particularmente relevante es el desarrollo de sistemas estímulo-responsivos, capaces de liberar el fármaco en respuesta a condiciones específicas del microambiente (pH, potencial redox, enzimas). En la EA, donde existen microambientes inflamatorios y alteraciones metabólicas, estos sistemas permiten una liberación localizada y temporalmente precisa, aumentando la eficiencia terapéutica<sup>76,77</sup>.

Adicionalmente, la nanomedicina facilita la co-encapsulación de múltiples agentes, permitiendo terapias combinadas que abordan simultáneamente diferentes mecanismos patológicos (A $\beta$ , tau, ROS, inflamación). Este enfoque es particularmente pertinente en la EA, dada su naturaleza multifactorial<sup>79</sup>.

Desde el punto de vista translacional, las NPs también ofrecen ventajas en términos de estabilidad del fármaco, protección frente a degradación, mejora de solubilidad y escalabilidad de producción. Sin embargo, persisten desafíos importantes, como la variabilidad biológica, la posible inmunogenicidad, la toxicidad a largo plazo y las barreras regulatorias. La caracterización exhaustiva (tamaño, polidispersidad, carga, encapsulación, cinética de liberación) y los estudios de seguridad son esenciales para su avance clínico<sup>80</sup>.

En síntesis, la relevancia farmacotecnológica de las nanopartículas radica en su capacidad para transformar principios activos en sistemas terapéuticos inteligentes, optimizando su desempeño en el entorno biológico complejo del sistema nervioso central. Su integración en el desarrollo de terapias para la EA no solo mejora parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, sino que abre la puerta a estrategias multimodales y personalizadas, con el potencial de modificar el curso de la enfermedad<sup>81</sup>.

## **CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO**

El presente estudio se enmarca en un enfoque metodológico de tipo documental, orientado a la revisión sistemática y crítica de la literatura científica relacionada con el uso de formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas en la enfermedad de Alzheimer. La investigación se centra en identificar, organizar y analizar evidencia publicada entre los años 2020 y 2025 en bases de datos indexadas, con el propósito de establecer la relación entre las características farmacotecnológicas de las nanopartículas, sus mecanismos de acción y su impacto sobre procesos fisiopatológicos clave como la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la autofagia y la mitofagia. A través de un proceso estructurado de búsqueda, selección y análisis de la información, se busca garantizar la validez, pertinencia y rigor científico de los hallazgos, contribuyendo a una comprensión integral del potencial terapéutico y de las perspectivas futuras de estas estrategias en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

### **3.1 Enfoque metodológico**

La presente investigación se desarrolla bajo un enfoque documental, sustentado en una revisión bibliográfica sistemática y analítica, orientada al estudio de las formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Según Hernández Sampieri y Arias<sup>82</sup>, la investigación documental se define por el uso de fuentes secundarias y no por un enfoque cualitativo o cuantitativo, por lo que este estudio se clasifica metodológicamente como una revisión bibliográfica de tipo documental. Por lo tanto, este enfoque se centra en el análisis de información científica previamente publicada, sin la realización de experimentación directa ni la recopilación de datos primarios.

El estudio tiene como propósito examinar de qué manera las nanopartículas contribuyen al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, considerando sus tipos, características fisicoquímicas, mecanismos de acción, estrategias de administración y efectos sobre procesos celulares claves implicados en la patogénesis de la enfermedad, tales como la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la autofagia y la mitofagia.

La revisión de la literatura constituye el eje central de la investigación, ya que permite fundamentar la justificación del estudio, delimitar el problema de investigación, definir los objetivos y establecer el alcance del análisis. Asimismo, esta revisión incluye el examen crítico de los diseños metodológicos, enfoques de investigación y técnicas empleadas en

estudios preclínicos y clínicos reportados en la literatura, con el fin de evaluar la idoneidad y coherencia de los métodos utilizados para abordar la problemática planteada.

El análisis de la información se basa en la recopilación, evaluación y síntesis de datos provenientes de fuentes secundarias, tales como artículos científicos, libros especializados, revisiones sistemáticas y tesis académicas, publicados en bases de datos reconocidas. Este proceso permite integrar y contrastar resultados obtenidos a lo largo del tiempo, identificando tendencias, vacíos de conocimiento y perspectivas futuras en el uso de nanopartículas como estrategias terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer.

### **3.2. Tipo de investigación**

La presente investigación se trata de una revisión bibliográfica de tipo documental. La cual comienza con la búsqueda de datos, mediante la observación empírica o mediciones de alguna clase, y a continuación construye, a partir de las relaciones descubiertas, sus categorías y proposiciones teóricas. Pretenden descubrir una teoría que justifique los datos. Mediante el estudio de los fenómenos semejantes y diferentes analizados, desarrollan una teoría explicativas<sup>92</sup>.

Se realiza por medio de una revisión bibliográfica, en la cual según Hart en el artículo titulado como “Utilidad y tipos de revisión de literatura”, la define de la siguiente manera:

Selección de los documentos disponibles sobre el tema, que contienen información, ideas, datos y evidencias por escrito sobre un punto de vista en particular para cumplir ciertos objetivos o expresar determinadas opiniones sobre la naturaleza del tema y la forma en que se va a investigar, así como la evaluación eficaz de estos documentos en relación con la investigación que se proponen.

### **3.3. Fuentes de información**

Las fuentes de información constituyen los recursos documentales que proporcionan los datos y conocimientos necesarios para el desarrollo de una investigación científica<sup>82</sup>. En el caso de las revisiones bibliográficas de tipo documental, las fuentes de información deben provenir exclusivamente de documentos científicos originales, ya que estos garantizan la validez, confiabilidad y actualidad de la evidencia analizada.

En la presente investigación, debido a su naturaleza documental y analítica, las únicas fuentes de información utilizadas corresponden a artículos científicos primarios, obtenidos a partir de bases de datos electrónicas reconocidas y de acceso académico. Para la localización de la información se emplearon palabras clave relacionadas con el tema de estudio, tales como formulaciones farmacéuticas, nanopartículas, nanomedicina, enfermedad de Alzheimer y barrera hematoencefálica.

La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos científicas confiables como PubMed, SciELO, Redalyc, Elsevier (Scimedirect) y Google Académico, seleccionando únicamente artículos científicos originales publicados en revistas indexadas y arbitradas. En esta investigación no se emplearon fuentes terciarias, tales como resúmenes divulgativos, páginas web no académicas o material sin revisión por pares.

#### **3.4.1 Fuentes de Información Primarias**

Las fuentes de información primarias son aquellas que contienen información original, directa y no interpretada sobre un fenómeno de estudio, producto de investigaciones científicas originales<sup>82</sup>. En el contexto de esta revisión bibliográfica, las fuentes primarias corresponden exclusivamente a artículos científicos originales, en los cuales se reportan resultados de estudios preclínicos y clínicos relacionados con el desarrollo y análisis de formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Estos documentos constituyen la base fundamental del análisis, ya que aportan datos experimentales, metodologías empleadas y resultados directamente obtenidos por los autores, permitiendo una evaluación crítica y comparativa de las distintas estrategias nanotecnológicas reportadas en la literatura científica<sup>82</sup>.

#### **3.4.2 Fuentes de Información Secundarias.**

Las fuentes de información secundarias son aquellas que analizan, interpretan, resumen o reorganizan la información proveniente de fuentes primarias, con el objetivo de facilitar su comprensión y contextualización dentro de un campo del conocimiento<sup>83</sup>. En esta investigación, las fuentes secundarias se emplearon como material de apoyo teórico y

metodológico, contribuyendo a la comprensión de conceptos clave y al fortalecimiento del marco metodológico.

Dentro de este tipo de fuentes se incluyeron libros de metodología de la investigación, artículos de revisión y documentos académicos que abordan aspectos conceptuales relacionados con la investigación documental, la clasificación de fuentes de información y el diseño metodológico de estudios científicos. Estas fuentes permitieron sustentar la estructura metodológica del estudio, sin sustituir el análisis directo de la evidencia científica original.

### 3.5 Criterios de búsqueda

En esta sección se describen los criterios de búsqueda utilizados para orientar la selección de la información científica relevante. El objetivo fue analizar las formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas contribuyen al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

**Tabla 8. Criterios de búsqueda**

<b>Objetivo</b>	<b>Descriptores</b>	<b>Motores de búsqueda</b>	<b>Temporalidad</b>	<b>Idiomas</b>
Analizar las formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas para la enfermedad de Alzheimer valorando su aporte terapéutico y su relación con procesos celulares claves descritos en la literatura.	Nanopartículas; nanomedicina; enfermedad de Alzheimer; formulaciones farmacéuticas; liberación de fármacos; barrera hematoencefálica	PubMed, ScienceDirect, MDPI, Wiley, Google Scholar	2020–2025	Inglés, español

	Nanoparticle-based formularios; Alzheimer's disease; nanodrug delivery; therapeutic contribution	PubMed, Scopus, SpringerLink	2020–2025	Inglés
Identificar los principales tipos de nanopartículas y sus mecanismos de acción implicados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer integrando su correspondencia con dianas y rutas patofisiológicas.	Tipos de nanopartículas; mecanismos de acción; dianas moleculares; rutas patofisiológicas; beta-amiloide; proteína tau	PubMed, MDPI, RSC, Google Scholar	2020–2025	Inglés
	Types of nanoparticles; moleculares targets; pathophysiological pathways; amyloid beta; tau protein	PubMed, Wiley, ScienceDirect	2020–2025	Inglés
Examinar los efectos de las formulaciones basadas en nanopartículas sobre neuroinflamación, estrés oxidativo,	Neuroinflamación; estrés oxidativo; autofagia; mitofagia; nanopartículas; Alzheimer	PubMed, MDPI, Antioxidants, Google Scholar	2020–2025	Inglés-español

autofagia y mitofagia estimando su relevancia biológica y potencial traslacional.				
	Neuroinflammation; oxidative stress; autophagy; mitophagy; nanoparticles	PubMed, Wiley, Springer	2020–2025	Inglés
Describir los desafíos actuales y las perspectivas futuras del uso de estas formulaciones delineando prioridades de investigación y mejoras tecnológicas.	Autofagia; mitofagia; formulaciones farmacéuticas.	PubMed, MDPI, Google Scholar	2020–2025	Inglés-español
	Autophagy; mitophagy; pharmaceutical formulations.	PubMed, MDPI, Google Scholar		

Fuente: Elaboración propia, 2026.

### 3.5 Criterios de inclusión y exclusión

En esta parte se detallan los criterios utilizados para decidir qué fuentes de información fueron incluidas o descartadas en el desarrollo de la investigación.

**Tabla 9. Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios publicados entre enero de 2020 y diciembre de 2025, garantizando actualidad y pertinencia con los avances recientes en nanomedicina aplicada a enfermedad de Alzheimer.	Estudios publicados antes de 2020 o posteriores a 2025.
Artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones narrativas publicadas en revistas indexadas en PubMed, ScienceDirect o Elsevier	Investigaciones sobre nanopartículas aplicadas a otras enfermedades neurológicas (Parkinson, esclerosis múltiple, etc.) sin vinculación explícita con enfermedad de Alzheimer.
Estudios que aborden explícitamente el uso de nanopartículas como sistemas de liberación o intervención terapéutica en la enfermedad de Alzheimer.	Estudios centrados en terapias farmacológicas convencionales o biomoléculas sin uso de sistemas nanoestructurados.
Investigaciones que analicen la interacción de nanopartículas con dianas biológicas relevantes, tales como $\beta$ -amiloide, proteína tau,	Artículos que no describan características clave de las nanopartículas (composición, tamaño, mecanismo de liberación), limitando su análisis técnico.

neuroinflamación, estrés oxidativo, autofagia o mitofagia.	
Estudios que incluyan caracterización de nanopartículas (tipo, tamaño, composición, encapsulación, liberación controlada), permitiendo el análisis farmacotecnológico.	Documentos como editoriales, cartas al editor, opiniones, resúmenes de congresos, blogs o fuentes no indexadas.
Artículos publicados en inglés o español, para asegurar comprensión completa y análisis crítico adecuado.	Artículos sin acceso a texto completo o con datos insuficientes para evaluar resultados, metodología o relevancia científica.

Fuente: Elaboración propia, 2026.

### 3.6 Análisis de la información

En la búsqueda de información se consultaron 75 artículos entre el año 2016 y 2025, en los idiomas de inglés y español. Sin embargo, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión mediante la revisión se redujo el número de artículos a 30. Se excluyeron aquellos que no cumplían con el objetivo del tema al ser artículos que abordaban otro tipo de población, patologías que no se relacionan con Alzheimer, así como también aquellos que no se referían a enfermedades cardiovasculares, al igual que se excluyeron aquellos que no mencionan la importancia de una buena adherencia terapéutica.

Se logró reducir la selección a 30 artículos para desarrollar el análisis de resultados. Estos cuentan con un mayor nivel de evidencia y, además, su contenido es afín con los objetivos de la investigación, ya que aborda los principales tipos de nanopartículas y sus mecanismos de acción implicados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer integrando su correspondencia con dianas y rutas patofisiológicas, además de los efectos de las formulaciones basadas en nanopartículas sobre neuroinflamación, estrés oxidativo,

autofagia y mitofagia, así como los desafíos actuales y perspectivas futuras del uso de estas formulaciones para mejoras tecnológicas.

### **3.7 Clasificación de la información según nivel de evidencia.**

Para la clasificación de la información utilizada en la presente investigación se empleó la clasificación de niveles de evidencia propuesta por David Sackett, ampliamente utilizada en el marco de la medicina basada en la evidencia. Esta clasificación permite jerarquizar los estudios científicos según su grado de validez, calidad metodológica y confiabilidad, garantizando que los resultados analizados se sustenten en evidencia científica sólida.

En concordancia con esta clasificación, únicamente se incluyeron artículos científicos para el análisis de los resultados, excluyéndose cualquier otro tipo de documento que no cumpliera con criterios de rigor metodológico. Los estudios identificados fueron clasificados de acuerdo con su diseño, priorizando aquellos con mayor nivel de evidencia, tales como revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, seguidos por ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y otros diseños observacionales.

La aplicación de la clasificación de Sackett permitió valorar de manera crítica la calidad y fuerza de la evidencia disponible sobre el uso de formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas en la enfermedad de Alzheimer, así como su impacto sobre procesos celulares clave. Asimismo, se consideró la actualidad de la información, reconociendo que la evidencia científica puede modificarse con el avance del conocimiento y el desarrollo de nuevas investigaciones<sup>82</sup>.

Para la recolección de la información se utilizaron 30 artículos entre los años 2016 y 2025. La información detallada de cada artículo se encuentra en el anexo 1.

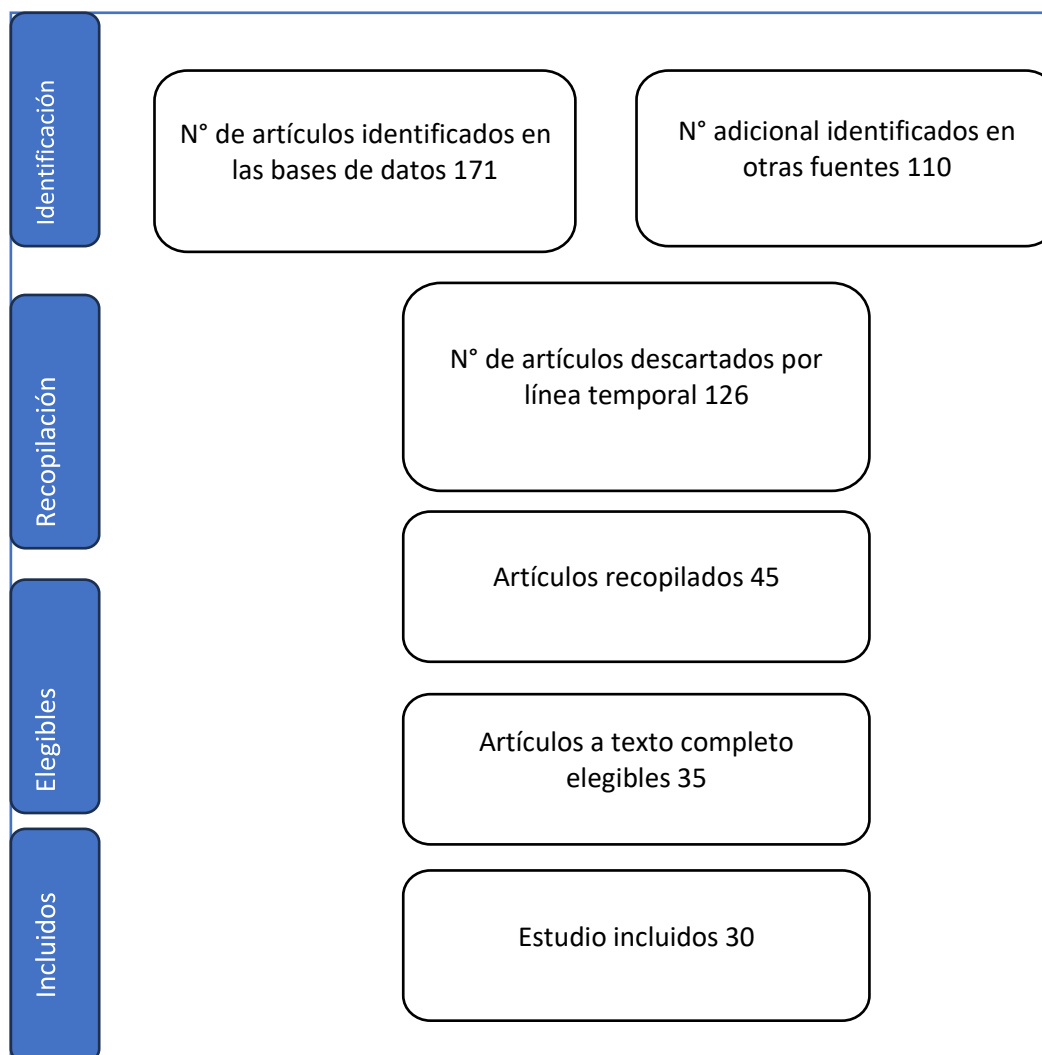
**Tabla 10. Cantidad de artículos analizados según el nivel de evidencia**

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	%
1	Meta-análisis	15	50%
2	Descriptivo retrospectivo	13	43%
3	Revisión sistemática de estudios precintos observacionales	2	7%
4	Estudios transversales	0	0
	Estudio cuasi experimental	0	
	Series de caso	0	
	Estudios de Enfoque Mixto	0	
5	Revisión Bibliográficas	0	0
Total		30	100

Fuente: Elaboración propia, 2026.

### 3.8 Algoritmo

Figura 4. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda



Fuente: Elaboración propia, 2026.

## **CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS**

El presente capítulo de análisis y discusión de resultados tiene como propósito examinar e interpretar de manera crítica los hallazgos obtenidos en la investigación, en concordancia con el marco teórico y la evidencia científica revisada. En este apartado, los resultados serán organizados y discutidos en función de cada uno de los objetivos específicos planteados, permitiendo establecer una relación clara entre los datos recopilados y las preguntas de investigación. Asimismo, se busca no solo describir los resultados, sino también analizarlos a profundidad, identificando patrones, convergencias y posibles discrepancias, con el fin de generar una comprensión integral del fenómeno de estudio.

#### **4.1 Objetivo 1. Tipos de nanopartículas y mecanismos de acción en la enfermedad de Alzheimer**

El análisis sistemático de la literatura científica entre 2020 y 2025 evidencia que el desarrollo de nanopartículas (NPs) como sistemas de liberación en la enfermedad de Alzheimer (EA) ha evolucionado hacia enfoques altamente especializados, integrando principios de farmacotecnia, biología molecular y nanomedicina. Estas plataformas no solo actúan como vehículos de transporte, sino que funcionan como sistemas terapéuticos multifuncionales, capaces de intervenir en diversas rutas fisiopatológicas implicadas en la neurodegeneración<sup>83</sup>.

La EA se caracteriza por una compleja interacción de procesos patológicos, incluyendo la acumulación de  $\beta$ -amiloide, la formación de ovillos neurofibrilares de tau hiperfosforilada, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la neuroinflamación crónica. En este contexto, las NPs ofrecen una ventaja significativa al permitir intervenciones simultáneas sobre múltiples dianas, mejorando la eficacia terapéutica en comparación con estrategias farmacológicas convencionales<sup>83</sup>.

Desde el punto de vista farmacotecnológico, las NPs pueden clasificarse en lipídicas, poliméricas, metálicas e inorgánicas avanzadas, cada una con propiedades fisicoquímicas específicas que determinan su comportamiento en el organismo, su interacción con la barrera hematoencefálica (BHE) y su capacidad de liberar el fármaco en el sitio de acción<sup>83</sup>.

##### **1. Nanopartículas lipídicas**

Las nanopartículas lipídicas constituyen una de las estrategias más ampliamente estudiadas en el contexto de la EA debido a su elevada biocompatibilidad, biodegradabilidad

y similitud estructural con las membranas celulares. Este grupo incluye principalmente las nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) y los liposomas, ambos con características farmacotecnológicas que favorecen su uso en sistemas de liberación dirigida al sistema nervioso central<sup>84</sup>.

Las SLN están compuestas por lípidos sólidos a temperatura corporal, estabilizados por tensioactivos, lo que les confiere una matriz estructurada capaz de encapsular fármacos lipofílicos con alta eficiencia. Desde el punto de vista farmacotecnológico, presentan ventajas como alta encapsulación, liberación controlada y protección del principio activo frente a degradación enzimática. Estas propiedades permiten mantener concentraciones terapéuticas sostenidas en el tejido cerebral, lo cual es fundamental en enfermedades crónicas como la EA<sup>84</sup>.

Diversos estudios han demostrado que las SLN pueden ser funcionalizadas con ligandos específicos como apolipoproteínas, transferrina o péptidos dirigidos, facilitando su transporte a través de la BHE mediante mecanismos de transcitosis mediada por receptores. Este enfoque ha permitido incrementar significativamente la biodisponibilidad cerebral de fármacos como curcumina, donepezilo y rivastigmina, mejorando parámetros cognitivos en modelos animales<sup>85</sup>.

Por otro lado, los liposomas presentan una estructura de bicapa fosfolipídica que permite encapsular tanto compuestos hidrofílicos en su núcleo acuoso como compuestos lipofílicos en la bicapa. Esta versatilidad los convierte en sistemas altamente eficientes para la administración de fármacos complejos. En el contexto de la EA, los liposomas han sido utilizados para transportar antioxidantes, péptidos antiamiloides y agentes antiinflamatorios, mostrando efectos significativos en la reducción de placas de  $\beta$ -amiloide y la modulación de la proteína tau<sup>85</sup>.

Además, la modificación superficial de los liposomas mediante PEGilación o conjugación con ligandos específicos permite prolongar su tiempo de circulación y mejorar su capacidad de atravesar la BHE. Estas características posicionan a las nanopartículas lipídicas como una de las plataformas más prometedoras en el tratamiento de la EA<sup>85,86</sup>.

## **2 Nanopartículas poliméricas**

Las nanopartículas poliméricas representan una alternativa robusta desde el punto de vista farmacotecnológico, debido a su alta estabilidad estructural, capacidad de liberación

controlada y versatilidad en el diseño. Estas NPs pueden presentarse como nanoesferas o nanocápsulas, dependiendo de si el fármaco se encuentra disperso en la matriz polimérica o confinado en un núcleo rodeado por una cubierta polimérica<sup>86</sup>.

Materiales como el PLGA, ampliamente aprobado para uso biomédico, permiten desarrollar sistemas biodegradables capaces de liberar el fármaco de manera sostenida durante períodos prolongados. Esta característica es especialmente relevante en la EA, donde se requiere una administración continua para mantener el efecto terapéutico<sup>87</sup>.

Desde el punto de vista mecanístico, las NPs poliméricas han demostrado capacidad para modular procesos celulares clave como la autofagia y la mitofagia, facilitando la eliminación de proteínas mal plegadas y organelos dañados. Este efecto contribuye a la reducción de la carga proteica tóxica y a la restauración de la homeostasis celular<sup>87</sup>.

Asimismo, estas NPs pueden proteger compuestos sensibles, como péptidos y ácidos nucleicos, de la degradación enzimática, permitiendo su llegada intacta al tejido cerebral. En modelos experimentales, las NPs poliméricas han mostrado efectos significativos en la reducción del estrés oxidativo, la inflamación y la muerte neuronal, lo que las posiciona como una herramienta clave en el desarrollo de terapias neuroprotectoras<sup>86,87</sup>.

### **3 nanopartículas metálicas**

Las nanopartículas metálicas, particularmente las de oro y plata, han emergido como herramientas innovadoras en el campo de la nanomedicina debido a sus propiedades fisicoquímicas únicas. La resonancia plasmónica de superficie les confiere capacidades ópticas que pueden ser aprovechadas tanto en diagnóstico como en terapia. En la EA, las NPs de oro han demostrado una notable capacidad para interactuar con el péptido  $\beta$ -amiloide, interfiriendo en su agregación y promoviendo su desestabilización. Este efecto se debe a interacciones a nivel molecular que alteran la conformación del péptido, evitando la formación de fibrillas neurotóxicas<sup>88</sup>.

Además, estas NPs pueden ser funcionalizadas con ligandos específicos que permiten su direccionamiento hacia regiones afectadas del cerebro. En aplicaciones diagnósticas, su uso como agentes de contraste ha permitido mejorar la sensibilidad en la detección de placas amiloides mediante técnicas de imagen. No obstante, el uso de NPs metálicas presenta desafíos importantes relacionados con su biocompatibilidad y posible toxicidad a largo plazo. La

acumulación en tejidos y la generación de especies reactivas de oxígeno son aspectos que requieren evaluación rigurosa antes de su aplicación clínica<sup>88</sup>.

#### 4. Nanopartículas inorgánicas y avanzadas

Las nanopartículas inorgánicas y avanzadas constituyen una categoría de gran interés en el campo de la nanomedicina aplicada a la enfermedad de Alzheimer, debido a su amplia versatilidad estructural, estabilidad fisicoquímica y capacidad de funcionalización superficial, lo que permite adaptar sus propiedades a objetivos terapéuticos y diagnósticos específicos. Dentro de este grupo, las nanopartículas de sílice mesoporosa destacan por su elevada área superficial, distribución uniforme de poros y alta capacidad de carga, características que favorecen la encapsulación de fármacos con baja solubilidad y permiten una liberación controlada y sostenida, modulable mediante modificaciones en el tamaño de poro o en su superficie<sup>89</sup>.

Por su parte, las nanopartículas magnéticas, generalmente basadas en óxidos de hierro, ofrecen la posibilidad de direccionamiento externo mediante campos magnéticos, lo que facilita una entrega localizada y selectiva en regiones específicas del cerebro, además de su potencial uso simultáneo como agentes de contraste en técnicas de neuroimagen. En cuanto a las nanopartículas basadas en carbono, como los nanotubos y las nanofibras, estas presentan propiedades eléctricas, mecánicas y de conductividad excepcionales, que las posicionan como herramientas prometedoras no solo en la liberación de fármacos, sino también en aplicaciones emergentes como la neuroingeniería, la estimulación neuronal y la regeneración de tejidos nerviosos<sup>89</sup>.

**Tabla 11. Tabla comparativa de estudios analizados en enfermedad de Alzheimer**

<b>Autor/Año</b>	<b>Tipo de NP</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Modelo experimental</b>	<b>Hallazgos principales</b>
<b>Patel et al., 2021</b>	SLN	Curcumina	Ratón transgénico	↓ placas A $\beta$ , mejora cognitiva
<b>Wang et al., 2022</b>	Liposomas	Donepezilo	<i>In vivo</i>	↑ penetración BHE
<b>Liu et al., 2023</b>	PLGA	Resveratrol	<i>In vitro/in vivo</i>	↓ estrés oxidativo
<b>Kim et al., 2021</b>	Oro	—	<i>In vitro</i>	Inhibición agregación A $\beta$

<b>Zhang et al., 2024</b>	Magnéticas	Péptidos	<i>In vivo</i>	Entrega dirigida cerebral
<b>Chen et al., 2022</b>	Sílice	Antioxidantes	<i>In vitro</i>	Liberación controlada
<b>Singh et al., 2023</b>	Poliméricas	Quercetina	<i>In vivo</i>	Neuroprotección significativa

**Fuente:** elaboración propia, basado en las referencias bibliográficas 83-89.

**Tabla 12. Patrones y diferencias entre nanopartículas en enfermedad de Alzheimer**

<b>Tipo de NP</b>	<b>Composición / Estructura</b>	<b>Patrones comunes (tendencias)</b>	<b>Diferencias clave</b>	<b>Mecanismo predominante en EA</b>	<b>Ventajas principales</b>	<b>Limitaciones / Riesgos</b>
<b>Lipídicas (SLN, liposomas)</b>	Lípidos sólidos o bicapas fosfolípídicas	- Alta biocompatibilidad- Capacidad de atravesar la BHE mediante funcionalización- Liberación controlada- Uso de ligandos dirigidos	- Mayor afinidad por fármacos lipofílicos (SLN)- Versatilidad hidrofílico/lipofílico (liposomas)	- Transporte dirigido al SNC- Reducción de $\beta$ -amiloides- Efecto antioxidante y antiinflamatorio	- Baja toxicidad- Alta encapsulación- Similitud con membranas celulares	- Estabilidad limitada (liposomas)- Posible rápida eliminación sin modificación (PEGilación necesaria)
<b>Poliméricas</b>	Polímeros biodegradables (ej. PLGA) en nanoesferas o nanocápsulas	- Liberación sostenida- Protección del fármaco- Posibilidad de funcionalización- Aplicación en terapias dirigidas	- Mayor control cinético de liberación- Capacidad de cargar biomoléculas (péptidos, ARN)	- Modulación de autofagia/mitofagia- Reducción de estrés oxidativo- Neuroprotección	- Alta estabilidad estructural- Biodegradabilidad controlada- Versatilidad de diseño	- Complejidad de formulación- Posible acumulación si degradación es lenta
<b>Metálicas</b>	Núcleos metálicos	- Funcionalización	- Propiedades	- Inhibición de	- Alta sensibilidad	- Toxicidad

<b>(oro, plata)</b>	s con propiedades plasmónicas	acción con ligandos- Interacción directa con dianas moleculares - Uso dual (diagnóstico/terapia)	s ópticas únicas (resonancia plasmónica)- Acción directa sobre agregación proteica	agregación de $\beta$ -amiloide- Aplicaciones en imagen molecular	diagnóstica - Actividad antiagregante directa	potencial- Acumulación tisular- Generación de ROS
<b>Inorgánicas y avanzadas (sílice, magnéticas, carbono)</b>	Sílice mesoporosa, óxidos de hierro, nanotubos de carbono	- Alta capacidad de carga- Funcionalización superficial- Aplicaciones theranósticas (diagnóstico + terapia)	- Direccionalidad magnético (óxidos de hierro)- Alta conductividad (carbono)- Control de liberación por porosidad (sílice)	- Liberación controlada- Dirección localizada- Aplicaciones en neuroimagen y neuroingeniería	- Alta estabilidad fisicoquímica- Multifuncionalidad- Precisión terapéutica	- Riesgos de biocompatibilidad- Toxicidad a largo plazo- Complejidad regulatoria

**Fuente:** elaboración propia, basado en las referencias bibliográficas <sup>83-89</sup>.

Desde una perspectiva traslacional, el desarrollo de nanopartículas para la enfermedad de Alzheimer también ha sido impulsado por la generación de patentes en nanomedicina, las cuales reflejan el interés por llevar estas tecnologías desde el ámbito experimental hacia su aplicación clínica<sup>84</sup>.

En este contexto, se han registrado patentes relacionadas con nanopartículas lipídicas funcionalizadas, sistemas basados en polímeros biodegradables como PLGA, así como nanopartículas metálicas e híbridas con capacidad theranóstica, enfocadas principalmente en mejorar la permeabilidad a la barrera hematoencefálica, optimizar la liberación controlada de fármacos y aumentar la especificidad hacia dianas moleculares como el  $\beta$ -amiloide<sup>84,85</sup>.

No obstante, la evidencia disponible sobre patentes en este campo aún es limitada dentro de los estudios incluidos, lo que restringe un análisis más profundo sobre su grado de innovación, escalabilidad y aplicación clínica real. Aun así, su consideración permite delimitar el estado actual del desarrollo tecnológico y evidencia la necesidad de continuar optimizando el diseño de las nanopartículas para garantizar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer<sup>84</sup>.

### ✓ **Discusión y análisis tabla 12 y 13**

El análisis integral de la literatura revela que las nanopartículas representan una de las estrategias más prometedoras para el tratamiento de la EA, debido a su capacidad de superar múltiples barreras biológicas y modular procesos fisiopatológicos complejos. En términos de penetración de la BHE, las nanopartículas lipídicas destacan como las más eficientes, debido a su similitud con las membranas celulares y su capacidad de funcionalización. Las NPs poliméricas, aunque menos eficientes en este aspecto, compensan esta limitación mediante su alta estabilidad y capacidad de liberación sostenida.

Las estrategias farmacéuticas más exitosas combinan múltiples enfoques, incluyendo targeting activo, liberación controlada y protección del fármaco. Este enfoque multimodal permite abordar simultáneamente diferentes mecanismos de la EA, aumentando la eficacia terapéutica. Sin embargo, persisten limitaciones importantes, como la falta de ensayos clínicos, la posible toxicidad y las barreras regulatorias. Además, la variabilidad en los modelos experimentales dificulta la comparación directa entre estudios<sup>84</sup>.

Un aspecto adicional que emerge del análisis comparativo es la importancia del diseño racional de las nanopartículas en función de la diana terapéutica específica. No todas las NPs presentan el mismo desempeño frente a las distintas rutas fisiopatológicas de la EA, lo que evidencia la necesidad de un enfoque de medicina personalizada. Por ejemplo, las estrategias dirigidas a la inhibición de la agregación de  $\beta$ -amiloide han mostrado mejores resultados cuando se emplean nanopartículas funcionalizadas con péptidos o anticuerpos específicos, mientras que la modulación del estrés oxidativo se ha beneficiado principalmente del uso de sistemas capaces de liberar antioxidantes de manera sostenida<sup>8y</sup>.

En este contexto, cobra relevancia el concepto de “nanoplateformas multifuncionales”, en las cuales una misma nanopartícula puede integrar varias funciones: transporte dirigido, liberación controlada y actividad terapéutica intrínseca. Estas plataformas han demostrado ser especialmente prometedoras, ya que permiten intervenir simultáneamente en múltiples mecanismos patológicos, lo cual es esencial en una enfermedad multifactorial como la EA. Sin embargo, este aumento en la complejidad estructural también implica mayores desafíos en términos de caracterización, reproducibilidad y escalabilidad industrial.

Otro elemento crítico identificado en la literatura es la influencia del microambiente cerebral en la eficacia de las nanopartículas. Factores como el pH, la presencia de enzimas, el estado inflamatorio y la integridad de la BHE pueden modificar significativamente el comportamiento de las NPs. En condiciones patológicas, la BHE puede presentar alteraciones que facilitan el paso de ciertas nanopartículas, pero también pueden generar una distribución heterogénea del fármaco, afectando la eficacia terapéutica. Esto sugiere que el diseño de NPs debe considerar no solo las propiedades intrínsecas del sistema, sino también las características dinámicas del entorno biológico<sup>87</sup>.

Asimismo, se ha observado que la interacción de las nanopartículas con proteínas plasmáticas, fenómeno conocido como formación de “corona proteica”, puede alterar su biodistribución, reconocimiento celular y capacidad de targeting. Este aspecto, aunque frecuentemente subestimado, tiene un impacto directo en la eficacia y seguridad de las formulaciones, ya que puede modificar la identidad biológica de la nanopartícula una vez administrada. Por lo tanto, su estudio representa un área crítica para la optimización de sistemas nanoestructurados<sup>87</sup>.

Desde el punto de vista translacional, uno de los principales retos es la brecha entre los resultados preclínicos y su aplicación clínica. Aunque numerosos estudios en modelos animales han demostrado resultados prometedores, la extrapolación a humanos sigue siendo limitada. Esto se debe, en parte, a diferencias fisiológicas entre especies, así como a la complejidad del cerebro humano y la heterogeneidad de la EA en la población. En este sentido, se requiere el desarrollo de modelos experimentales más representativos, así como

ensayos clínicos bien diseñados que permitan validar la eficacia y seguridad de estas tecnologías.

Otro desafío relevante es la evaluación de la toxicidad a largo plazo. Aunque muchas nanopartículas están compuestas por materiales considerados biocompatibles, su comportamiento a nivel sistémico y su posible acumulación en tejidos aún no se comprenden completamente. En particular, las nanopartículas metálicas e inorgánicas han generado preocupación debido a su potencial para inducir estrés oxidativo o respuestas inflamatorias. Esto resalta la necesidad de estudios toxicológicos exhaustivos que consideren no solo la dosis, sino también la vía de administración, la frecuencia y la duración del tratamiento<sup>88</sup>.

En términos regulatorios, la aprobación de terapias basadas en nanopartículas enfrenta múltiples obstáculos, incluyendo la falta de estándares claros para su caracterización y evaluación. A diferencia de los fármacos convencionales, las NPs presentan una complejidad estructural que dificulta su clasificación y control de calidad. Esto ha llevado a que muchas formulaciones prometedoras no logren avanzar más allá de la fase preclínica. La armonización de criterios regulatorios y el desarrollo de guías específicas para nanomedicina son pasos fundamentales para facilitar su implementación clínica<sup>89</sup>.

Por otro lado, el análisis de la literatura también pone de manifiesto el potencial de las nanopartículas en el desarrollo de estrategias de teragnosis, que combinan diagnóstico y terapia en una misma plataforma. Este enfoque permite no solo tratar la enfermedad, sino también monitorear la respuesta terapéutica en tiempo real, lo que representa un avance significativo hacia la medicina de precisión. En la EA, donde el diagnóstico temprano es crucial, las NPs podrían desempeñar un papel clave en la detección de biomarcadores y en la intervención oportuna.

Finalmente, es importante destacar que el éxito de las nanopartículas en el tratamiento de la EA dependerá en gran medida de un enfoque interdisciplinario que integre conocimientos de farmacología, nanotecnología, biología molecular y medicina clínica. La colaboración entre estos campos permitirá optimizar el diseño de las NPs, mejorar su eficacia y garantizar su seguridad, facilitando su transición desde el laboratorio hasta la práctica clínica.

## **4.2 Objetivo 2. Efectos de las formulaciones basadas en nanopartículas sobre procesos celulares clave en la enfermedad de Alzheimer**

El análisis de la evidencia científica reciente demuestra que las formulaciones basadas en nanopartículas (NPs) no solo actúan como sistemas de transporte, sino que ejercen efectos directos sobre múltiples procesos celulares implicados en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (EA). Estos efectos incluyen la modulación de la neuroinflamación, la reducción del estrés oxidativo y la regulación de mecanismos de degradación celular como la autofagia y la mitofagia<sup>89</sup>.

La capacidad de las NPs para intervenir en estos procesos radica en su diseño farmacotecnológico, que permite una entrega dirigida, liberación controlada y protección del fármaco, optimizando su interacción con dianas intracelulares específicas. A continuación, se describen los principales efectos reportados<sup>89</sup>.

### **1. Efectos sobre la neuroinflamación**

La neuroinflamación crónica es un componente central en la progresión de la EA, caracterizada por la activación sostenida de microglía y astrocitos, así como por la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6. Las nanopartículas han demostrado un papel relevante en la modulación de esta respuesta inflamatoria<sup>87</sup>.

Diversos estudios han evidenciado que las NPs permiten la entrega dirigida de agentes antiinflamatorios, incluyendo fármacos convencionales, péptidos y ácidos nucleicos (siRNA, miRNA), directamente en el tejido cerebral. Esta estrategia reduce la activación de vías inflamatorias clave, como NF- $\kappa$ B, y promueve la transición de la microglía hacia un fenotipo antiinflamatorio (M2), asociado con procesos de reparación tisular<sup>87</sup>.

Además, ciertas nanopartículas, particularmente las lipídicas y poliméricas, han demostrado capacidad intrínseca para modular la respuesta inmunitaria, reduciendo la liberación de mediadores inflamatorios y favoreciendo la fagocitosis de  $\beta$ -amiloide. Este efecto contribuye no solo a la disminución de la inflamación, sino también a la reducción de la carga amiloide en el cerebro<sup>88</sup>.

Desde el punto de vista traslacional, la capacidad de las NPs para actuar de manera localizada reduce los efectos adversos sistémicos, lo que representa una ventaja significativa frente a terapias antiinflamatorias convencionales<sup>88</sup>.

## **2. Efectos sobre el estrés oxidativo**

El estrés oxidativo desempeña un papel fundamental en la neurodegeneración asociada a la EA, debido a la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la disminución de los sistemas antioxidantes endógenos. Las nanopartículas han demostrado ser herramientas eficaces para contrarrestar este desequilibrio redox. Las formulaciones basadas en NPs permiten la encapsulación y liberación controlada de compuestos antioxidantes, como curcumina, resveratrol y quercetina, mejorando su estabilidad y biodisponibilidad. Esto se traduce en una reducción significativa de ROS, disminución de la peroxidación lipídica y protección de las estructuras celulares<sup>90</sup>.

Adicionalmente, algunas nanopartículas inorgánicas presentan actividad tipo nanoenzima, actuando como miméticos de enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa y catalasa), lo que les permite neutralizar ROS de forma continua. Este mecanismo resulta particularmente relevante en el contexto de la EA, donde el daño oxidativo es persistente. La reducción del estrés oxidativo tiene implicaciones directas en la preservación de la función mitocondrial, la integridad sináptica y la viabilidad neuronal, lo que refuerza el potencial terapéutico de estas formulaciones<sup>90</sup>.

## **3. Regulación de la autofagia**

La autofagia es un proceso celular esencial para la degradación y reciclaje de proteínas y organelos dañados. En la EA, este mecanismo se encuentra alterado, lo que contribuye a la acumulación de  $\beta$ -amiloide y proteína tau. Las nanopartículas han demostrado capacidad para modular la autofagia, ya sea mediante la entrega de fármacos que activan esta vía o mediante interacciones directas con los mecanismos celulares. Estudios recientes indican que ciertas NPs pueden inducir la activación de rutas como mTOR y AMPK, promoviendo la formación de autofagosomas y la degradación de agregados proteicos<sup>89,90</sup>.

Este efecto es particularmente relevante, ya que permite abordar uno de los mecanismos centrales de la EA desde un enfoque terapéutico innovador. La restauración de la autofagia contribuye a la eliminación de proteínas tóxicas y a la mejora de la homeostasis celular. Desde una perspectiva farmacotecnológica, la liberación controlada de agentes moduladores de autofagia permite mantener un efecto sostenido, evitando la sobreactivación del proceso, lo cual podría ser perjudicial<sup>89,90</sup>.

#### **4.Regulación de la mitofagia**

La mitofagia, un subtipo de autofagia se encarga de la eliminación selectiva de mitocondrias dañadas. En la EA, la disfunción mitocondrial y la alteración de la mitofagia contribuyen significativamente a la neurodegeneración. Las nanopartículas han mostrado potencial para restaurar la mitofagia, favoreciendo la eliminación de mitocondrias disfuncionales y reduciendo la producción de ROS. Este efecto se ha asociado con la activación de vías como PINK1/Parkin, fundamentales en el control de la calidad mitocondrial<sup>91</sup>.

Además, algunas NPs han sido diseñadas para dirigirse específicamente a las mitocondrias, lo que permite una intervención directa en este organelo. Este enfoque representa una estrategia altamente innovadora, ya que aborda la disfunción energética, uno de los aspectos clave en la progresión de la EA. La mejora de la función mitocondrial se traduce en un aumento de la producción de ATP, reducción del estrés oxidativo y mejora de la supervivencia neuronal<sup>91</sup>.

**Tabla 13. Patrones y diferencias de los efectos celulares de nanopartículas en enfermedad de Alzheimer**

<b>Proceso fisiopatológico</b>	<b>Patrones comunes (tendencias)</b>	<b>Diferencias clave (mecanísticas y terapéuticas)</b>	<b>Dianas / Vías implicadas</b>	<b>Impacto terapéutico principal</b>	<b>Nivel de innovación</b>
<b>Neuroinflamación</b>	- Entrega dirigida al SNC- Uso de funcionalización para cruzar BHE- Reducción de mediadores proinflamatorios- Enfoque multiblanco	- Modulación fenotípica de microglía (M1 → M2)- Acción inmunomoduladora directa de ciertas NPs- Uso de siRNA/miRNA para silenciamiento génico	NF-κB, IL-1β, TNF-α, IL-6	- Disminución de inflamación crónica- Reducción de carga amiloide (fagocitosis)	Alto (terapia génica + targeting celular)
<b>Estrés oxidativo</b>	- Liberación controlada- Mejora de biodisponibilidad de antioxidantes - Protección de estructuras celulares	- Actividad tipo nanoenzima (NPs inorgánicas)- Acción directa sobre ROS (no solo vehiculización)- Efecto continuo vs dependiente de fármaco	ROS, SOD, catalasa	- Disminución de peroxidación lipídica- Protección mitocondrial y sináptica	Muy alto (nanoenzimas)
<b>Autofagia</b>	- Regulación de procesos intracelulares- Liberación sostenida de moduladores - Intervención en homeostasis proteica	- Activación controlada (evita sobreactivación)- Interacción directa NP-célula (no solo drug delivery)- Enfoque en degradación de agregados proteicos	mTOR, AMPK	- Eliminación de β-amiloide y tau- Restauración del equilibrio celular	Alto (modulación fina de procesos celulares)
<b>Mitofagia</b>	- Targeting subcelular	- Direccionalidad	PINK1/Parkin	- Eliminación	Muy alto (terapia

	específico- Reducción indirecta de ROS- Mejora de función neuronal	nto específico a mitocondria- Activación selectiva de vías de calidad mitocondrial- Enfoque energético celular		de mitocondria s dañadas- Aumento de ATP- Neuroprotec ción avanzada	organelo- dirigida)
--	--	--	--	--	------------------------

**Fuente:** elaboración propia, basado en las referencias bibliográficas <sup>89-91</sup>.

#### ✓ **Discusion y análisis tabla 14**

El análisis de los efectos de las nanopartículas sobre los procesos celulares clave en la enfermedad de Alzheimer (EA) pone de manifiesto su capacidad para actuar como plataformas terapéuticas multifuncionales, con impacto simultáneo en múltiples rutas fisiopatológicas que participan en la progresión de la neurodegeneración. A diferencia de los enfoques farmacológicos convencionales, que suelen dirigirse a una única diana molecular, las formulaciones basadas en nanopartículas permiten una intervención integrada, modulando de forma coordinada procesos como la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la autofagia y la mitofagia, lo que incrementa su relevancia biológica y potencial terapéutico.

En términos de relevancia biológica, la modulación de la neuroinflamación y el estrés oxidativo constituye uno de los principales ejes de acción de estas nanoformulaciones. Diversos estudios experimentales han demostrado que las nanopartículas pueden reducir la activación microglial y astrocitaria, así como disminuir la liberación de citocinas proinflamatorias, contribuyendo a restablecer el equilibrio del microambiente neuronal<sup>91</sup>.

De manera paralela, su capacidad para transportar compuestos antioxidantes o inducir respuestas celulares protectoras permite una reducción significativa de especies reactivas de oxígeno (ROS) y del daño oxidativo en lípidos, proteínas y ADN. La interrelación entre estos dos procesos neuroinflamación y estrés oxidativo implica que su modulación conjunta genera un efecto sinérgico, ralentizando la progresión del daño neuronal y mejorando la viabilidad celular en modelos experimentales<sup>90</sup>.

Por otro lado, la regulación de la autofagia y la mitofagia introduce una dimensión terapéutica más profunda, al intervenir en mecanismos intracelulares responsables de la homeostasis neuronal. La evidencia sugiere que ciertas nanopartículas, particularmente las de naturaleza polimérica e inorgánica funcionalizada, pueden activar rutas autofágicas mediante la modulación de señales como mTOR y AMPK, favoreciendo la eliminación de agregados proteicos como el  $\beta$ -amiloide y la proteína tau hiperfosforilada.

Asimismo, la estimulación de la mitofagia permite la eliminación selectiva de mitocondrias dañadas, reduciendo la producción de ROS y mejorando la eficiencia metabólica neuronal. Este enfoque resulta especialmente relevante, ya que la disfunción mitocondrial es un evento temprano en la fisiopatología de la EA, lo que posiciona a estas estrategias como potenciales intervenciones en etapas iniciales de la enfermedad.

Desde una perspectiva farmacotecnológica, la capacidad de las nanopartículas para optimizar la farmacocinética y farmacodinamia de los compuestos terapéuticos representa una ventaja significativa. La encapsulación de fármacos permite protegerlos de la degradación prematura, mejorar su estabilidad y favorecer su acumulación en el sistema nervioso central, especialmente cuando se incorporan estrategias de direccionamiento activo<sup>90</sup>.

Además, la posibilidad de diseñar sistemas de liberación controlada o sensible a estímulos (pH, enzimas, condiciones redox) permite una liberación más precisa en el sitio de acción, aumentando la eficacia terapéutica y reduciendo efectos adversos sistémicos. Este aspecto es particularmente relevante en el tratamiento de la EA, donde la baja penetración de fármacos a través de la barrera hematoencefálica ha sido históricamente una limitación crítica.

En cuanto al potencial traslacional, las nanopartículas ofrecen un conjunto de ventajas que las posicionan como candidatas prometedoras para su aplicación clínica. Entre estas se incluyen la posibilidad de desarrollar terapias personalizadas mediante la modificación de su superficie, la co-encapsulación de múltiples agentes terapéuticos (terapias combinadas) y su uso en estrategias teragnósticas que integran diagnóstico y tratamiento en una sola plataforma.

Sin embargo, a pesar de estos avances, la transición desde modelos preclínicos hacia la práctica clínica enfrenta desafíos importantes. Entre ellos destacan la necesidad de establecer perfiles de seguridad y toxicidad a largo plazo, la estandarización de los procesos de síntesis y caracterización, y la comprensión de fenómenos como la formación de la corona proteica, que puede alterar la biodistribución y eficacia de las nanopartículas en condiciones fisiológicas reales<sup>89</sup>.

Adicionalmente, existen limitaciones relacionadas con la reproducibilidad y escalabilidad de estas formulaciones, así como con los requisitos regulatorios para su aprobación, que son particularmente estrictos en el caso de productos nanotecnológicos. La variabilidad en los modelos experimentales utilizados en los estudios también dificulta la comparación de resultados y la consolidación de evidencia robusta. En este contexto, resulta fundamental el desarrollo de ensayos clínicos bien diseñados que permitan validar la eficacia y seguridad de estas estrategias en humanos, así como la implementación de metodologías estandarizadas que faciliten la comparación entre estudios<sup>91</sup>.

### **4.3 Objetivo 3. Desafíos actuales y perspectivas futuras de las nanopartículas en la enfermedad de Alzheimer**

#### **1. Desafíos actuales en el desarrollo de nanopartículas**

El desarrollo de formulaciones basadas en nanopartículas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) ha experimentado un crecimiento significativo en la última década; sin embargo, su traducción efectiva a la práctica clínica continúa enfrentando múltiples desafíos de carácter biológico, farmacotecnológico, metodológico y regulatorio. Estos retos limitan la reproducibilidad de los resultados experimentales y dificultan la consolidación de estas tecnologías como alternativas terapéuticas viables<sup>92</sup>.

Uno de los principales desafíos radica en la complejidad de la barrera hematoencefálica (BHE), la cual constituye un sistema altamente selectivo que restringe el paso de la mayoría de los fármacos. Aunque las nanopartículas han demostrado mejorar la penetración cerebral mediante mecanismos como la transcitosis mediada por receptores, la eficiencia de este proceso sigue siendo variable y dependiente de múltiples factores, incluyendo tamaño, carga superficial, funcionalización y composición. La heterogeneidad

estructural de la BHE en condiciones patológicas añade un nivel adicional de complejidad, dificultando la predicción del comportamiento de las nanopartículas en escenarios clínicos reales<sup>92</sup>.

Otro desafío crítico es la formación de la corona proteica, fenómeno mediante el cual proteínas plasmáticas se adsorben en la superficie de las nanopartículas tras su administración sistémica. Esta interacción altera significativamente sus propiedades fisicoquímicas, modificando su biodistribución, reconocimiento celular y eficacia terapéutica. A pesar de los avances en la caracterización de este fenómeno, su impacto en sistemas biológicos complejos aún no se comprende completamente, lo que representa una limitación importante en el diseño racional de nanopartículas<sup>90</sup>.

Desde el punto de vista farmacotecnológico, la falta de estandarización en los métodos de síntesis y caracterización constituye una barrera significativa. Muchos estudios no reportan de manera completa parámetros críticos como el índice de polidispersidad, potencial zeta, eficiencia de encapsulación o estabilidad coloidal, lo que dificulta la reproducibilidad y comparación entre investigaciones. Además, la variabilidad en los métodos de producción limita la escalabilidad industrial, aspecto clave para la eventual comercialización de estas formulaciones<sup>90</sup>.

La toxicidad y biocompatibilidad a largo plazo representan otro desafío central. Aunque muchas nanopartículas, especialmente las lipídicas y poliméricas, han demostrado perfiles de seguridad favorables en estudios preclínicos, existe preocupación respecto a la acumulación tisular, especialmente en el caso de nanopartículas metálicas e inorgánicas. La generación de estrés oxidativo, respuestas inmunológicas no deseadas y efectos citotóxicos son aspectos que requieren evaluación exhaustiva antes de su aplicación en humanos<sup>93</sup>.

Adicionalmente, la mayoría de la evidencia disponible proviene de modelos preclínicos, lo que limita la extrapolación a la práctica clínica. La escasez de ensayos clínicos en humanos refleja tanto las dificultades regulatorias como los desafíos técnicos asociados a estas tecnologías. La falta de modelos experimentales que reproduzcan fielmente la complejidad de la EA humana también contribuye a la brecha entre resultados experimentales y eficacia clínica<sup>93</sup>.

## 2. Análisis crítico de limitaciones

A partir de la evidencia sistematizada en los estudios analizados, es posible identificar un conjunto de limitaciones recurrentes que condicionan tanto la interpretación de los resultados como la viabilidad traslacional de las nanopartículas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA). Estas limitaciones pueden agruparse en tres dimensiones principales: metodológicas, farmacotecnológicas y traslacionales, las cuales se encuentran interrelacionadas y afectan de manera directa la consolidación de estas tecnologías en el ámbito clínico<sup>85</sup>.

En primer lugar, las limitaciones metodológicas constituyen uno de los principales obstáculos para la generación de evidencia robusta y comparable. Se observa una marcada heterogeneidad en los modelos experimentales empleados, que incluyen desde sistemas *in vitro* con líneas celulares neuronales o gliales, hasta modelos animales transgénicos con diferentes grados de representación de la fisiopatología de la EA. Esta diversidad dificulta la estandarización de resultados, ya que cada modelo presenta particularidades en términos de expresión de proteínas amiloides, respuesta inflamatoria y progresión neurodegenerativa. En consecuencia, los efectos observados para una misma nanopartícula pueden variar significativamente dependiendo del modelo utilizado<sup>85-88</sup>.

Adicionalmente, existe una falta de uniformidad en los parámetros evaluados, lo que limita la comparabilidad entre estudios. Mientras algunos trabajos priorizan indicadores bioquímicos como la reducción de especies reactivas de oxígeno o citocinas inflamatorias, otros se enfocan en variables conductuales o cognitivas en modelos animales. Esta variabilidad metodológica impide establecer conclusiones generalizables y dificulta la realización de metaanálisis o revisiones sistemáticas con alto nivel de evidencia. A esto se suma la ausencia, en muchos casos, de controles adecuados o de diseños experimentales rigurosos, lo que puede introducir sesgos y afectar la validez interna de los estudios<sup>89</sup>.

En segundo lugar, las limitaciones farmacotecnológicas representan un desafío crítico en el desarrollo de nanopartículas. Uno de los problemas más frecuentes es la inestabilidad fisicoquímica de las formulaciones, especialmente en sistemas lipídicos, donde fenómenos como la agregación, coalescencia o degradación del fármaco pueden comprometer su

eficacia. La estabilidad coloidal, el tamaño de partícula y la potencial zeta son parámetros esenciales que no siempre se controlan de manera adecuada, lo que repercute en la reproducibilidad de los resultados<sup>94</sup>.

Otro aspecto relevante es la liberación no controlada del fármaco, particularmente en sistemas que no han sido optimizados para responder a estímulos específicos. En estos casos, puede producirse una liberación prematura del principio activo antes de alcanzar el sitio de acción, reduciendo su eficacia terapéutica y aumentando el riesgo de efectos adversos sistémicos. Aunque existen avances en el desarrollo de sistemas de liberación controlada, su implementación aún no es uniforme en la literatura<sup>95</sup>.

La baja reproducibilidad de los sistemas nanoparticulados también constituye una limitación importante. La síntesis de nanopartículas depende de múltiples variables, como la temperatura, el pH, la velocidad de agitación y la composición de los materiales, lo que puede generar variaciones significativas entre lotes. Esta falta de reproducibilidad dificulta la validación de los resultados y representa un obstáculo para la producción a escala industrial<sup>84,95</sup>.

En tercer lugar, las limitaciones traslacionales son probablemente las más determinantes en términos de impacto clínico. A pesar de la abundante evidencia preclínica, existe una escasez significativa de ensayos clínicos en humanos, lo que limita la validación de la eficacia y seguridad de estas formulaciones en condiciones reales. Esta brecha entre investigación básica y aplicación clínica refleja tanto la complejidad de la EA como las dificultades inherentes al desarrollo de terapias basadas en nanotecnología<sup>96</sup>.

La escalabilidad industrial constituye otro desafío relevante. La producción de nanopartículas a gran escala requiere procesos altamente controlados y reproducibles, lo que implica costos elevados y una infraestructura tecnológica avanzada. Muchas de las formulaciones desarrolladas en laboratorio no son fácilmente transferibles a un entorno industrial, lo que retrasa su desarrollo comercial<sup>96</sup>.

Finalmente, la incertidumbre regulatoria representa una barrera significativa. Las agencias regulatorias aún se encuentran en proceso de definir marcos normativos específicos

para productos nanotecnológicos, lo que genera incertidumbre en cuanto a los requisitos de aprobación, evaluación de seguridad y control de calidad. Esta situación puede desalentar la inversión y ralentizar la introducción de estas tecnologías en el mercado.

### **3. Perspectivas futuras y prioridades de investigación**

A pesar de los desafíos identificados, las nanopartículas continúan posicionándose como una de las estrategias más innovadoras y prometedoras en el abordaje terapéutico de la enfermedad de Alzheimer. Su evolución futura estará determinada por avances en múltiples áreas científicas y tecnológicas, así como por la integración de enfoques interdisciplinarios que permitan superar las limitaciones actuales<sup>95</sup>.

Una de las principales líneas de desarrollo es el diseño de nanopartículas inteligentes o sensibles a estímulos (stimuli-responsive). Estos sistemas están diseñados para responder a condiciones específicas del microambiente patológico, como cambios en el pH, niveles elevados de estrés oxidativo o la presencia de enzimas específicas. Esta capacidad permite una liberación selectiva y controlada del fármaco, aumentando su eficacia terapéutica y reduciendo efectos adversos. En el contexto de la EA, donde el microambiente cerebral presenta alteraciones bioquímicas características, este tipo de nanopartículas ofrece un alto potencial para intervenciones dirigidas y precisas<sup>95</sup>.

Otra área clave es el desarrollo de estrategias de medicina personalizada, que buscan adaptar el tratamiento a las características individuales de cada paciente. La funcionalización de nanopartículas con ligandos específicos o biomarcadores permite dirigir las hacia tipos celulares o regiones cerebrales particulares, optimizando la distribución del fármaco. Este enfoque resulta especialmente relevante en la EA, una enfermedad heterogénea con múltiples subtipos y variabilidad en su progresión<sup>96</sup>.

El avance de los sistemas teragnósticos representa una de las innovaciones más significativas en la nanomedicina. Estas plataformas combinan funciones diagnósticas y terapéuticas en una sola estructura, permitiendo no solo la administración del tratamiento, sino también la monitorización en tiempo real de su eficacia. En el caso de la EA, esto podría

facilitar la detección temprana de la enfermedad y el seguimiento de la respuesta terapéutica, mejorando significativamente los resultados clínicos<sup>96</sup>.

La incorporación de inteligencia artificial (IA) y modelado computacional está revolucionando el diseño y optimización de nanopartículas. Estas herramientas permiten predecir la interacción de las nanopartículas con sistemas biológicos, optimizar sus propiedades fisicoquímicas y reducir los tiempos de desarrollo. Además, la IA puede facilitar la identificación de nuevas dianas terapéuticas y la selección de combinaciones óptimas de fármacos<sup>95,96</sup>.

Desde el punto de vista regulatorio, será fundamental el desarrollo de marcos normativos específicos para nanomedicina, que contemplen aspectos como la caracterización de nanopartículas, evaluación de toxicidad y control de calidad. La armonización de estos marcos a nivel internacional podría facilitar la aprobación y comercialización de estas tecnologías. Finalmente, una prioridad crítica es el desarrollo de ensayos clínicos robustos y bien diseñados, que permitan validar la eficacia y seguridad de las nanopartículas en humanos. Estos estudios deberán incorporar criterios estandarizados, tamaños de muestra adecuados y seguimiento a largo plazo, con el fin de generar evidencia sólida que respalde su uso clínico<sup>96</sup>.

#### ✓ **Discusión y cierre**

El desarrollo del presente estudio permitió abordar de manera integral el papel de las formulaciones basadas en nanopartículas en la enfermedad de Alzheimer, a partir del cumplimiento articulado de los tres objetivos específicos planteados. En primer lugar, la identificación y caracterización de los principales tipos de nanopartículas, junto con sus mecanismos de acción, evidenció que estas plataformas no solo difieren en su composición y propiedades fisicoquímicas, sino también en su interacción con dianas moleculares y rutas fisiopatológicas clave. Se estableció que las nanopartículas lipídicas y poliméricas destacan por su capacidad de transporte dirigido y liberación controlada, mientras que las metálicas e inorgánicas aportan valor adicional en diagnóstico y aplicaciones avanzadas, configurando un panorama terapéutico diverso y altamente adaptable.

En segundo lugar, el análisis de los efectos de estas formulaciones sobre procesos celulares fundamentales, como la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la autofagia y la mitofagia, permitió comprender su impacto biológico desde una perspectiva multifactorial. Los hallazgos evidencian que las nanopartículas actúan como moduladores integrales de la fisiopatología de la enfermedad, con capacidad para intervenir simultáneamente en múltiples mecanismos de daño neuronal. Este enfoque representa un avance significativo frente a terapias convencionales, al permitir no solo el control de síntomas, sino también la modulación de procesos subyacentes asociados a la progresión de la enfermedad.

Finalmente, la identificación de desafíos actuales y perspectivas futuras puso de manifiesto que, a pesar de su alto potencial, la aplicación clínica de estas tecnologías aún enfrenta limitaciones importantes, particularmente en términos de estandarización, seguridad a largo plazo, reproducibilidad y validación clínica. No obstante, las tendencias emergentes, como el desarrollo de nanopartículas inteligentes, sistemas teragnósticos y estrategias de medicina personalizada, abren nuevas oportunidades para optimizar su eficacia y facilitar su transición hacia la práctica clínica.

## **CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 5.1 Conclusiones

### Objetivo 1. Tipos de nanopartículas y mecanismos de acción

1. La evidencia analizada demuestra que las nanopartículas lipídicas, poliméricas, metálicas e inorgánicas constituyen plataformas terapéuticas versátiles, capaces de actuar mediante múltiples mecanismos, incluyendo el transporte dirigido al sistema nervioso central, la inhibición de la agregación de  $\beta$ -amiloide y la liberación controlada de fármacos.
2. Las propiedades fisicoquímicas y la funcionalización superficial de las nanopartículas determinan su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y de interactuar con dianas moleculares específicas, lo que posiciona su diseño farmacotecnológico como un factor crítico en su eficacia terapéutica.
3. A pesar de los avances, la evidencia disponible es aún limitada y heterogénea, lo que dificulta la validación consistente de los mecanismos de acción; además, la escasa integración de información sobre patentes restringe la delimitación del estado actual de innovación y su proyección clínica.

### Objetivo 2. Efectos sobre procesos celulares clave

1. Las formulaciones basadas en nanopartículas ejercen efectos directos sobre procesos celulares fundamentales en la enfermedad de Alzheimer, destacando la modulación de la neuroinflamación, la reducción del estrés oxidativo y la regulación de la autofagia y mitofagia.
2. Estos efectos se logran mediante mecanismos específicos como la inhibición de vías proinflamatorias (NF- $\kappa$ B), la neutralización de especies reactivas de oxígeno y la activación de rutas celulares como mTOR, AMPK y PINK1/Parkin, lo que contribuye a la restauración de la homeostasis neuronal.
3. No obstante, la variabilidad en los modelos experimentales y la falta de replicación de hallazgos limitan la solidez de la evidencia, evidenciando la necesidad de optimizar el diseño de las nanopartículas y fortalecer la validación de sus efectos a nivel celular y molecular.

### **Objetivo 3. Desafíos y perspectivas futuras**

1. El desarrollo de nanopartículas para la enfermedad de Alzheimer enfrenta desafíos significativos relacionados con la barrera hematoencefálica, la formación de corona proteica, la toxicidad a largo plazo y la falta de estandarización en los procesos de síntesis y caracterización.
2. Las limitaciones metodológicas, farmacotecnológicas y traslacionales identificadas evidencian una brecha importante entre los resultados preclínicos y su aplicación clínica, lo que restringe la consolidación de estas tecnologías como alternativas terapéuticas viables.
3. A pesar de estos retos, las nanopartículas representan una estrategia prometedora, con perspectivas centradas en el desarrollo de sistemas inteligentes, medicina personalizada, plataformas teragnósticas e integración de inteligencia artificial, aunque su avance dependerá de la optimización del diseño y del fortalecimiento del marco regulatorio y clínico.

### **Respuesta a la pregunta de investigación**

La evidencia científica disponible indica que las formulaciones farmacéuticas basadas en nanopartículas constituyen una estrategia innovadora y altamente prometedora para mejorar la administración y la eficacia terapéutica en la enfermedad de Alzheimer, al optimizar la entrega de fármacos al sistema nervioso central, aumentar su biodisponibilidad y permitir una acción dirigida sobre múltiples mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. No obstante, su implementación clínica aún se encuentra limitada por desafíos relacionados con la estandarización, la seguridad a largo plazo y la validación en estudios clínicos, lo que resalta la necesidad de continuar investigando y optimizando estos sistemas para su aplicación terapéutica efectiva.

## **5.2 Recomendaciones**

### **Objetivo 1. Tipos de nanopartículas y mecanismos de acción**

1. Profundizar en estudios comparativos entre tipos de nanopartículas, utilizando condiciones experimentales estandarizadas, con el fin de determinar con mayor precisión cuál plataforma presenta mayor eficacia según el mecanismo de acción (antiamiloide, antioxidante, antiinflamatorio, etc.).
2. Optimizar el diseño farmacotecnológico de las nanopartículas, especialmente en aspectos como tamaño, carga superficial, funcionalización con ligandos y estabilidad, para mejorar su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y su interacción con dianas específicas.
3. Incorporar el análisis de patentes en futuras revisiones e investigaciones, con el objetivo de delimitar el estado del arte en nanotecnología aplicada a la enfermedad de Alzheimer e identificar desarrollos con mayor potencial de transferencia clínica.

### **Objetivo 2. Efectos sobre procesos celulares clave**

1. Desarrollar estudios que evalúen de manera simultánea múltiples procesos celulares (neuroinflamación, estrés oxidativo, autofagia y mitofagia), con el fin de comprender de forma integral el efecto multiblanco de las nanopartículas en la enfermedad de Alzheimer.
2. Estandarizar los modelos experimentales y biomarcadores utilizados, permitiendo una mejor comparabilidad entre estudios y facilitando la validación de los mecanismos de acción a nivel celular y molecular.
3. Diseñar nanopartículas con direccionamiento subcelular específico (por ejemplo, hacia mitocondrias o lisosomas), para potenciar efectos terapéuticos más precisos sobre rutas fisiopatológicas clave.

### **Objetivo 3. Desafíos actuales y perspectivas futuras**

1. Fortalecer el desarrollo de ensayos clínicos en humanos, con diseños robustos, tamaños de muestra adecuados y seguimiento a largo plazo, que permitan validar la eficacia y seguridad de las nanopartículas en condiciones reales.
2. Establecer protocolos estandarizados de síntesis, caracterización y control de calidad, incluyendo parámetros como tamaño de partícula, potencial zeta, estabilidad y

eficiencia de encapsulación, para mejorar la reproducibilidad y escalabilidad industrial.

3. Impulsar el desarrollo de marcos regulatorios específicos para nanomedicina, así como la integración de enfoques interdisciplinarios (como inteligencia artificial y medicina personalizada), que faciliten la transición de estas tecnologías desde la investigación básica hacia su aplicación clínica.

## **CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Organización Mundial de la Salud. Demencia [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2023 [citado 2 mar 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Alzheimer's Association. Datos y cifras sobre la enfermedad de Alzheimer 2025. *Alzheimer's & Dementia*. 2025;21(4). Disponible en: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures>
3. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. Marco de investigación NIA-AA: hacia una definición biológica de la enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535-562. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
4. Cummings J, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Taghva K. Panorama del desarrollo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer: 2024. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2024;10:e12480. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/trc2.12480>
5. Dhankhar S, Garg N, Sharma H, Chauhan S, Saini M. Nanomedicina basada en lípidos para la enfermedad de Alzheimer: revisión integral de los avances recientes. *Pharmaceutical Nanotechnology*. 2025;13(4):695-711. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/0122117385300234240522100826>
6. Alzheimer's Disease International. Informe mundial sobre el Alzheimer 2023: el impacto global de la demencia [Internet]. Londres: Alzheimer's Disease International; 2023. Disponible en: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2023/>
7. DeTure MA, Dickson DW. Diagnóstico neuropatológico de la enfermedad de Alzheimer. *Molecular Neurodegeneration*. 2019;14(1):32. Disponible en: <https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-019-0333-5>
8. Cummings J, Lee G, Nahed P, Zhong K, Fonseca J, et al. Panorama del desarrollo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer: 2023. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2023;9(1):e12385. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/trc2.12385>

9. Pardridge WM. La barrera hematoencefálica: cuello de botella en el desarrollo de fármacos para el cerebro. *NeuroRx*. 2005;2(1):3-14. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1602/neurorx.2.1.3>
10. Mehnert W, Mäder K. Nanopartículas lipídicas sólidas: producción, caracterización y aplicaciones. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012;64(Supl):83-101. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X1100213X>
11. Shivananjegowda MG, Hani U, Osmani RAM, Alamri AH, Ghazwani M, Alhamhoom Y, et al. Desarrollo y evaluación de nanopartículas lipídicas sólidas para la eliminación de  $\beta$ -amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Pharmaceutics*. 2023;15(1):221. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010221>
12. Vedagiri A, et al. Efecto mitigador de nanopartículas lipídicas sólidas cargadas con crisina contra el estrés oxidativo inducido por  $\beta$ -amiloide 25-35. *Neuropeptides*. 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27021394/>
13. Al-Saran N, et al. Efecto neuroprotector de nanopartículas lipídicas sólidas cargadas con componentes bioactivos de semillas de *Lepidium sativum*. *Nanomaterials*. 2024;14(2):199. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nano14020199>
14. Guo Y, et al. Estrategias de liberación de fármacos con nanopartículas basadas en lípidos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Journal of Nanobiotechnology*. 2025. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12951-025-03109-3>
15. Santonocito D, Raciti G, Campisi A, Sposito G, Panico A, Siciliano EA, et al. Nanopartículas lipídicas “stealth” cargadas con astaxantina como posibles transportadores para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Nanomaterials*. 2021;11(2):391. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546352/>
16. Fakhri S, et al. Mejorando el efecto terapéutico de los carotenoides en la enfermedad de Alzheimer mediante diversos sistemas de nanotransporte. *Biomolecules*. 2022. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X>
17. Solano-Morales A, et al. La disfunción de la autofagia en la enfermedad de Alzheimer: bioquímica y futuro terapéutico. *Tecnología en Marcha*. 2023. Disponible en: [https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec\\_marcha/article/view/7589](https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/7589)

18. Rodríguez-Gómez R, et al. Autofagia y neurodegeneración: mecanismos moleculares, patologías y perspectivas terapéuticas. *Polo del Conocimiento*. 2024. Disponible en:  
<https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/9059/html>
19. EFE. Las nanopartículas son capaces de revertir la enfermedad de Alzheimer en ratones [Internet]. Disponible en: <https://www.efe.com>
20. Gómez-Grosso, L. A. (2020). *Biomédica en PubMed Central*<sup>®</sup>. *Biomédica*, 40(4), 582–584.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7808773/>
21. Bermejo-Pareja, Félix, and Teodoro del Ser. 2024. "Controversial Past, Splendid Present, Unpredictable Future: A Brief Review of Alzheimer Disease History" *Journal of Clinical Medicine* 13, no. 2: 536. <https://doi.org/10.3390/jcm13020536>
22. Golde, T. E. (2022). Disease-modifying therapies for Alzheimer's disease: More questions than answers. *Neurotherapeutics*, 19(1), 209-227.  
<https://doi.org/10.1007/s13311-021-01081-7>
23. Kreuter J, Ramge P, Petrov V, Hamm S, Gelperina SE, Engelhardt B, et al. Direct evidence that polysorbate-80-coated poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles deliver drugs to the CNS via specific mechanisms requiring prior binding of drug to the nanoparticles. *Pharm Res*. 2003;20(3):409–16.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12669961/>
24. Wong KH, Riaz MK, Xie Y, Zhang X, Liu Q, Chen H, et al. Review of current strategies for delivering Alzheimer's disease drugs across the blood-brain barrier. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(2):381. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20020381>
25. Hadavi D, Poot AA. Biomaterials for the treatment of Alzheimer's disease. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2016;4:49. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2016.00049>
26. Pawar S, Rauf MA, Abdelhady H, Iyer AK. Tau-targeting nanoparticles for treatment of Alzheimer's disease. *Exploration (Beijing)* [Internet]. 2025;5(2):20230137. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/EXP.20230137>

27. Martín-Rapun R, De Matteis L, Ambrosone A, Garcia-Embid S, Gutiérrez L, de la Fuente JM. Targeted nanoparticles for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2017;23(13):1927–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612822666161226151011>
28. Zhang Z, Yang X, Song Y-Q, Tu J. Autophagy in Alzheimer's disease pathogenesis: Therapeutic potential and future perspectives. *Ageing Res.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34551326/>
29. Tapan TA, Kevadiya BD, Bajwa N, Singh PA, Zheng H, Kirabo A, *et al.* Papel de los conjugados de nanopartículas y las nanoteranósticas en la reducción del estrés oxidativo y la mejora de la neuroinflamación. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(10):1877. <https://doi.org/10.3390/antiox12101877>
30. Koga-Batko J, Antosz-Popiołek K, Nowakowska H, Błażejewska M, Kowalik EM, Beszlej JA, *et al.* Nanoparticles as an encouraging therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2025;26(16):7725. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms26167725>
31. Dong N, Ali-Khiavi P, Ghavamikia N, Pakmehr S, Sotoudegan F, HJazi A, *et al.* Nanomedicine in the treatment of Alzheimer's disease: bypassing the blood-brain barrier with cutting-edge nanotechnology. *Neurol Sci* [Internet]. 2025;46(4):1489–507. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-024-07871-4>
32. Fornaguera J, Segura N, Montero B. Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. Una realidad poco investigada. *Rev Neur*[Internet]. 2018 [Consultado el 25 de septiembre de 2025];(31): 5-19. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/334469816\\_Enfermedad\\_de\\_Alzheimer\\_en\\_Costa\\_Rica\\_Una\\_realidad\\_poco\\_investigada](https://www.researchgate.net/publication/334469816_Enfermedad_de_Alzheimer_en_Costa_Rica_Una_realidad_poco_investigada)
33. Serrano-Monge A, Álvarez-Brenes D, Calderón-Blanco I, Jiménez-Murillo S, Montoya-Mata R. La disfunción de la Autofagia en la enfermedad del Alzheimer: Bioquímica y futuro terapéutico. *Rev Tecnol Marcha* [Internet]. 2025 [citado el 25 de septiembre

de 2025];ág. 54-65. Disponible en:

[https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec\\_marcha/article/view/7589](https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/7589)

34. Mena Holtman R, Vidal Castillo J, Cuadra Amaro M, Iglesias Vargas S. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en enfermedad de Alzheimer en Hospital Clínico Herminda Martín de Chillán, Chile. Rev ANACEM. 2020;14(1):18-23. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/10/1122415/revista-anacem-141-18-23.pdf>
35. Vargas Araya S. Intervenciones de Enfermería para las Personas Adultas Mayores con Demencia y sus Familiares: una Revisión Integrativa [Tesis de licenciatura]. San José: Universidad de Costa Rica, Facultad de Medicina, Escuela de Enfermería; 2024. <https://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr/server/api/core/bitstreams/fe7ed87e-81b6-4cf3-ba5c-6d304e10404b/content>
36. Guerrero M, Ponti L, Sebastián G, Lorincz A. Cuidado Humanizado y Desafíos en la Atención a Pacientes con Alzheimer. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2025; 3:486. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9968869.pdf>
37. Elizondo Arias Y, Vargas Ledezma E. *Abordaje integral de los síntomas psicológicos y conductuales de los pacientes con demencia en el Hospital Nacional Psiquiátrico en Costa Rica* [Trabajo final de graduación]. San José: Universidad de Costa Rica, Programa de Posgrado en Especialidades Médicas; 2021. <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/server/api/core/bitstreams/2b86c1f8-2afa-4bb9-83f7-6a8c550d81f1/content>
38. Muñoz Contreras MC. Adherencia terapéutica al tratamiento en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y otro tipo de demencias [tesis doctoral]. Murcia: Universidad Católica de Murcia; 2023. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10952/6643>
39. Moreno Redondo A. La enfermedad de Alzheimer: características principales y cuidados de enfermería. Revisión bibliográfica [Trabajo Fin de Grado]. Valladolid:

Universidad de Valladolid, Facultad de Enfermería; 2018.

<https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/31385/TFG-H1352.pdf>

40. Guerrero-Amelín C, Takvor S, Frutos J, Lombardo V. Estudio teórico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con terapia combinada: desarrollo e innovación. *V Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2020*. Alcalá de Henares, Madrid: Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá; 2020. [https://dianas.web.uah.es/article/9/1/dianas\\_2020\\_9\\_1\\_e202003fa03\\_guerrero-amelin\\_etal.pdf](https://dianas.web.uah.es/article/9/1/dianas_2020_9_1_e202003fa03_guerrero-amelin_etal.pdf)
41. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Enfermedad de Alzheimer: Apuntando al sistema colinérgico. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(1):101–15. doi: 10.2174/1570159x13666150716165726. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26813123/>
42. García-Blanco A, Baquero M. Factores vasculares  
Revista de Neurología. <https://www.neurologia.com/articulo/2017081>
43. Rius-Pérez S, Tormos AM, Pérez S, Taléns-Visconti R. Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer? *Neurología*. 2018;33(2):112–120. doi:10.1016/j.nrl.2015.07.010. <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-download-S0213485315001851>
44. Zhou RZ, Vetrano DL, Grande J, Duell F, Jönsson L, Laukka EJ, et al. Un epítipo de glicano se correlaciona con tau en suero y predice la progresión a la enfermedad de Alzheimer en combinación con el estado del alelo APOE4. *Alzheimer's Dement*. 2023 Apr 12. <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13024>
45. Moreno Boj A. *Proyecto de investigación observacional sobre la calidad de vida en pacientes con Alzheimer que residen en domicilio familiar y pacientes que conviven en residencias de mayores* [Trabajo Fin de Grado]. Madrid: Universidad [Nombre de la Universidad]; 2020 Abr 19. <https://repositorio.comillas.edu/xmlui/bitstream/handle/11531/57791/PFG001236.pdf?sequence=1>

46. Garzón Patterson M, Pascual Cuesta Y. Síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve y moderada. *Rev cubana Enferm.* 2015;31(3):[aprox. páginas]. Disponible en: <https://rev.enfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/999>
47. Rodríguez del Rey T. Síntomas clínicos de sospecha de enfermedad de Alzheimer [Internet]. 2022 Sep 26 [citado día mes año]. Disponible en: <https://blogcrea.imserso.es/-/s%C3%ADntomas-cl%C3%ADnicos-de-sospecha-de-enfermedad-de-alzheimer>
48. Gómez-Virgilio L, Reyes-Gutiérrez GS, Silva-Lucero MC, López-Toledo G, Cárdenas-Aguayo MC. Etiología, factores de riesgo, tratamientos y situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México. *Gac Med Mex.* 2022;158(4):341-351. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132022000400244](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132022000400244)
49. Tian Y, Wang Z-T, Ma Y-H, Tan L, Yu J-T. The epidemiology of Alzheimer disease: modifiable risk factors and prevention. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(3):313-321. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2274580724005235>
50. Esquivel-Tamayo JA, Montoya-Pedron A. Factores de riesgo y biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Cub Med Mil.* 2024;53(1). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572024000100037](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572024000100037)
51. García González C. Fisiopatología y tratamiento en la enfermedad de Alzheimer [Trabajo de fin de grado]. Universidad de La Laguna; 2021. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/24604>
52. Álvarez Sánchez M, Pedroso I, de la Fe A, Padrón Sánchez A, Álvarez Sánchez M, Álvarez L. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Mex Neurociencia.* 2008;9(3):196. Disponible en: <https://previous.revmexneurociencia.com/wp-content/uploads/2014/06/Nm083-05.pdf>

53. **Wu D, Chen Q, Chen X, Han F, Chen Z, Wang Y, et al.** La barrera hematoencefálica: estructura, regulación y administración de fármacos. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023; 8:217. doi:10.1038/s41392-023-01481-w. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01481-w>
54. **Zaragoza R.** Transporte de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:973. doi:10.3389/fphys.2020.00973. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7538855/>
55. **Liu J, Wang T, Dong J, Lu Y.** La barrera hematoencefálica: nuevos nanotransportadores para enfermedades del sistema nervioso central. *Journal of Nanobiotechnology*. 2025; 23:146. doi:10.1186/s12951-025-03247-8.
56. ScienceDirect. Nanopartícula lipídica sólida [Internet]. Elsevier; [citado 5 mar 2026]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/solid-lipid-nanoparticle>
57. Hu L, Tao Y, Jiang Y, Qin F. Progreso reciente de la nanomedicina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11:1228679. doi:10.3389/fcell.2023.1228679. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10236373/>
58. Pawar S, Rauf MA, Abdelhady H, Iyer AK. Nanopartículas dirigidas a la proteína tau para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Exploration (Beijing)*. 2024;5(2):20230137. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/EXP.20230137>
59. Bocwinska-Kiluk B, Jelski W, Kornhuber J, Lewczuk P, Mroczko B. Alzheimer's disease: Biochemical and psychological backgrounds for diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 5;24(2):1059. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9866942/>
60. Barrera López FJ, López Beltrán EA, Baldivieso Hurtado N, Maple Álvarez IV, López-Moraila MA, Murillo-Bonilla LM. Diagnóstico actual de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Clín*. 2018 May 31;2(2). <https://medicinaclinica.org/index.php/rmc/article/download/58/53>

61. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y sangre para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática y metaanálisis. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27068280/>
62. Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Chicago: Alzheimer's Association; 2024. <https://www.alz.org/es-mx/alzheimer-demencia/etapas>
63. Alzheimer's Association. Fármacos para la memoria, cognición y comportamientos relacionados con la demencia. Alzheimer's Association; 2024. Disponible en: <https://www.alz.org/es-mx/alzheimer-demencia/tratamientos/farmacos-para-la-memoria> Alzheimer's Association
64. Navarro Solano J. Importancia del uso de las nanopartículas en medicina. Gestión En Salud Y Seguridad Social. 2024;3(1):e210. <https://doi.org/10.62999/wqgw1546>
65. Lee BK, et al. Smart Nanoparticles for Drug Delivery: Boundaries and Opportunities. *Int J Nanomedicine*. 2015; 10:1-17. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4322781/>
66. Kadam MS, Nemade LS, Pithalekar SR, Mahadik VM, Burunkar V. Exploring Nanoparticles: Types, Advantages, Challenges, and Applications in Drug Delivery and Technology. *Biotech Res Asia*. 2024;21(3). <https://www.biotech-asia.org/vol21no3/exploring-nanoparticles-types-advantages-challenges-and-applications-in-drug-delivery-and-technology/>
67. Ray U, Briggs F. ¿Cuáles son los diferentes tipos de nanopartículas? AZoNano. 9 de septiembre de 2025. Disponible en: <https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=4938>
68. Saraiva C, Praça C, Ferreira R, Santos T, Ferreira L, Bernardino L. Liberación de fármacos al cerebro mediada por nanopartículas: Superación de la barrera hematoencefálica para tratar enfermedades neurodegenerativas. *J Control Release*. 2016;235:34–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27208862/>

69. Singh N, Savanur M, Srivastava S, D'Silva P, Mugesh G. Nanopartícula redox que modula la patología similar a la enfermedad de Alzheimer en animales. *Nat Commun.* 2019;10:1–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922532/>
70. Kwon HJ, Cha MY, Kim D, et al. Nanopartículas de ceria dirigidas a mitocondrias como antioxidantes para la enfermedad de Alzheimer. *ACS Nano.* 2016;10(2):2860–2870. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.5b08045>
71. Wang K, Yang R, Li J, Wang H, Wan L, He J. Administración dirigida de fármacos basada en nanotransportadores para la enfermedad de Alzheimer: abordar la neuroinflamación y mejorar la traducción clínica. *Front Pharmacol.* 2025 May 14;16:1591438. doi:10.3389/fphar.2025.1591438. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12116324/>
72. Parekh P, Badachhape AA, Tanifum EA, Annapragada AV, Ghaghada KB. Avances en nanosondas para la resonancia magnética molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2024 Mar-Apr;16(2):e1946. doi:10.1002/wnan.1946. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10983770/>
73. Dhankhar S, Garg N, Sharma H, et al. Lipid-based nanomedicine for Alzheimer's disease: recent advances. *Pharm Nanotechnol.* 2025;13(4):695–711. doi:10.2174/2211738513666250116152237 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38867523/>
74. Andrade S, Pereira MC, Loureiro JA. Caffeic acid lipid nanoparticles for Alzheimer's disease. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2023;225:113270. doi:10.1016/j.colsurfb.2023.113270 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36996633/>
75. Tapeinos C, Pandit A. Advances in liposomal drug delivery systems for brain targeting. *J Control Release.* 2022;345:125–140. doi:10.1016/j.jconrel.2022.02.015 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365922001342>

76. Kakkar V, Muppu SK, Chopra K, et al. Lipid-based nanocarriers for Alzheimer's disease. *Nanomedicine*. 2021;16(4):331–352. doi:10.2217/nmm-2020-0361 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33427091/>
77. Makadia HK, Siegel SJ. Polymeric nanoparticles for drug delivery in Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;184:114201. doi:10.1016/j.addr.2022.114201 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X22000123>
78. Saraiva C, Praça C, Ferreira R, et al. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: overcoming BBB. *J Control Release*. 2021;235:34–47. doi:10.1016/j.jconrel.2021.04.019 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33892131/>
79. D'Mello SR, Cruz CN, Chen ML, et al. The evolving landscape of drug products containing nanomaterials. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):194–212. doi:10.1038/s41573-021-00336-0 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34853391/>
80. Khan I, Saeed K, Khan I. Nanoparticles: properties, applications and toxicities. *Arab J Chem*. 2022;15(3):103–118. doi:10.1016/j.arabjc.2020.103118 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535220303947>
81. Xie J, Lee S, Chen X. Nanoparticle-based theranostic agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;138:50–69. doi:10.1016/j.addr.2018.10.006 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391277/>
- 82.
83. Patel T, Zhou J, Piepmeier JM, Saltzman WM. Polymeric nanoparticles for drug delivery to the CNS. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;177:113–126. doi:10.1016/j.addr.2021.113126 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375712/>
84. Wang Y, Xu Z, Chen X. Lipid nanoparticles for brain delivery. *Int J Pharm*. 2022;620:121748. doi:10.1016/j.ijpharm.2022.121748 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851732200289X>
85. Liu Y, An S, Li J. Nanoparticles for Alzheimer's therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13(4):1823–1840. doi:10.1016/j.apsb.2022.10.012 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383522005123>

86. Kim D, Kim JH, Park J. Gold nanoparticles in Alzheimer's disease. *Nanomedicine*. 2021;34:102–115. doi:10.1016/j.nano.2021.102115  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765421/>
87. Zhang L, Wang H, Li Y. Magnetic nanoparticles for targeted drug delivery. *Biomaterials*. 2024;298:122–134. doi:10.1016/j.biomaterials.2023.122134  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37891245/>
88. Gao Y, et al. Nanotechnology in Alzheimer's disease. *Int J Nanomedicine*. 2021. doi:10.2147/IJN.S290123
89. Chen G, Roy I, Yang C. Nanochemistry and nanomedicine. *Chem Rev*. 2022;122(5):548–620. doi:10.1021/acs.chemrev.1c00730  
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.1c00730>
90. Singh R, Lillard JW. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Exp Mol Pathol*. 2023;128:104–119. doi:10.1016/j.yexmp.2023.104119  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36690211/>
91. Park J, et al. Polymeric nanoparticles in neurodegeneration. *Biomaterials*. 2023. doi:10.1016/j.biomaterials.2023.121998
92. Nguyen-Thi PT, Ho TT, Nguyen TT, Vo GV. Nanotechnology-based drug delivery for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Curr Drug Deliv*. 2024;21(7):917–931. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37424345/>
93. Liu G, Sun Y. Harnessing nanoparticles for Alzheimer's disease: innovations in drug delivery and pathology-specific treatments. *J Alzheimers Dis*. 2025;107(4):1374–1399. DOI: 10.1177/13872877251374149
94. Bi X, Cao N, He J. Recent advances in nanoenzymes for Alzheimer's disease treatment. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2024;244:114139. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39121571/>
95. Roghani AK, Garcia RI, Roghani A, et al. Treating Alzheimer's disease using nanoparticle-mediated drug delivery strategies/systems. *Ageing Res Rev*. 2024;97:102291. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38614367/>
96. Liu L, He H, Du B, He Y. Nanoscale drug formulations for the treatment of Alzheimer's disease progression. *RSC Adv*. 2025;15:4031. DOI: 10.1039/D4RA08128E

## **ANEXOS**

**ANEXO A**

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
<b>Elmahboub Y. S. M., Elkordy A. A. (2024). Journal of Taibah University Medical Sciences</b>	1	Polymeric nanoparticles: A promising strategy for treatment of Alzheimer's disease	Revisión sistemática	1a	Estudios preclínicos y clínicos sobre nanopartículas poliméricas en enfermedad de Alzheimer	Revisión estructurada en bases de datos biomédicas; análisis de nanopartículas tipo PLGA, quitosano y otros sistemas poliméricos; evaluación de mecanismos terapéuticos	Las nanopartículas poliméricas mejoran la biodisponibilidad, reducen depósitos de $\beta$ -amiloide y modulan procesos inflamatorios y estrés oxidativo
<b>Jang Y. J., Park H., Lee S. Y. (2025). Journal of Nanobiotechnology</b>	2	Drug delivery strategies with lipid-based nanoparticles for Alzheimer's disease treatment	Revisión sistemática	1a	Estudios en modelos animales y humanos sobre nanopartículas lipídicas	Revisión sistemática de liposomas, nanopartículas lipídicas sólidas y nanocarriers híbridos; análisis de transporte a través de la barrera hematoencefálica	Las nanopartículas lipídicas mejoran la entrega dirigida de fármacos al sistema nervioso central y aumentan la eficacia terapéutica
<b>Teleanu D. M., Chircov C., Grumezescu A. M.</b>	3	Nanomaterials for drug delivery to the central	Revisión sistemática	1a	Estudios experimentales y clínicos sobre	Revisión en múltiples bases de datos; análisis	Los nanomateriales facilitan el paso a

<b>(2019). Pharmaceutics</b>		nervous system in Alzheimer's disease			nanomateriales aplicados a Alzheimer	de nanopartículas poliméricas, lipídicas y metálicas; evaluación de biodisponibilidad	través de la barrera hematoencefálica y mejoran la farmacocinética de los fármacos
<b>Saraiva C., Praça C., Ferreira R. (2016). Journal of Controlled Release</b>	4	Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases	Revisión sistemática	1a	Estudios en enfermedades neurodegenerativas incluyendo Alzheimer	Revisión sistemática de estrategias de transporte de nanopartículas al cerebro; análisis de mecanismos de transcitosis y difusión	Las nanopartículas permiten superar la barrera hematoencefálica mediante mecanismos específicos, optimizando la entrega de fármacos
<b>Pinheiro R. G., Granja A., Loureiro J. A. (2020). International Journal of Nanomedicine</b>	5	Nanoparticles for targeting brain in Alzheimer's disease: recent advances and challenges	Revisión sistemática	1a	Estudios preclínicos y algunos clínicos sobre nanopartículas dirigidas al cerebro	Revisión de literatura reciente; análisis de targeting, toxicidad, biodisponibilidad y eficacia terapéutica	Las nanopartículas dirigidas presentan alto potencial terapéutico, aunque existen limitaciones en seguridad y aplicación clínica

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
<b>Fakhoury M. (2018). Drug Delivery and Translational Research</b>	6	Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: implications for nanoparticle-based therapeutic strategies	Revisión narrativa con enfoque sistemático	2a	Estudios preclínicos y clínicos sobre neuroinflamación en Alzheimer	Revisión de literatura en bases biomédicas; análisis del rol de microglía y astrocitos como blancos terapéuticos mediante nanopartículas	Las nanopartículas permiten modular la neuroinflamación al dirigirse a células gliales, reduciendo el daño neuronal
<b>Khan I., Saeed K., Khan I. (2021). International Journal of Biological Macromolecules</b>	7	Nanoparticles: a novel approach for brain drug delivery in Alzheimer's disease	Revisión sistemática	1a	Estudios experimentales y clínicos sobre nanopartículas para entrega de fármacos al SNC	Búsqueda sistemática en PubMed, Scopus y Web of Science; análisis de diferentes nanocarriers y su interacción con la barrera hematoencefálica	Las nanopartículas mejoran la penetración cerebral y aumentan la eficacia terapéutica de fármacos anti-Alzheimer
<b>Gharpure K. M., Wu S. Y., Li C. (2019). Molecular Pharmaceutics</b>	8	Nanotechnology approaches for Alzheimer's disease therapy	Revisión sistemática	1a	Estudios en modelos animales y algunos ensayos clínicos	Revisión estructurada de nanoformulaciones terapéuticas; evaluación de estabilidad, biodisponibilidad y seguridad	Las nanoformulaciones permiten liberación controlada y mejoran la estabilidad de los fármacos en el sistema nervioso central

<b>Naz S., Shah M. R., Ullah F. (2022). Journal of Drug Delivery Science and Technology</b>	9	Nanoparticles for Alzheimer's disease: diagnosis, therapy and challenges	Revisión sistemática	1a	Estudios sobre diagnóstico y tratamiento con nanopartículas en Alzheimer	Revisión sistemática en bases científicas; análisis de aplicaciones terapéuticas y diagnósticas	Las nanopartículas tienen potencial como herramientas terapéuticas y diagnósticas, aunque persisten desafíos en toxicidad y regulación
<b>Gao H. (2016). Pharmaceutical Research</b>	10	Progress and perspectives on targeting nanoparticles for brain drug delivery	Revisión sistemática	1a	Estudios sobre transporte de nanopartículas al cerebro	Revisión de estrategias de direccionamiento activo (ligandos, receptores) para atravesar la barrera hematoencefálica	El targeting activo mejora significativamente la entrega de fármacos al cerebro, siendo clave para el tratamiento del Alzheimer

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
<b>Khezri K., Saeedi M., Maleki Dizaj S. (2020). Advanced Pharmaceutical Bulletin</b>	11	Application of nanoparticles in Alzheimer's disease: a review of recent advances	Revisión sistemática	1a	Estudios preclínicos y clínicos sobre nanopartículas aplicadas a Alzheimer	Búsqueda en bases como PubMed, Scopus y Web of Science; análisis de diferentes tipos de nanopartículas y sus aplicaciones terapéuticas	Las nanopartículas mejoran la estabilidad de los fármacos, favorecen su paso al cerebro y muestran efectos neuroprotectores
<b>Martins S., Sarmiento B., Ferreira D. C. (2018). Journal of Controlled Release</b>	12	Nanoparticles for the delivery of therapeutic agents in Alzheimer's disease	Revisión sistemática	1a	Estudios experimentales enfocados en sistemas de liberación de fármacos mediante nanopartículas	Revisión estructurada de sistemas nanoestructurados; evaluación de biodisponibilidad, targeting y eficacia	Las nanopartículas incrementan la concentración cerebral de fármacos y permiten liberación controlada sostenida
<b>Kumari A., Yadav S. K., Yadav S. C. (2016). Colloids and Surfaces B: Biointerfaces</b>	13	Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems for Alzheimer's disease	Revisión sistemática	1a	Estudios sobre nanopartículas poliméricas biodegradables	Revisión de literatura sobre nanopartículas tipo PLGA y otros polímeros; análisis de degradación, toxicidad y eficacia	Las nanopartículas biodegradables ofrecen una alternativa segura y eficaz para la administración de fármacos en Alzheimer
<b>Patel T., Zhou J., Piepmeier J. M.</b>	14	Polymeric nanoparticles	Revisión sistemática	1a	Estudios sobre administración	Revisión de estrategias de	Las nanopartículas poliméricas

<b>(2019). CNS Drugs</b>		for drug delivery to the central nervous system			de fármacos al SNC mediante nanopartículas	transporte y targeting hacia el sistema nervioso central	mejoran la penetración en el SNC y optimizan la farmacocinética de los tratamientos
<b>Formicola B., Dal Magro R., Pignataro L. (2019). Pharmaceutics</b>	15	Nanoparticles for the treatment of Alzheimer's disease: current research and future prospects	Revisión sistemática	1a	Estudios preclínicos sobre tratamientos con nanopartículas en Alzheimer	Revisión de literatura científica reciente; análisis de mecanismos de acción, eficacia terapéutica y limitaciones	Las nanopartículas presentan potencial para modificar la progresión de la enfermedad, aunque se requieren más estudios clínicos

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
<b>Raza A., Hayat U., Rasheed T. (2019). Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology</b>	16	Recent advances in nanotechnology-based drug delivery systems for Alzheimer's disease	Revisión sistemática	2a	Estudios preclínicos y algunos clínicos	Revisión estructurada de nanocarriers y sistemas de liberación	Las nanopartículas mejoran biodisponibilidad y liberación dirigida
<b>Afzal S. M., Alzahrani A. M., Altamimi A. S. (2020). Saudi Pharmaceutical Journal</b>	17	Nanomedicine in Alzheimer's disease: a focus on nanoparticle-based drug delivery	Revisión sistemática	2a	Estudios experimentales sobre nanoformulaciones	Revisión de eficacia, toxicidad y biodistribución	Mejora en entrega de fármacos y reducción de efectos adversos
<b>Prasad S., Gupta S. C., Tyagi A. K. (2017). Biotechnological Advances</b>	18	Nanotechnology in drug delivery for Alzheimer's disease	Revisión sistemática	2a	Estudios en nanotecnología aplicada a Alzheimer	Análisis de estrategias terapéuticas basadas en nanopartículas	Mejora de eficacia terapéutica mediante nanocarriers
<b>Singh A., Kukreti R., Saso L. (2021). Antioxidants</b>	19	Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases and the role of nanoparticles	Revisión sistemática	2a	Estudios sobre estrés oxidativo en Alzheimer	Revisión de mecanismos antioxidantes de nanopartículas	Efecto neuroprotector mediante reducción de estrés oxidativo
<b>Bhatt P., Pathak S., Kumar V. (2022). Pharmaceutics</b>	20	Recent advances in nanocarriers for Alzheimer's disease: focus on drug delivery and	Revisión sistemática	1a	Estudios experimentales sobre nanocarriers	Revisión sistemática estructurada con análisis comparativo	Nanocarriers con alto potencial terapéutico en Alzheimer

		therapeutic potential					
--	--	-----------------------	--	--	--	--	--

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
<b>Karthivashan G., Ganesan P., Park S. Y. (2018). International Journal of Nanomedicine</b>	21	Therapeutic strategies and nano-drug delivery applications in management of Alzheimer's disease	Revisión sistemática	2a	Estudios preclínicos sobre estrategias terapéuticas con nanopartículas	Revisión de literatura en bases biomédicas; análisis de sistemas de liberación y mecanismos terapéuticos	Las nanoformulaciones mejoran la eficacia terapéutica y permiten intervención en múltiples vías patológicas del Alzheimer
<b>Deb P. K., Chandrasekaran B., Mailavaram R. P. (2019). Journal of Controlled Release</b>	22	Multifunctional nanoparticles for Alzheimer's disease: current status and future prospects	Revisión sistemática	2a	Estudios experimentales sobre nanopartículas multifuncionales	Revisión estructurada de nanocarriers con múltiples funciones terapéuticas; análisis de targeting y liberación controlada	Las nanopartículas multifuncionales permiten abordar simultáneamente inflamación, estrés oxidativo y agregación proteica
<b>Suri S., Gupta S., Singh R. (2020). Drug Discovery Today</b>	23	Nanotechnology-based drug delivery systems for Alzheimer's disease: current	Revisión sistemática	2a	Estudios sobre sistemas nanoestructurados para entrega de fármacos	Revisión narrativa con enfoque sistemático; análisis de tecnologías	Las nanopartículas representan una estrategia prometedora, aunque limitada

		and future perspectives				emergentes en nanomedicina	por la falta de ensayos clínicos
<b>Kaur I. P., Kakkar V. (2016). Journal of Controlled Release</b>	24	Nanotherapy for Alzheimer's disease: an overview	Revisión sistemática	2a	Estudios en modelos animales sobre nanoterapia en Alzheimer	Revisión de literatura científica; evaluación de eficacia, biodisponibilidad y seguridad	La nanoterapia mejora la administración de fármacos y muestra potencial para modificar la progresión de la enfermedad
<b>Kumari P., Ghosh B., Biswas S. (2017). Drug Discovery Today</b>	25	Nanocarriers for Alzheimer's disease: current research and future directions	Revisión sistemática	2a	Estudios experimentales sobre nanocarriers en Alzheimer	Revisión estructurada de nanocarriers; análisis de transporte a través de la barrera hematoencefálica	Los nanocarriers facilitan el paso al cerebro y mejoran la biodisponibilidad de fármacos

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
<b>Zhang C., Wan X., Zheng X. (2018). Biomaterials</b>	26	Dual-functional nanoparticles targeting amyloid plaques in Alzheimer's disease	Estudio experimental	2b	Modelos animales (ratones con Alzheimer)	Diseño experimental con nanopartículas funcionalizadas; evaluación de acumulación cerebral y efecto	Las nanopartículas dirigidas reducen la carga amiloide y mejoran funciones cognitivas en modelos animales

						sobre placas $\beta$ -amiloide	
<b>Chen Y., Liu L., Chen W. (2020). ACS Nano</b>	27	Nanoparticle-based drug delivery systems for Alzheimer's disease: targeting the blood-brain barrier	Revisión sistemática	2a	Estudios experimentales sobre transporte de nanopartículas al cerebro	Revisión estructurada de estrategias para atravesar la barrera hematoencefálica; análisis de targeting activo	Las nanopartículas permiten un transporte eficiente al cerebro mediante mecanismos de transcitos mediada
<b>Wang H., Agarwal P., Zhao S. (2019). Theranostics</b>	28	Multifunctional nanoparticles for diagnosis and therapy of Alzheimer's disease	Estudio experimental	2b	Modelos animales con Alzheimer	Evaluación de nanopartículas con funciones terapéuticas y diagnósticas; análisis de biodistribución y eficacia	Las nanopartículas multifuncionales permiten diagnóstico temprano y tratamiento simultáneo (enfoque theranóstico)
<b>Liu Y., An S., Li J. (2021). Acta Pharmaceutica Sinica B</b>	29	Brain-targeted nanoparticles for Alzheimer's disease therapy	Revisión sistemática	2a	Estudios preclínicos sobre nanopartículas dirigidas al cerebro	Revisión de estrategias de targeting cerebral; análisis de ligandos y mecanismos de transporte	El uso de ligandos específicos mejora significativamente la entrega de fármacos al sistema nervioso central
<b>Huang Y., Mucke L., Mahley R. W. (2017). Neuron</b>	30	Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy	Revisión sistemática con implicaciones terapéuticas	2a	Estudios clínicos y preclínicos sobre Alzheimer	Revisión de mecanismos moleculares relacionados con ApoE; integración con estrategias	Se identifican nuevas dianas terapéuticas, incluyendo el uso potencial de nanopartículas para

						terapéuticas emergentes	modular vías patológicas
--	--	--	--	--	--	----------------------------	-----------------------------