



**UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Informe de Servicio Social
Nanomedicina: nanosistemas
empleados para el tratamiento de
la Enfermedad de Alzheimer,
ventajas y limitaciones terapéuticas

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Alumna: [Cyntia Daniela Hernández Carbajal](#)

ASESORES:

Dra. Lizbeth Martínez Acevedo

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón

ÍNDICE

Resumen.....	6
1.Introducción	7
1.1 La demencia	7
1.2 Enfermedad de Alzheimer: historia y generalidades.....	8
1.2.1. Gen Apolipoproteína E.	11
1.2.2 Gen de la apolipoproteína E	12
1.2.3 Lesiones cerebrales provocados por la EA.....	14
1.2.4 Barrera Hematoencefálica	15
1.3 Diagnostico de la Enfermedad de Alzheimer	18
1.4 Tratamiento farmacológico para la Enfermedad de Alzheimer	21
1.4.1 Inhibidores de la acetilcolinesterasa.....	22
1.4.2 Moduladores de la transmisión glutamérgica (antagonista de los receptores N-metil-D-Aspartato-NMDA)	28
1.5 Limitaciones de la terapéutica actual en la EA	33
1.6 Necesidad de la nanotecnología como nueva estrategia para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.....	34
2. Objetivo de estudio	35
3. Planteamiento del problema	35
4. Metodología.....	35
4.1 ¿Que son las nanotecnologías?.....	36
4.2 Nanomedicina.....	37
4.3 Nanopartículas	38
4.3.1 Nanopartículas poliméricas.....	43
4.3.2 Nanopartículas lipídicas solidas	45
4.3.3 Micelas	46
4.3.4 Liposomas	47
4.3.5 Nanopartículas de oro.....	50
4.4 Administración no invasiva de nanopartículas	52
4.5 Nanotoxicidad.....	53
4.6 Limitaciones de la nanotecnología	54
4.6.1 Solubilidad	55
4.6.2 Biodisponibilidad	55

4.6.3 Toxicidad.....	55
4.6.4 Costo	56
5. Conclusión.....	57
6. Referencias bibliográficas.....	59

Siglas y abreviaturas

NM	Nanomedicina	SNC	Sistema Nervioso Central
NT	Nanotecnología	BM	Biomarcadores
EA	Enfermedad de Alzheimer	IV	Intravenosa
OMS	Organización Mundial de la Salud	BHE	Barrera Hematoencefálica
px	Paciente/Pacientes	LCR	Líquido cefalorraquídeo
DTA	Demencia de tipo Alzheimer	DPP	Difusión paracelular pasiva
DTNA	Demencia de tipo no Alzheimer	DTP	Difusión transcelular pasiva
EE. UU.	Estados Unidos de América	PTS	Afluencia de proteínas transportadoras de solutos
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana	NP	Nanopartículas
DM	Diabetes mellitus	Ca²⁺	Calcio
Aβ	Beta amiloide	COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
ApoE	Apolipoproteína E	FDA	Food and Drug Administration
PPA	Proteína precursora del amiloide	IACE	Inhibidor de Acetilcolinesterasa
PS-1	Presenilina 1	NMDA	N-metil-D-aspartato
PS-2	Presenilina 2	mg	Miligramo
DC	Deterioro cognitivo	ECA	Estudios controlados aleatorios
HTA	Hipertensión arterial	vs	Versus
DCL	Deterioro cognitivo leve	aa	Aminoácidos

TMR	Transcitosis mediada por receptores	PLA	Ácido poliláctico
TMA	Transcitosis mediada por adsorción	PBCA	Poli (cianoacrilato de butilo)
MUC	Modulación de unión estrecha	NPLS	Nanopartículas lipídicas sólidas
NTx	Nanotoxicidad	PPC	Péptido de penetración celular
nm	Nanómetro	NPAu	Nanopartículas de oro
NPP	Nanopartículas poliméricas	I.M.	Intramuscular
PLGA	Ácido poli(ácido láctico-co-glicólico)	S.C	Subcutánea

Índice de ilustraciones

Ilustración 1	Fotografía de Auguste D., paciente estudiada por Alois Alzheimer. (9)
Ilustración 2	Evolución de la función cognitiva en el envejecimiento normal vs. la EA. (45)
Ilustración 3	Transporte de solutos desde la sangre al cerebro a través de la BHE. (41)
Ilustración 4	Infografía paso a paso para resaltar las etapas clave dentro del proceso de diagnóstico. (72)
Ilustración 5	Estructura química de Donepezilo. (22,62)
Ilustración 6	Estructura química de Rivastigmina. (22,62)
Ilustración 7	Estructura química de Galantamina. (22,62)
Ilustración 8	Estructura química de Memantina. (22,62)
Ilustración 9	Diferentes enfoques nanotecnológicos para el tratamiento de la EA.(100)

Índice de tablas

Tabla 1	Resumen de las diferencias entre la EA de inicio temprano y de inicio tardío. (30)
---------	--

Índice de anexos

Anexo 1	Resumen de las generalidades de medicamentos utilizados para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Consulta 02/2024
---------	---

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas son un gran desafío para el desarrollo de nuevos tratamientos por la dificultad que tienen de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Este trabajo pretende dar información actual y relevante sobre el uso de la nanotecnología (NT) en la Enfermedad de Alzheimer (EA). La EA es la forma neurodegenerativa más prevalente de la demencia, que afecta a millones de personas en todo el mundo, especialmente a las personas de edad avanzada sin una cura conocida. Se caracteriza por la formación de ovillos fibrilares intraneuronales, la acumulación de placa amiloide, y la pérdida de neuronas colinérgicas. Este trastorno provoca la muerte progresiva de las neuronas e, inevitablemente, la pérdida de memoria, la capacidad de comunicarse, el aprender nueva información, etc. La nanomedicina (NM) tiene importantes aplicaciones diagnósticas y terapéuticas; como la detección a tiempo de enfermedades, proporcionar un tratamiento personalizado y dar el seguimiento de la evolución de las enfermedades.

Palabras clave: Nanotecnología, Nanopartículas, Enfermedad de Alzheimer, biomarcadores, barrera hematoencefálica.

Keywords: Nanotechnology, Nanoparticles, Alzheimer's disease, biomarkers, Blood-brain barrier.

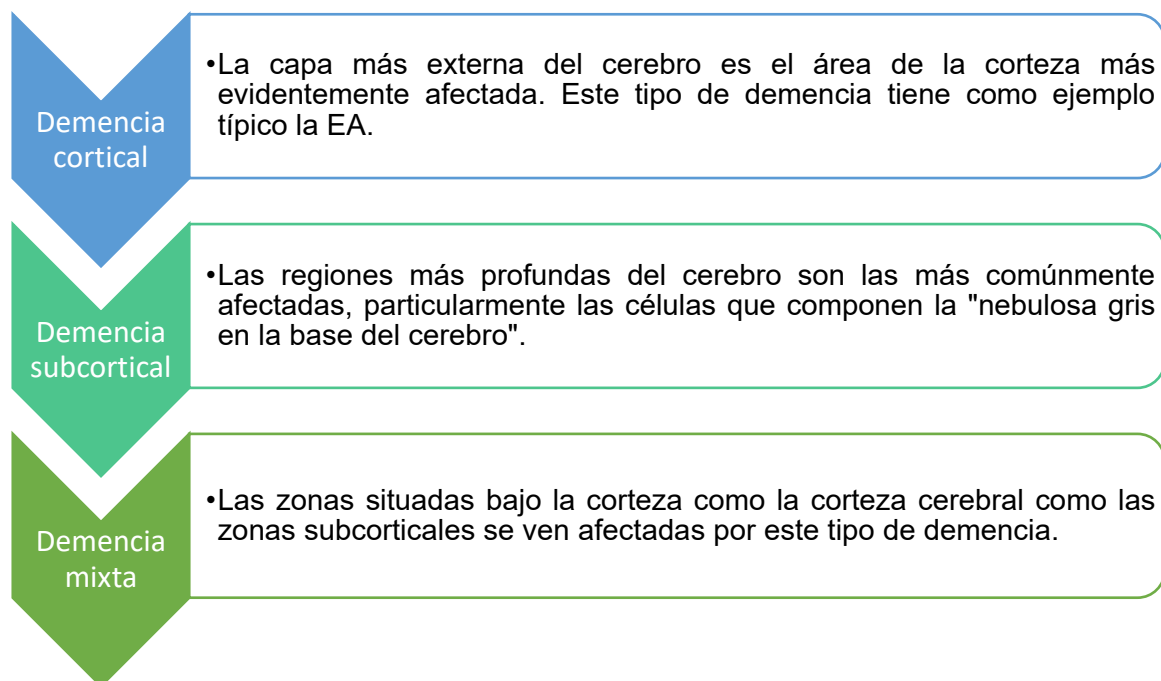
1.Introducción

1.1 La demencia

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la demencia es un síndrome, típicamente crónico y/o progresivo caracterizado por la disminución de la capacidad cognitiva en relación con la capacidad cognitiva previa.^{1,2,63} Este declive va acompañado de cambios psicológicos y conductuales que perjudican las capacidades sociales y laborales de quien la padece.³ La demencia en la población de edad avanzada es comúnmente causada por la EA.^{4-6,63}

La demencia es un término amplio utilizado para describir una variedad de deterioros progresivos cognitivos que afectan progresivamente la memoria, el lenguaje, el reconocimiento y el actuar.^{7,8,59} El paciente (px) que sufre de demencia pierde su independencia, lo que le impide desarrollar una vida autónoma y en última instancia, necesita ayuda y la supervisión de otras personas.

En la EA, la demencia se clasifica de tipo Alzheimer (DTA) y de tipo no Alzheimer (DTNA). También es posible clasificarla en relación con las zonas cerebrales predominantemente afectadas:



La demencia afecta entre un 5% y un 10% a la población mayor de 65 años y entre un 20% y un 30% a las personas mayores de 85 años.¹⁰⁻¹³ Se estima que 5,2 millones de personas en los Estados Unidos de América (EE. UU.) padecen EA. Esta enfermedad es la sexta causa de muerte en los EE. UU. en general y la quinta causa de muerte entre las personas de 65 años o más entre 2000 y 2010, el número de muertes por EA aumentó un 68%, mientras que las muertes por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), accidentes cerebrovasculares y enfermedades cardíacas disminuyeron un 42%, 23% y 16%, respectivamente.¹⁴ Según el World Alzheimer Report del año 2015, 50 millones de personas en todo el mundo padecen esta enfermedad, esperando que este número se triplique en el año 2050.^{1,10,15,70} Se estimó en un estudio que la prevalencia de demencia se duplicará cada cinco años después de los 65 años.^{14,16}

De acuerdo con J. Chu y colaboradores, en China el 18.70% de la población son adultos mayores (>60 años), esto quiere decir que, más de una quinta parte de la población sufre de DCL y demencia, y el 3.9% de casos corresponde a la EA. En este estudio han concluido que esta problemática se convertirá en una carga sanitaria y económica pesada para las personas diagnosticadas, sus familias.⁶⁶

1.2 Enfermedad de Alzheimer: historia y generalidades

El psiquiatra y neuropatólogo alemán Alois Alzheimer produjo el descubrimiento de esta enfermedad en 1907, publicando los resultados de un estudio clínico y anatómico en el px Auguste D., quien falleció a los 51 años tras notar la progresión de un importante cuadro de demencia durante cuatro años y seis meses además de desorientación severa y alucinaciones (*Ilustración 1*).^{9,17-19,56,64}



Ilustración1. Fotografía de Auguste D., paciente estudiada por Alois Alzheimer. (9)

El cerebro de la px fue sometido a un estudio microscópico, que permitió a los investigadores descubrir la presencia de lesiones conocidas como ovillos neurofibrilares en el interior de las células que coexistían con placas seniles.^{20-22,94} Los primeros estudios estructurales de tejidos cerebrales postmortem demostraron que los px con EA presentaban un número reducido de espinas dendríticas y una densidad de sinapsis reducida en el hipocampo y corteza cerebral en comparación con los tejidos cerebrales de control de un px de la misma edad.^{4,18,23,64}

En un estudio diferente, dos grupos de px con un diagnóstico basado en una autopsia de AE o una enfermedad cerebrovascular mostraron una prevalencia notablemente similar de factores de riesgo vascular, como diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia y enfermedades cardíacas.^{24,63}

La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo e irreversible caracterizado por una variedad de signos, síntomas clínicos y patológicos.^{3,12,25,26} Es causada por un daño en las neuronas del cerebro, que son esenciales para pensar, caminar, hablar y realizar todas las funciones de una persona. Las primeras neuronas en dañarse son aquellas responsables de la memoria, el lenguaje y el pensamiento.^{22,25,28}

La afección se caracteriza por una degeneración progresiva del cerebro, lo que se encuentra en el cerebro durante una autopsia (neuropatología). La pérdida

sináptica masiva y muerte neuronal se observan en las regiones cerebrales responsables de las funciones cognitivas, incluida la corteza cerebral, el hipocampo, la corteza entorrinal y el cuerpo estriado ventral.^{14,22,94} Hasta el 80% de las neuronas del hipocampo pueden morir en el transcurso de la EA, esta pérdida progresiva se manifiesta en los cambios cognitivos y otros síntomas observados en los px con EA.^{4, 18}

Desde el punto de vista histopatológico, lo que caracteriza a la EA es la presencia de placas neuríticas, estas son estructuras redondeadas ubicadas entre las neuronas, constituidas principalmente por la beta amiloide (A β) y los ovillos neurofibrilares que son lesiones intracelulares cuyo principal componente es la proteína TAU hiperfosforilada. Ambas lesiones se distribuyen en el parénquima cerebral en densidad y patrón que son característicos de la enfermedad.^{1,17,25,29}

La EA se divide en dos, Alzheimer de inicio temprano y Alzheimer de inicio tardío, las cuales se diferencian por:

EA de inicio temprano

La EA de inicio temprano ocurre en px entre 30 y 65 años, representando el 10% de todos los px diagnosticados. En determinados casos, la EA de aparición temprana está relacionada con cambios hereditarios en uno de los tres genes (APOE ϵ 2, APOE ϵ 3 y APOE ϵ 4). Sin embargo, la investigación sugiere que, en otros casos de la EA de aparición temprana, puede haber un componente genético asociado con factores no relacionados con estos tres genes. En casos en los cromosomas 21, 14, y 1, la mutación de un gen causa provoca la formación de proteínas anormales.

- ✓ **Mutación en el cromosoma 21.** Las mutaciones causan la formación de una proteína precursora amiloide anormal.
- ✓ **Mutación en el cromosoma 14.** Las mutaciones provocan la formación de presenilina 1 anormal.
- ✓ **Mutación en el cromosoma 1.** Las mutaciones provocan la formación de presenilina 2 anormal.

EA de inicio tardío

La mayoría de las personas que son diagnosticadas con EA son de tipo de inicio tardío, en la que los primeros síntomas se presentan a los 65 años en adelante.

Los investigadores han notado que la enfermedad no se origina directamente debido a un gen específico. Sin embargo, poseer una variante del gen de la apolipoproteína E (ApoE) en el cromosoma 19, un factor de riesgo genético que eleva la probabilidad de desarrollar la enfermedad. La APOE aparece en varias formas diferentes, o alelos. Estos se describirán en el apartado

1.2.1. Gen Apolipoproteína E.

En la *Tabla 1* se resumirá los puntos más relevantes entre la EA de inicio temprano y la EA de inicio tardío.^{26,28,30-32}

En cuanto a los factores genéticos es decir el gen ApoE, se han identificado algunos genes responsables de ocasionar la EA, los cuales son: el gen de la proteína precursora del amiloide (PPA) en el cromosoma 21; el gen de la presenilina 1 (PS-1) en el cromosoma 14, el gen de la presenilina 2 (PS-2) en el cromosoma 1 y un factor de susceptibilidad es el alelo $\epsilon 4$ del gen de la ApoE en el cromosoma 19.

Otros factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la EA son: antecedentes familiares, presencia de ApoE y otros genes específicos ya antes descritos, envejecimiento, bajo nivel educativo, deterioro cognitivo (DC), traumatismos craneales, toxicomanías (hábito tabáquico y alcoholismo), obesidad, inactividad física, baja estimulación mental y social, DM, hipertensión arterial (HTA), hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, depresión, ansiedad, entre otros.^{1,3,32-34,63}

El DC puede interpretarse como un efecto secundario natural del proceso de envejecimiento del cerebro, pero también puede ser el primer indicio de un proceso neurodegenerativo relacionado con la demencia. En los años 2000 se plateó considerar el deterioro cognitivo continuo yendo desde el envejecimiento

normal pasando a través del deterioro cognitivo leve (DCL), evolucionando finalmente a los procesos neurodegenerativos como la EA (*Ilustración 2*).^{29,55,35,69}

El surgimiento de esta enfermedad también se debe a factores que complican el funcionamiento neuronal normal, tales como los accidentes vasculares, el estrés prolongado y la falta de estímulos externos de refuerzo en el aprendizaje. Incluso los factores ambientales pueden provocar anomalías en el citoesqueleto o eventos endocrinos asociados con la expresión sexual.^{1,3,33}

De acuerdo con los datos electrofisiológicos y bioquímicos obtenidos en modelos de ratones transgénicos, las observaciones sugieren que la EA no se limita a silenciar las neuronas y las redes neuronales, sino que puede interferir activamente con los intrincados procesos subyacentes al aprendizaje, la memoria y otras funciones cognitivas.^{8,36}

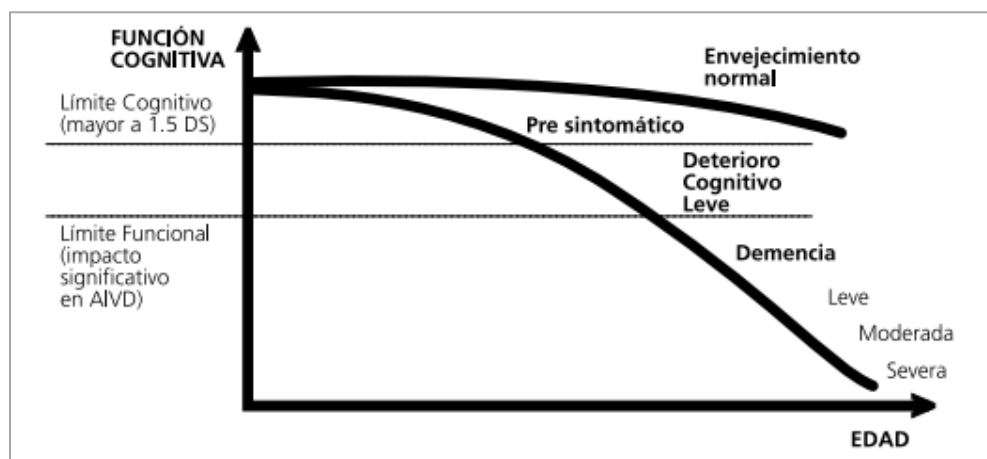


Ilustración 2. Evolución de la función cognitiva en el Envejecimiento normal vs. la Enfermedad de Alzheimer. (35)

1.2.2 Gen de la apolipoproteína E

La ApoE es una lipoproteína de 299 aminoácidos (aa), la ApoE humana se sintetiza en varios órganos, especialmente en el hígado y en el cerebro, es producida principalmente por los astrocitos, en ciertas circunstancias, por la microglía (neurodegeneración y/o inflamación) y las neuronas (envejecimiento y estrés). Estos órganos desempeñan un papel crucial en el metabolismo de los lípidos, y pueden aumentar la agregación del A β en el cerebro. Además de los

depósitos extracelulares de A β , en la EA se forman ovillos neurofibrilares intracelulares de proteína Tau hiperfosforilada y la consiguiente pérdida de sinapsis neuronales.^{7,34,37,38}

Existen 3 formas diferentes del gen de la ApoE: ϵ 2, ϵ 3 y ϵ 4, el alelo ϵ 4 ha sido identificado como el principal factor de riesgo genético de la EA., la persona puede tener uno o dos copias del alelo ϵ 4 (uno procedente de la madre y otro procedente del padre).^{2,36}

ApoE ϵ 2

Relativamente poco común, la ApoE ϵ 2 puede ofrecer una cierta protección contra la enfermedad. Cuando la EA se manifiesta en una persona con este alelo, suele manifestarse más tarde que en una persona con el gen ApoE ϵ 4.

ApoE ϵ 3

Se cree que es el alelo más común, ApoE ϵ 3, desempeña un papel neutral en la enfermedad, es decir, no aumenta ni disminuye el riesgo

ApoE ϵ 4

La ApoE ϵ 4 aumenta el riesgo de padecer la EA, asociado con la aparición de la enfermedad a una edad más temprana. El riesgo de desarrollar la EA aumenta con más alelos ApoE ϵ 4.

El alelo ApoE ϵ 4, en el cromosoma 19, codifica una proteína implicada en el metabolismo del colesterol y el transporte de lípidos³⁹ que intervienen en el mantenimiento y la reparación de las membranas celulares.⁴⁰ La ApoE se ha identificado en las placas seniles, ovillos neurofibrilares y todas las lesiones en el cerebro.²

Igualmente existe la posibilidad de que ciertos fármacos afecten las capacidades cognitivas, algunos medicamentos tienen un potencial efecto en el cerebro y las capacidades mentales, por eso es de suma importancia el comentarlo con el médico para que pueda valorar la medicación de uso crónico.

Algunos fármacos que actúan como antihipertensivos o para problemas digestivos pueden ser la causa de trastornos mentales, algunos otros fármacos frenan los sistemas cerebrales que están relacionados con la memoria y las capacidades mentales, y por último otros ocasionan problemas de confusión mental. Los fármacos sedantes, somníferos y antidepresivos, reducen la atención, la concentración y alteran la memoria. Algunos medicamentos tienen efectos anticolinérgicos los cuales afectan a los sistemas cerebrales relacionados con la memoria.⁹

1.2.3 Lesiones cerebrales provocados por la EA

Al examinar el cerebro de un px que ha fallecido a causa de la EA, se puede ver una serie de cambios, los cuales inicialmente describió el Dr. Alzheimer. A pesar de que ya se conocen las características de las lesiones de la EA, aún se desconoce la secuencia de acontecimientos que conducen a la muerte neuronal y posteriormente la pérdida de la capacidad mental. Comparando el cerebro de EA con un cerebro sano, presenta menor peso, ensanchamiento de los surcos y adelgazamiento de las circunvoluciones.⁹

El cerebro es un órgano sensible, complejo y altamente protegido, el cual restringe el flujo de medicamentos a través de diversas barreras. El ingreso de fármacos de naturaleza hidrofílica al Sistema Nervioso Central (SNC) se ve dificultado debido a su selectividad.⁴¹⁻⁴³ Un cerebro adulto sano tiene millones de neuronas, cada una con extensiones largas y ramificadas. Estas extensiones permiten a las neuronas individuales formar conexiones con otras neuronas; a estas interacciones, se les denomina sinapsis. Los pensamientos, recuerdos, sensaciones, emociones, movimientos y habilidades se fundamentan en estas señales.

Los cambios observados dentro del cerebro se deben a la acumulación de placas A β fuera de las neuronas y la acumulación anormal de la proteína Tau dentro de las neuronas, ambas asociadas a la EA. Estos cambios son seguidos por el daño y la destrucción de las neuronas (neurodegeneración).^{14,25,44,95}

El A β y la proteína Tau tienen funciones diferentes en la EA. Las placas y las acumulaciones más pequeñas de A β pueden dañar las neuronas al interferir con la comunicación entre neuronas en la sinapsis. Dentro de las neuronas, los ovillos de Tau bloquean el transporte de nutrientes y otras moléculas esenciales para el funcionamiento normal y la supervivencia de las neuronas. Otros cambios cerebrales asociados con la EA incluyen inflamación y atrofia (distribución del volumen cerebral).

Se han logrado grandes avances en la medición de los cambios cerebrales como la acumulación de A β y Tau los cuales son biomarcadores (BM) del Alzheimer. Otros BM habitualmente utilizados en la atención sanitaria, por ejemplo, es el nivel de glucosa en sangre, el nivel de colesterol, cambios biológicos que pueden medirse para indicar la presencia o ausencia de una enfermedad o el riesgo de desarrollar la enfermedad.^{2,22,25,95}

1.2.4 Barrera Hematoencefálica

Existen numerosas barreras biológicas que dificultan el paso de los medicamentos a los sitios diana de la enfermedad. Para que los fármacos orales puedan lograr una alta biodisponibilidad sistémica, deben tener una alta estabilidad en el tracto gastrointestinal y la capacidad de penetrar en el epitelio intestinal. Así mismo, la administración cutánea, nasal y pulmonar de fármacos requiere un transporte eficiente a través del epitelio. Sin embargo, la administración intravenosa (IV) sigue siendo el método más directo y eficiente para administrar fármacos, que incluyen péptidos, proteínas, moléculas grandes y polinucleótidos.⁴⁵

La BHE regula la homeostasis del sistema nervioso controlando el movimiento de pequeñas moléculas o macromoléculas desde la sangre hasta el cerebro. Permite sólo el transporte selectivo de moléculas esenciales para la función cerebral. En

concreto, más del 98% de los fármacos de molécula pequeña y casi el 100% de los fármacos de moléculas grandes están excluidos de la administración al cerebro.^{46,56,96} La BHE es una barrera física y bioquímica, la cual protege al cerebro de sustancias dañinas del torrente sanguíneo, previniendo el paso y, por lo tanto, la actividad del 98% de los potenciales neurofármacos.^{40,41,43,47,48} La BHE es una delicada red de vasos sanguíneos, la cual restringe la difusión de moléculas grandes o hidrofílicas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y es un obstáculo importante para el tratamiento de la mayoría de los trastornos del SNC y del cerebro.^{15,24,45,46,49}

La BHE está formada por las barreras sangre-cerebro, líquido cefalorraquídeo-cerebro y sangre-líquido cefalorraquídeo.⁷¹ Está compuesta principalmente de células especializadas endoteliales microvasculares cerebrales, pericitos, astrocitos, uniones estrechas, neuronas y por la membrana basal, las cuales en conjunto crean una barrera continua cuya función es proteger al cerebro y controlar el paso de sustancias hacia dentro y fuera del cerebro.^{40,42,50,51,71} Además, la BHE controla el transporte bidireccional de biomoléculas entre los vasos sanguíneos y las células cerebrales.^{52,71} Los transportes paracelulares o transcelulares se pueden realizar a través de la BHE. El transporte paracelular se refiere al paso de solutos entre las células endoteliales, y estas dependen de un gradiente de concentración, mientras que el transporte transcelular se refiere al paso de moléculas a través de las células endoteliales.^{15,26,43}

La BHE tiene varios mecanismos altamente selectivos para el transporte de nutrientes al cerebro, hay seis transportes básicos mediante las moléculas de soluto pueden atravesarla (*Ilustración 3*).^{40,41}

- ✓ **Difusión paracelular pasiva (DPP).** Los espacios intercelulares entre las células epiteliales son los conductos por el cual se transportan las sustancias (vía prácticamente inexistente en la BHE sana debido a la presencia de uniones estrechas).
- ✓ **Difusión transcelular pasiva (DTP).** Las moléculas viajan a través de la membrana celular bicapa hacia el espacio intracelular.

- ✓ **Afluencia de proteínas transportadoras de solutos (PTS).** Endocitosis mediada por transportadores, en la que las moléculas de soluto se unen a transportadores de proteínas de membrana específicos.
- ✓ **Transcitosis mediada por receptores (TMR).** La formación de la vesícula de transcitosis se produce vía unión específica de una proteína sérica a su receptor de transcitosis en el lado apical.
- ✓ **Transcitosis mediada por adsorción (TMA).** Facilita la unión de medicamentos al cerebro a través de la BHE, mediante su interacción con proteínas cargadas negativamente en la superficie de las células endoteliales.
- ✓ **Modulación de unión estrecha (MUC).** No ocurre fácilmente en la BHE sana y el mecanismo de acción no se comprende completamente

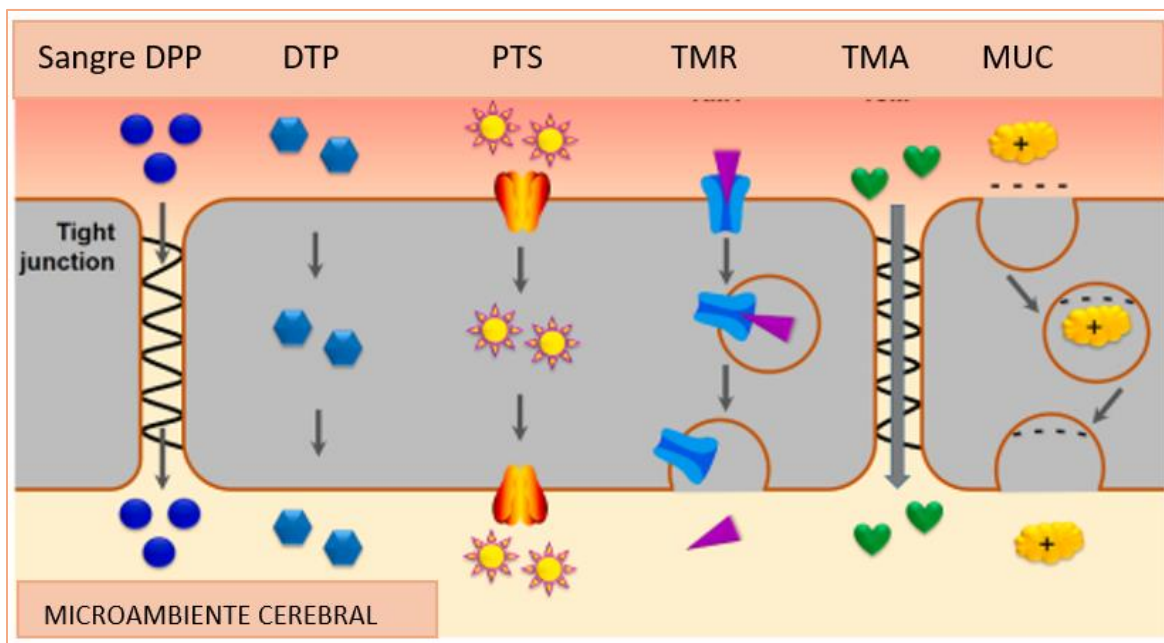


Ilustración 3. Transporte de solutos desde la sangre al cerebro a través de la BHE. (41)

La difusión pasiva es el medio principal de la mayoría de las moléculas y compuestos terapéuticos para ingresar al cerebro desde el torrente sanguíneo. Los fármacos disponibles que se utilizan actualmente para tratar enfermedades neurológicas son pequeños y lipófilos, llegan al SNC a través del DTP para los tratamientos de la EA. La permeabilidad de la BHE también se ve alterada por

cambios dependientes de la edad, lo cual afecta a su estructura y funciones. La BHE es un borde semipermeable altamente selectivo de células endoteliales que evita que los solutos en la sangre circulante crucen de forma no selectiva al líquido extracelular del SNC donde residen las neuronas. Las estrategias de administración de fármacos, como las nanopartículas (NP), son útiles para el transporte a través de la BHE.^{22,41,46,53,117}

El uso de las NT puede proporcionar una estrategia prometedora referente a las enfermedades neurodegenerativas por la dificultad que tienen las moléculas de atravesar la BHE. Tienen baja toxicidad y alta biocompatibilidad, buena estabilidad en sangre y tienen la capacidad de entregar la carga funcional.¹⁵

1.3 Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer

En la práctica clínica, la detección temprana y precisa de los síntomas asociados con la EA representa un avance desafiante pero vital en la atención de los px. En general, un px con indicadores tempranos se presentará en un ambiente de atención primaria para iniciar su tratamiento. Sin embargo, en algunos px, se pueden observar cambios más pequeños en la cognición y/o el comportamiento en una visita de bienestar de rutina o durante una consulta para discutir otras preocupaciones.

El proceso de diagnóstico de la EA se puede dividir en los siguientes pasos:

- **Detectar**

Debido a su apariencia tan diversa, la EA puede confundirse con otras enfermedades concurrentes, lo que hace que su detección sea extremadamente difícil. Los médicos suelen dedicar poco tiempo a los px, por lo que es fundamental que puedan reconocer de forma rápida y precisa los primeros síntomas y signos asociados con la EA.

- **Evaluación y diferenciación**

El médico debe efectuar primero una evaluación clínica completa para descartar otras posibilidades de DC no relacionadas con la EA, cuando un px presenta síntomas compatibles con las primeras etapas de la EA.

Durante la evaluación inicial, el objetivo principal del médico debe ser descartar cualquier causa potencialmente reversible de DC, como depresión o deficiencias de vitaminas, hormonas y electrolitos. Una historia exhaustiva debe ser parte de la evaluación inicial para identificar posibles factores de riesgo asociados con la EA, como los antecedentes familiares de la EA o deficiencias relativas de primer grado. En casos complejos o donde se cree que un px tiene EA después de la evaluación inicial en atención primaria, podría ser necesario referirse a un especialista en demencia, como un neurólogo, geriatra o psiquiatra geriátrico, para una evaluación más instancia.

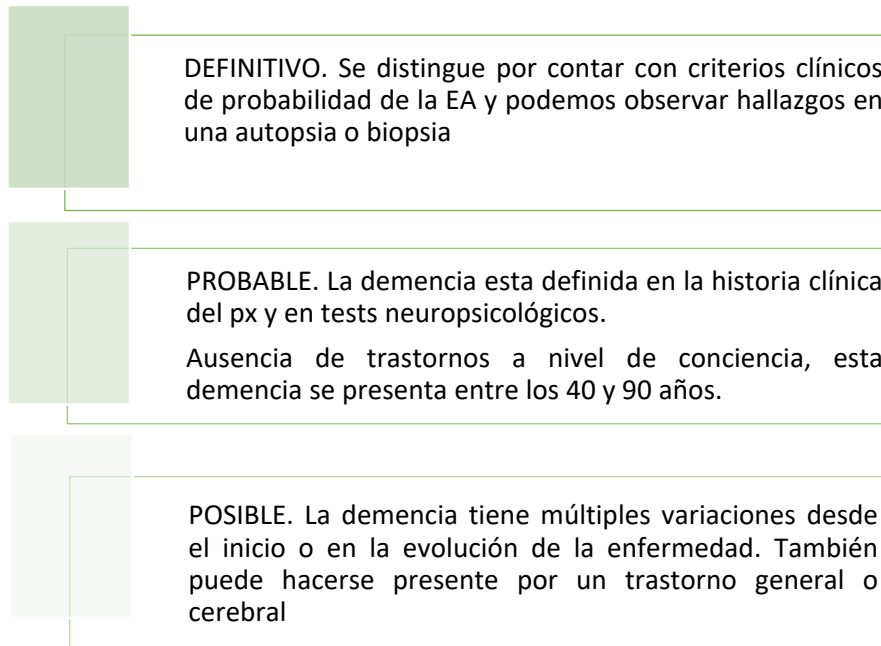
- **Diagnosticar**

La EA sólo se diagnosticaba post mortem, hasta que se logró desarrollar la capacidad de determinar la patología subyacente asociada con la enfermedad de nuevas maneras, a partir de imágenes y BM de fluidos.

- **Tratamiento**

Después de un diagnóstico temprano, la función del médico es discutir las opciones de manejo y tratamiento disponibles con el px, el cuidador y la familia, al mismo tiempo que brinda apoyo práctico y emocional según sea necesario. Numerosos tratamientos farmacológicos han recibido aprobación regulatoria para tratar los síntomas leves a graves de la EA.^{55,72} (Ilustración 4).

Los profesionales de la salud clasifican el diagnóstico de la EA en tres categorías:



En 2007, el International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer Disease propuso nuevos criterios diagnósticos de investigación. Estos criterios se basaron en evidencia tanto clínica como biológica. Con la posibilidad eventual del uso de BM específicos.²³

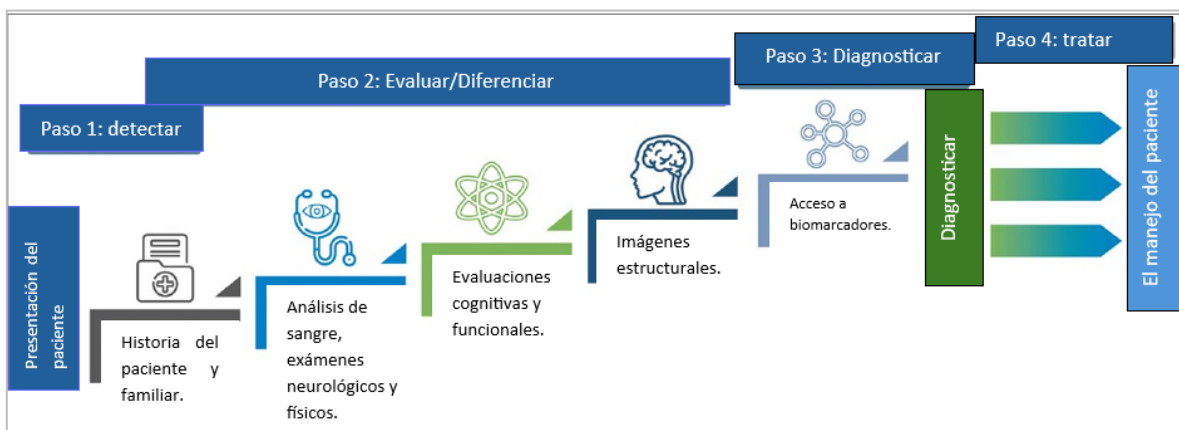


Ilustración 4. Infografía paso a paso para resaltar las etapas clave dentro del proceso de diagnóstico. (72)

1.4 Tratamiento farmacológico para la Enfermedad de Alzheimer

En cuanto a la complejidad neuropatológica de la enfermedad, los objetivos de las estrategias terapéuticas y los tratamientos novedosos son dirigidos a múltiples dianas y pretenden ser administrados en las fases iniciales de la enfermedad.⁶¹

Cuando tenemos una sospecha razonable de un diagnóstico, debemos notificar al px y a su familia sobre el diagnóstico y el curso del tratamiento.³ El tratamiento de la EA es complejo, el manejo actual debe enfocarse en apoyar el mantenimiento de la función física y mental, controlar los síntomas psicológicos y conductuales, y por último retrasar los síntomas de la enfermedad.²⁹ El objetivo principal del tratamiento debe ser el mejoramiento de su rendimiento cognitivo y funcional, lo que aumentará su autonomía personal, teniendo como alcance mejorar la calidad de vida del px y de la familia, estimular las capacidades mentales, estimular la propia identidad, autoestima, minimizar el estrés y evitar reacciones psicológicas anómalas.^{3,29} Es por ello que los métodos de prevención pueden retrasar el avance de la enfermedad significativamente y actualmente se consideran la mejor estrategia antes de las etapas avanzadas de la EA.⁵⁶

Los medicamentos pueden curar, detener o prevenir las enfermedades, pero también pueden dar lugar a síntomas adversos que alteren o empeoren algún aspecto del px. En función del diagnóstico del px el médico especificara la dosis, vía, frecuencia de administración, horario idóneo de administración, incompatibilidades alimentarias y/o farmacéuticas, etc.

En etapas tempranas o moderadas de la enfermedad, los fármacos útiles para el manejo de la EA funcionan mejor. Pueden evitar que la perdida de la memoria empeore con el tiempo, pero es fundamental comprender que ninguno de estos medicamentos detiene la progresión de la enfermedad.^{29, 65}

El tratamiento farmacológico en la EA presenta tres grandes ámbitos:⁹

Tratamiento de estabilización

- Este tratamiento pretende interferir en los eventos bioquímicos cerebrales que conducen a la muerte neuronal.

Tratamiento sintomático cognitivo

- El tratamiento pretende modificar el curso de la enfermedad, tratando de mejorar el estado cognitivo del px.

Tratamiento sintomático de los trastornos psicológicos y del comportamiento

- Este tratamiento busca la mejora de ciertos síntomas como la ansiedad, depresión, agresividad, delirios y alucinaciones.

Si bien no existe un solo medicamento que pueda curar o estabilizar permanentemente la EA, existen dos grupos de fármacos cuyo uso están autorizados ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), los cuales son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) para la EA **leve a moderada**, y la memantina, un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), para la EA **moderada y grave**.^{11,22,46,64} Desafortunadamente, ninguno de estos medicamentos disponibles ralentiza o detiene la progresión de la enfermedad.⁷³

1.4.1 Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Actualmente los fármacos aprobados por las autoridades sanitarias se conocen como IACE, las cuales se caracterizan por inhibir una enzima, la acetilcolina. Al inhibir esta enzima, la acetilcolina no se destruye, es decir, tiene una mayor cantidad disponible de actuar sobre la neurona receptora.^{3,11,29}

Entre ellos se describen donepezilo, rivastigmina y galantamina, los cuales no muestran diferencias entre ellos, respecto a los perfiles de seguridad y eficacia. Son medicamentos de primera línea para el tratamiento de la EA y se asocian con mejoras leves en la función cognitiva, el comportamiento y las actividades de la vida diaria.^{58,60} Han demostrado eficacia para la EA **leve a severa**.^{29,74}

Donepezilo.

Es un inhibidor reversible, específico de la acetilcolinesterasa, y derivado del piperidínico (*Ilustración 5*).^{11,35,69,75} Aprobado por la FDA en 1996 para el tratamiento de la EA y actualmente comercializado.^{11,35} Está indicado para el tratamiento sintomático de la EA de **leve** a **moderadamente grave**.^{3,75,76} Su absorción es del 100% vía oral, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente de 3 a 4 horas, por lo cual, presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (96%) y una vida media de 70 horas, por lo cual su administración es una vez al día.^{35,77}

Se debe de tomar una sola dosis al día de 5 o 10 mg. La dosis máxima al día es de 10 mg. Se puede administrar con alimento ya que no interviene en la absorción del fármaco. El horario adecuado para su administración es por las noches, antes de acostarse. Su metabolización es vía hepática a través del citocromo P450 isoenzimas 2 D6 y 3 A4. La excreción es principalmente por vía urinaria, con una mínima proporción excretada en heces.^{35,75,77}

La dosis de 5 mg/día se debe mantener durante un mes, para poder evaluar las primeras respuestas clínicas del tratamiento y para que se alcancen las concentraciones del estado estacionario de hidrocloreto de donepezilo. Después de la evaluación clínica del tratamiento durante un mes con 5mg/día la dosis puede incrementar hasta 10 mg/día. No se debe de interrumpir el tratamiento ya que se ha observado la reducción gradual de los efectos beneficiosos.^{29,35,77} Debido a su hidrofiliidad (se disuelve fácilmente en agua), el donepezilo tiene una capacidad limitada para ingresar al cerebro y debe tomarse con frecuencia, lo que puede tener efectos secundarios graves relacionados con la síntesis de colágeno.^{19,54}

Con respecto el perfil farmacocinético, sus concentraciones plasmáticas pueden aumentar cuando se administran con ketoconazol o quinidinas (inhibidores del citocromo P450), o pueden disminuir cuando se administra juntamente con difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina y rifampicina (inductores del CYP 3 A4 y 2 D6). Estudios formales han mostrado que el

donepezilo no afecta la farmacocinética de la teofilina, la cimetidina, la warfarina o la digoxina.^{35,77}

Los efectos adversos más frecuentes son los colinérgicos como náuseas, vómitos, diarrea, calambres musculares, cefalea, alteraciones de sueño, etc. A comparación con la tacrina presenta menos reacciones adversas ya que tiene mayor afinidad en el sistema nervioso central.^{35,54,75}

Está clasificada dentro de la categoría C de riesgo para el embarazo. No se conoce el riesgo para el feto y no se sabe si se excreta en la leche materna por lo tanto su administración durante la lactancia no se aconseja.^{75,77}

En un estudio sobre el donepezilo en el DTA, los px con EA leve-moderada se beneficiaron del tratamiento con donepezilo, que incluyó una disminución de los trastornos conductuales.⁷⁶

En otro estudio clínico, se evaluaron a 295 px con EA de moderada a severa, tratados con donepezilo. Howard R. y colaboradores valoraron si el px se beneficiaría al continuar con este tratamiento o si sería beneficioso agregar memantina al tratamiento inicial. Los hallazgos mostraron que existen ventajas en la cognición y funciones significativas. Después de completar el tratamiento con donepezilo durante 52 semanas, los resultados mostraron que la combinación de memantina y donepezilo en la terapia no confería ningún beneficio adicional al estado cognitivo y funcional. El estudio de memantina por sí solo se asocia con una disminución de los síntomas psicológicos y conductuales.^{29,78}

Existe evidencia de que el donepezilo es eficaz para mejorar y mantener los resultados globales a corto y medio plazo (12-24 semanas), y esto está respaldado por un gran ensayo abierto que examinó la eficacia del donepezilo en un entorno clínico de rutina.¹¹

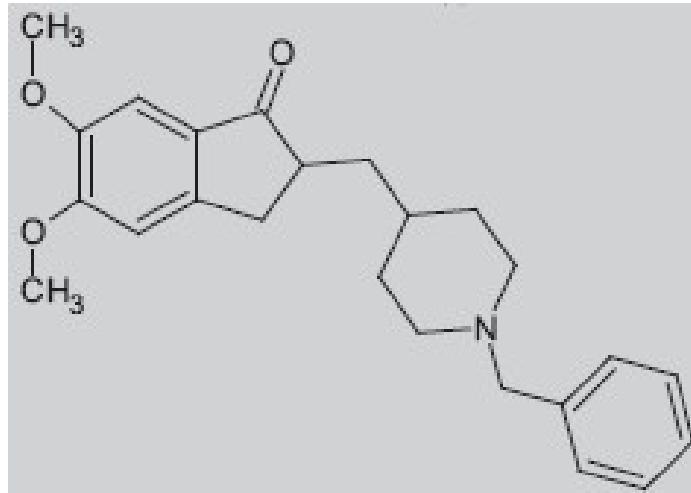


Ilustración 5. Estructura química de Donepezilo. (22,62)

Rivastigmina

Pertenece al grupo farmacológico de psicoanalépticos, anticolinesterásicos. (Ilustración 6) Este inhibidor de carbamato tipo acetil-y butirilcolinesterasa está diseñado para mejorar la neurotransmisión colinérgica por atenuar la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionales intactas.^{22,35,68,79,80} Ha sido aprobada por la FDA en el año 2000.³⁵ La Rivastigmina está indicada para el tratamiento sintomático de la DTA leve a moderadamente grave o para la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. Su absorción luego de una dosis oral es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. La rivastigmina ejerce su acción inhibitoria predominantemente en el SNC y tiene una mínima acción periférica.^{22,35,69,80} La rivastigmina puede tener un impacto positivo sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico. Interactúa de manera covalente con sus enzimas dianas, resultando en un complejo que inactiva las enzimas temporalmente.⁷⁹

Su unión a proteínas séricas es del 40%., la vida media plasmática es sólo de 1.5 horas, pero su uso es cada 12 horas, ya que el fármaco se une covalentemente a la enzima con una duración de acción de 7 a 9 horas, aún luego de la desaparición en sangre. Al ser un sustrato de la

colinesterasa, su metabolización es por esta vía, los productos de la hidrólisis se eliminan en un 95% por la vía urinaria.^{11,35,81}

La dosis recomendada es de 6-12 mg/día vía oral y 4.6-9.5 mg/día vía transdérmica durante 6 meses.^{3,16,29}

La dosis oral inicial es de 1.5 mg cada 12 horas, la cual se debe de aumentar solo si es bien tolerada como mínimo después de dos semanas. Incrementa a 3 mg, 4.5 mg y 6 mg respetando la misma frecuencia y solo debe ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente.⁷⁹ La dosis oscila entre 3 a 6 mg para proporcionar el máximo beneficio terapéutico. La dosis inicial del parche es de 4.6 mg durante 4 semanas, aumentando a 9.5 mg. La rivastigmina debe de administrarse con el desayuno y con la cena.^{35,79,82} La dosis de mantenimiento es de 1.5 a 8 mg cada 12 horas y la dosis máxima recomendada es de 12 mg al día.⁸⁰

Durante el embarazo en animales, la rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta y durante la lactancia, en la leche materna se excreta, son los únicos casos clínicos reportados. Se desconoce si esto llegara a ocurrir en humanos, por lo que se recomienda no administrar rivastigmina durante la etapa de gestación y lactancia.⁷⁹

Si se presentaran reacciones adversas como náuseas, vómito, diarrea, mareo, disminución de apetito, hemorragia gastrointestinal, hepatitis tóxica, asma bronquial, equimosis, exantema y agresividad. La dosis diaria deberá reducirse gradualmente a la dosis anterior bien tolerada o interrumpirse el tratamiento.^{29,79,80}

Una revisión realizada por Birks y colaboradores, en el cual se consideraron nueve ensayos con un total de 4,775 participantes, concluyó que la rivastigmina beneficia a las personas con EA leve a moderada en comparación con un placebo a las 26 semanas. De hecho, el parche transdérmico de rivastigmina de 9,6 mg demostró la misma eficacia, pero menos efectos secundarios que las cápsulas.¹¹

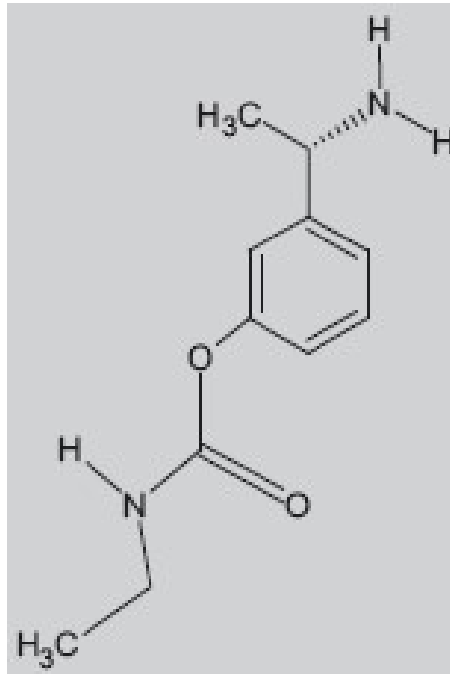


Ilustración 6. Estructura química de Rivastigmina. (22,62)

Galantamina

La galantamina es un alcaloide terciario, inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa (*Ilustración 7*).^{3,35,83} En el año 2001 fue aprobado para su uso en EE. UU.^{20,83} Se utiliza para la DTA de **leve a moderadamente leve**.^{3,22,32} La unión a proteínas plasmáticas es baja (18%), la vida media plasmática es de 5 a 6 horas, se debe administrar cada 24 horas y se recomienda que se administre por la mañana con alimentos.³⁵

La dosis recomendada es de 16 a 24 mg/día, iniciando el tratamiento con dosis de 8 mg/día e incrementando 8 mg/día cada 4 semanas, durante 8 a 28 semanas.^{29,84} La dosis máxima es de 24 mg/día. Este medicamento demostró mejorar las capacidades cognitivas. Como efectos adversos se pueden mencionar náuseas, vómito, diarrea, anorexia, pérdida de peso y puede afectar la calidad de sueño.^{3,35,83,84}

Los estudios in vitro confirman que el citocromo P-450 2D6 y 3A4 fueron las principales isoenzimas citocromo P-450 involucradas en el metabolismo de la galantamina.⁸³ No hay estudios que valoren el uso de galantamina en embarazo y lactancia, por lo que se aconseja que se evite tomarlo.

Varios ensayos controlados aleatorizados (ECA) compararon la eficacia clínica de la galantamina vs placebo. El beneficio parece variar dependiendo de la dosis, teniendo mayores beneficios en la cognición con 16 y 32 mg/día después de 21-26 semanas de tratamiento. Todos los estudios encontraron que los participantes que recibieron galantamina (16 mg/día, 24 mg/día y/o 32 mg/día) experimentaron un deterioro significativamente menor con galantamina en comparación con placebo.¹¹

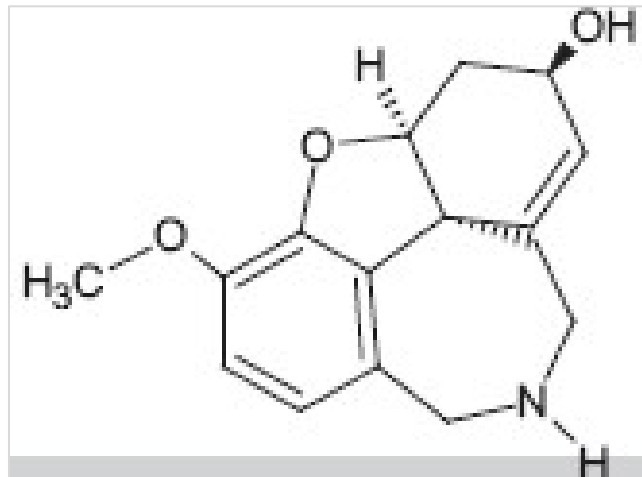


Ilustración 7. Estructura química de Galantamina. (22,62)

Los IACE deben utilizarse con precaución en px con los siguientes antecedentes: epilepsia, insuficiencia renal o hepática, retención urinaria, asma o enfermedad pulmonar obstructiva, arritmias (excepto fibrilación auricular), bradicardia, bloqueo AV del 3er grado, QT prolongado, síndrome de seno enfermo, síncope, hipotensión y ulcera péptica activa, ya que puede tener el px complicaciones de salud. Los IACE para algunos px presentan mejoría significativa de los síntomas, mientras que otros no muestran mejoría alguna, suelen presentar efectos adversos leves, transitorios dosis-dependientes.^{3,4,20,29,64}

1.4.2 Moduladores de la transmisión glutamérgica (antagonista de los receptores N-metil-D-Aspartato-NMDA)

Memantina

Es un inhibidor del receptor NMDA, como monoterapia es bien tolerado, se ha encontrado que a partir de su uso hay mejoría en las actividades de la vida diaria, comportamiento y funcionamiento global (Ilustración 8).²⁹ Es un antagonista no competitivo de los receptores del NMDA, que se une reversiblemente a estos receptores bloqueando la entrada de Ca^{2+} y disminuyendo la concentración del glutamato.^{3,16,29,35,85} Este antagonista de NMDA actúa sobre el sistema glutamatérgico bloqueando los receptores NMDA, lo que disminuye los efectos de la actividad del glutamato en las células cerebrales. Este mecanismo de acción es especialmente relevante debido a que la fisiopatología de la EA que involucra la excitotoxicidad relacionada con el glutamato. El glutamato es beneficioso para el aprendizaje y la memoria cuando está presente en niveles normales, sin embargo, si los niveles se vuelven demasiado altos, el glutamato puede sobreestimular las células nerviosas causando apoptosis a través de la excitotoxicidad.^{15, 64} Se utiliza para la DTA de **moderada** a **grave**.^{3,29}

La memantina tiene una biodisponibilidad del 100% y su absorción no se modifica con los alimentos. No se metaboliza por el citocromo P450 y se excreta por vía renal.^{35,86}

Tiene una dosis recomendada de 20 mg al día, con una dosis inicial de 5 mg al día y aumentos semanales de 5 mg hasta alcanzar la dosis. Su vida media es de 70 horas.^{3,16,29,86} Se debe administrar por vía oral cada 24 horas, siempre a la misma hora. Se recomienda que en px con depuración de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de memantina se reduce un 50% de la dosis recomendada.²⁹

Al comenzar el tratamiento con memantina, es necesario llevar a cabo una evaluación al mes para ajustar la dosis y evaluar los posibles efectos adversos. Además, para identificar la respuesta clínica significativa al tratamiento.²⁹ Los efectos adversos de la memantina son generalmente bien tolerados; sin embargo, se han informado constipación, somnolencia, mareo, insomnio, hipertensión, cefalea, rinitis y anorexia. Con menor frecuencia se representa confusión y ansiedad, sin embargo, no hubo

diferencia significativa en comparación con placebo. Protege al cerebro de los niveles excesivos de un neurotransmisor llamado glutamato, que sobre estimula las neuronas y puede dañarlas.^{25, 29, 67} La memantina se puede administrar en combinación con un IECA, ya que tienen mecanismos de acción complementarios. Su combinación beneficia a los px con efectos generalmente aditivos, sin aumentar los efectos adversos.¹⁶

La eficacia y seguridad de la memantina en la EA moderada a severa fue valorada en un estudio de Reisberg donde administraron 20 mg de memantina a lo largo de 24 semanas a un grupo de px. Los px tratados con memantina mostraron una reducción en el rango de declinación cognitiva en comparación con los px tratados con placebo, y tuvieron una buena tolerancia y seguridad del medicamento con pocos efectos adversos.³⁵

Un estudio concluyó que la administración de memantina a una dosis de 20 mg cada 24 horas durante seis meses mejoró ligeramente la cognición y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria en px diagnosticados con EA moderada a grave. A diferencia de otro estudio, los px que recibieron donepezilo para la EA moderada a grave tomaron 20 mg de memantina o placebo todos los días durante 24 semanas. Se observó leves mejoras en la cognición y en las actividades diarias en los px que tomaron memantina.

Por último, un estudio evaluó la eficacia y la seguridad de 20 mg de memantina por día durante 24 semanas en px que ya tomaban donepezilo, rivastigmina o galantamina para la EA leve a moderada. La adición de memantina no se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo. La ausencia de efectos adversos fue consistente con los hallazgos de otros estudios de monoterapia con memantina.⁵⁸

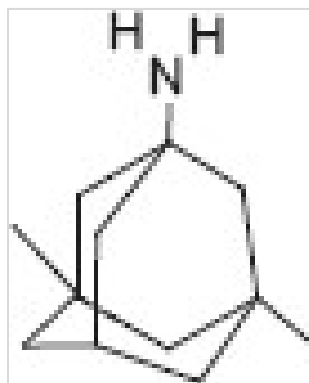


Ilustración 8. Estructura química de Memantina. (22,62)

Aunque los antagonistas de los receptores de NMDA y los IACE pueden retrasar la progresión de la EA, ningún fármaco puede revertir la progresión. (*Anexo 1*)

Otros fármacos utilizados para el tratamiento de los trastornos psicológicos y del comportamiento en la EA, son:

Ansiofíticos

Los fármacos más utilizados para el tratamiento de la EA son las benzodiazepinas (BZD), ya que tienen un efecto ansiofítico y sedante. Las BZD, según sus características, tienen una indicación preferente para el tratamiento de la ansiedad, el insomnio e incluso convulsiones. Sin embargo, también pueden presentar reacciones adversas, las cuales varían en función de la dosis y la vía de administrar, entre las reacciones adversas más comunes en el ámbito neuropsiquiátrico son la reducción de la capacidad de realizar movimientos coordinados, somnolencia, amnesia, obnubilación, trastornos de la coordinación de los movimientos (ataxia), desorientación, etc. Estas reacciones pueden facilitar caídas, también pueden provocar estreñimiento, dificultad miccional, retención urinaria e incontinencia, agresividad, irritabilidad, ansiedad o excitación.

Desde la década de los cincuenta, se ha utilizado las BZD; sin embargo, su consumo crónico en la EA se ha asociado a múltiples efectos secundarios, como el abuso y la dependencia de estas drogas.^{9, 55, 87-89}

Hipnóticos y sedantes

Existen diferentes grupos de hipnóticos que se pueden prescribir, como las BZD, los barbitúricos, el meprobamato, entre otros. Se descubrió que algunos px habían comenzado a desarrollar adicción o tolerancia a las BZD. Por eso es necesario evaluar la causa del insomnio y aplicar las normas higiénicas del sueño.

Las BZD tienen un efecto hipnótico y sedante, son fármacos eficaces para px con ansiedad aguda y trastornos graves del sueño. La elección de uno de ellos dependerá del estado cognitivo del px y del tiempo que dure el efecto deseado. Por ejemplo, si el px tiene dificultad de conciliar del sueño se puede administrar una BZD de absorción rápida y efecto de corta duración, ahora, si el px se despierta en la madrugada, se recomiendan administrarse fármacos de acción intermedia o larga. Los trastornos afectivos están estrechamente asociados con el riesgo de demencia y, a menudo, impulsan el inicio del tratamiento con BZD, y cuando no se consideran los trastornos afectivos, puede haber una asociación defectuosa entre el inicio de BDZ y la demencia.^{88,89}

Antihistamínicos

El médico puede usar antihistamínicos en los casos en que el px sufre una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o no tolera otros fármacos ansiolíticos. Entre estos fármacos podemos citar a la hidroxicina, defengidramina, clometiazol, el hidrato de cloral y el zolpidem.⁹

Antidepresivos

Los antidepresivos tienen un impacto sobre el estado de ánimo del px, efectos sedantes, efectos anticolinérgicos, disminución de la tensión arterial y, además, pueden modificar la función del corazón.⁹

Neurolépticos (antipsicótico)

Estos fármacos tienen propiedades diferenciadas en cuanto a sus efectos terapéuticos y efectos adversos. Las indicaciones de advertencia previas a su uso son el presentar estados de agitación, delirio y alucinaciones. Algunos de los efectos adversos que pueden presentar son la sedación, somnolencia, lentificación, reducción de la capacidad de efectuar

movimientos coordinados y reducción de la actividad motora espontánea (acinesia). Pueden afectar a la función cardiovascular, provocando hipotensión, taquicardia y arritmias.

Los dos neurolepticos más usados son la tioridazina y el haloperidol, aunque se están investigando nuevos neurolepticos de acción selectiva como la risperidona y la olanzapina.⁹

Aunque algunos síntomas conductuales pueden mejorar con fármacos antipsicóticos, se han relacionado con tasas de mortalidad más altas

Los antipsicóticos atípicos pueden mejorar algunos síntomas conductuales, pero se han asociado con mayores tasas de mortalidad en px mayores con demencia.⁵⁸

Además de los problemas cognitivos y funcionales relacionados con la atrofia cerebral progresiva, los px diagnosticados con EA presentan una variedad de problemas médicos. La deshidratación, la diarrea, el estreñimiento, las caídas frecuentes, la incontinencia e incluso un estado de confusión mental aguda o delirio pueden ser algunas de las afecciones que los px pueden presentar.^{9,58}

1.5 Limitaciones de la terapéutica actual en la EA

El fracaso de la terapia se puede atribuir a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas desfavorable de los fármacos. Este fracaso es el resultado de una química y física inadecuada de los fármacos como la hidrofobicidad (absorción desfavorable por parte de las membranas biológicas debido a la BHE), los parámetros farmacocinéticos desfavorables como la corta vida media y la toxicidad para los tejidos (hepatotoxicidad, neurotoxicidad o toxicidad renal). Por lo tanto, es necesario desarrollar estrategias para mejorar la eficacia, el transporte a través de la BHE, la biodisponibilidad y simultáneamente limitar los efectos adversos de los fármacos para el tratamiento de la EA. Señalando que podría mejorar la farmacocinética y farmacodinámica de los mismos además de presentar una toxicidad mínima, el uso de la NM mediante el diseño de fármacos conjugados con NP sería una solución para este problema.

Además, la integración de sistemas de administración de fármacos en NP puede mejorar la efectividad de un tratamiento, ya que aumentaría su selectividad, limitada a la localización de la patología causante de la EA. Más adelante profundizaremos los potenciales usos de la NM en el campo del diagnóstico y el tratamiento de la EA.⁴⁰

1.6 Necesidad de la nanotecnología como nueva estrategia para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

El principal problema en el campo de la terapéutica contra la EA es la disponibilidad de fármacos en el SNC. La presencia de una BHE semipermeable representa un obstáculo para la transmigración de moléculas neuroterapéuticas (como fármacos, péptidos, vectores y moléculas) a través de ella y hacia el SNC. La BHE y su transporte selectivo de moléculas al cerebro se oponen a la administración eficaz de agentes terapéuticos.

La BHE tiene un impacto negativo en la tolerancia y eficacia de los medicamentos, dado que requiere dosis considerablemente mayores para alcanzar los niveles por encima de la concentración mínima efectiva en el cerebro.

La NT que incluye sistemas de NP ofrece una oportunidad para superar estos problemas y puede usarse como sistemas de caballo de Troya para transportar moléculas activas a través de la BHE reduciendo así la toxicidad y mejorando la eficacia terapéutica. Un elemento crucial en el desarrollo de NM es el manejo de medicamentos y la liberación controlada de estos en los sitios específicos de la enfermedad. Por tanto, agregar sistemas de administración farmacéutica basados en NT puede aumentar la efectividad de un tratamiento. La biodisponibilidad de los fármacos puede ser aumentada efectivamente a través de la BHE hacia el SNC con efectos secundarios mínimos o nulos si se administra con la ayuda de NP de 100 nm de tamaño. Además, estas NP están diseñadas para ser biocompatibles, cuando sus propiedades magnéticas y ópticas mejoren, podrán convertirse en sustitutos eficaces para el diagnóstico precoz. La función de liberación a demanda es muy importante porque garantiza la administración de cantidades precisa de fármacos, lo que es fisiológicamente eficaz sin causar toxicidad. Sus aplicaciones

en la administración de fármacos han sido bien documentadas en el campo del neuroSIDA y la EA. ^{21,51,97-99}

2. Objetivo de estudio

1. Realizar una revisión bibliográfica de los últimos 15 años relacionados con los nanosistemas empleados en el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.
2. Analizar las ventajas y limitaciones del uso de la NM en px con la Enfermedad de Alzheimer.

3. Planteamiento del problema

No existe cura alguna para la EA, pero los medicamentos aprobados por la FDA pueden tratar los síntomas. La aplicación de las nanopartículas se utiliza como tratamiento alternativo, obteniendo así un mejor resultado que los medicamentos convencionales. Estos tienen como objetivo mejorar la biodisponibilidad, farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos, minimizando la toxicidad o efectos secundarios que puedan presentar. El uso de los nanomedicamentos tiene como ventaja liberar el fármaco de manera controlada en el sitio diana y así cada px puede tener un tratamiento personalizado.

4. Metodología

Se realizará una revisión bibliográfica de un total de 118 referencias bibliográficas mediante artículos científicos, artículos de revisión, libros, tesis, páginas web y proyectos publicados en los últimos 15 años. Las referencias bibliográficas citadas en este trabajo de investigación se encontraron en diversas plataformas como, Pubmed, NCBI, SciELO, ELSEVIER, Mundo nano, International Journal of Nanomedicine, Journal of Alzheimer's Disease, Revista Mexicana de Neurociencia, Panamerican Journal of Neurophychology, etc. También se realizará una selección específica de las referencias bibliográficas mediante palabras clave en idioma español e inglés para filtrar los resultados. Las palabras utilizadas para la búsqueda de información son: NM, NP, NT, nanociencia, nanotechnology,

nanoscience, nanobiotecnología, Alzheimer, demencia, Richard Feynman, diagnóstico, tratamiento, liberación de fármacos, Alzheimer's disease, BHE, etc. Se buscarán ejemplos de enfermedades en el cual la NM ha tenido avances en los últimos años para tratarlas como el cáncer, Parkinson y VIH/SIDA, entre otros. Por último, son de suma importancia los artículos que expliquen casos clínicos, en los que tenga la función de la NM sea de suma importancia.

4.1 ¿Que son las nanotecnologías?

La NT constituye un campo multidisciplinario que reúne a químicos, físicos, biólogos, farmacólogos, médicos, clínicos, veterinarios y muchos otros especialistas que logran manipular y controlar la materia en dimensión a nanoescala mediante el uso de conocimientos científicos de las diferentes industrias. De esta manera, todas las herramientas y tecnologías empleadas en el campo de la nanociencia se llaman NT. Se prevé que esta amplia gama de campos de investigación conducirá el desarrollo de nuevos paradigmas en el conjunto de herramientas médicas.^{68,93,100-103} La biodisponibilidad y el perfil cinético de los fármacos en sistemas biológicos se han mejorado debido a la aplicación de NT en sistemas de administración de fármacos.^{13,104}

El campo de la NT está avanzando en la detección molecular, el descubrimiento, la administración y el seguimiento de fármacos para enfermedades persistentemente difíciles, como el cáncer y los trastornos neurodegenerativos.⁵ La NT implica la obtención de imágenes, la medición, el modelado y la manipulación de la materia a esta escala.¹⁰³ Las NT son una colección de conocimientos y técnicas mediante las cuales se crea, manipula y visualizan objetos y dispositivos en escala nanométrica ($1 \text{ nm} = 10^{-9}$). La investigación en NT despuntó luego de la invención de microscopios atómicos y electrónicos a finales de la década de 1980, lo cual permitió elaborar materia prima nanotecnológica con precisión, y dispositivos para el uso industrial.^{41,52,92,100,101} Utilizando técnicas de traducción de señales muy eficientes, la NT puede ayudar en la detección temprana de EA. La transducción de señales es un proceso mediante el cual una señal biológica se transforma y amplifica para ser registrada.⁵⁴

4.2 Nanomedicina

La aplicación médica de la NT se denomina NM. La NM se centra en lograr mejores diagnósticos, una mayor prevención de enfermedades, mejores tratamientos, menos efectos secundarios y una mejor calidad de vida de los px.^{68,100,105,106} El campo de la NM es la ciencia y la tecnología de diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades y lesiones traumáticas, de aliviar el dolor y de preservar y mejorar la salud humana, utilizando herramientas y conocimientos moleculares del cuerpo humano.^{68,101,103}

El objetivo de la investigación en NM es desarrollar NP que puedan ser capaces de llegar de forma específica al órgano diana atravesando las distintas barreras del organismo y actuar en el lugar deseado, evitando causar efectos adversos no deseados en el organismo asegurando que la administración de estos sea seguros y eficientes.

Para que los fármacos actúen solo a nivel local tenemos dos estrategias de biodistribución, pasiva o activa. En la [biodistribución pasiva](#) los NP emplean la separación que existe entre las células endoteliales para atravesar dichos espacios intercelulares y llegar al intersticio afectado. Por otro lado, en la [biodistribución activa](#) se basa en utilizar NP para la vehiculización de fármacos, los cuales serían dirigidos de manera selectiva al tejido objetivo siendo los fármacos liberados solo al alcanzar el lugar deseado. Al actuar localmente evitamos producir efectos indeseados a otros niveles.⁹⁸

Debido al tamaño de estas estructuras, las NP pueden atravesar distintas barreras biológicas que los fármacos convencionales no consiguen hacer de manera eficaz. La principal sería la BHE, que ya hemos explicado que constituye una gran dificultad en el tratamiento de la EA, así como en otras patologías que afecten al sistema nervioso central (SNC).^{40,99,103}

El primer paso para implementar la idea de liberación controlada de fármacos en un tejido deseado es integrar el medicamento con la NP. Se puede realizar

encapsulando el fármaco en el interior del NP o incorporándolo a la superficie exterior del NP mediante un enlace covalente o no covalente.^{40,68,99}

Para superar los obstáculos que los productos farmacéuticos enfrentan por el SNC y que deben superar para penetrar en el BHE, se requieren enfoques innovadores para el desarrollo de fármacos. Algunos de los enfoques basados en NT incluyen polímeros, portadores de lípidos sólidos, lipoportadores, NP basadas en lipoproteínas, NP cargadas de curcumina, portadores a base de metales, conjugados de NP, cubosomas, administración intranasal de NP, NP inorgánicas, etc.⁴¹ A pesar de la capacidad de las NP para atravesar en la BHE, solo alrededor del 5% del fármaco es capaz de llegar al cerebro, el otro 95% existente del fármaco se encuentra situado en un sitio de acción inexacto, lo que puede provocar posibles efectos secundarios sistémicos, ya que la vía convencional de administración de fármacos no logra entregar el agente al cerebro con precisión.^{26,48}

Sin embargo, se ha demostrado que la administración intranasal de fármacos facilita la administración directa de agentes terapéuticos al SNC a través de los nervios olfatorio y trigémino de la cavidad nasal evitando efectos secundarios y mejorando la eficacia de los neuroterapéuticos. Algunas ventajas de la administración nasal incluyen la facilidad de administración, la no invasividad, la buena aceptabilidad del px, el inicio rápido de la acción, la superficie de absorción relativamente grande y permeable, la reducción de la actividad enzimática y la evitación del metabolismo hepático de primer paso. Además, la administración intranasal es segura y no invasiva, el fármaco es capaz de superar el metabolismo hepático de primer paso, así como la degradación del fármaco, lo que aumentará la biodisponibilidad del fármaco.^{26,48,49,107,108}

4.3 Nanopartículas

En la literatura, se ha utilizado términos como nanovehículo, nanovector, nanoestructura, nanoconstrucción y de más para referirse a la palabra

"nanopartícula".¹⁰⁰ A nivel celular, atómico y molecular, las NP frecuentemente poseen propiedades únicas en términos químicos y físicos.^{42,43,45,93}

La relación entre la masa y el área superficial se ajusta al reducir el tamaño de una partícula. Debido a que la parte reactiva de la partícula está en la superficie, el aumento del área de superficie relativa aumentará la reactividad de una cantidad determinada de material.^{103,104} Además, la capacidad de crear estructuras tridimensionales de múltiples componentes de NP permite un gran grado de flexibilidad para diseñar sistemas de administración de fármacos que puedan cumplir varias propiedades deseadas, entre ellas mejorar su farmacocinética, farmacodinamia y biodisponibilidad.^{42,43,45,93} Las NP se definen como partículas sólidas o dispersiones de partículas con tamaños que oscilan entre 1 y 100 nanómetros (nm, unidad del Sistema Internacional de Unidades ⁹³), un nm es igual a 10^{-9} metros. Se ha sugerido que la NP puede usarse como una herramienta para mejorar la entrega de fármacos desde el torrente sanguíneo al cerebro.^{40,66,93,110,109} Así mismo, el término NP se describe como "un material manufacturado o natural que posee partículas no unidas, agregadas o aglomeradas cuyas dimensiones externas están entre 1 y 100 nm", según la Comisión de la EE.UU.⁹³

El uso de terapias basadas en NP puede brindar la capacidad de superar barreras biológicas, administrar eficazmente fármacos hidrofóbicos y productos biológicos de manera efectiva y atacar áreas afectadas por enfermedades en particular.^{35,111} Estas son partículas sólidas que se presentan en una gran variedad de tamaños, composiciones y características.^{66,68,100} Las NPP son eliminadas por el torrente sanguíneo si su escala supera los 100 nm, mientras que, si su escala está por debajo de 10 nm, se excretan por la orina. Las NPP basadas en metal pueden ser filtradas fácilmente por los riñones.⁶⁸

En la medicina podría dar solución a viejos problemas asociados con la solubilidad, biodisponibilidad, inmuno-compatibilidad y citotoxicidad de muchos de los medicamentos de uso tradicional.^{102,104}

Algunas de las ventajas de la administración de fármacos de tamaño nanométrico son:

- ✓ Proteger el fármaco encapsulado de la degradación biológica y/o química
- ✓ Aumentar la solubilidad acuosa aparente del fármaco
- ✓ Mejorar el tiempo de residencia en el sitio de absorción
- ✓ Promover la permeabilidad de la mucosa y/o la internalización celular
- ✓ Controlar la cinética de liberación del fármaco encapsulado
- ✓ Lograr la administración dirigida de fármacos mediante la modificación de la superficie con ligandos específicos
- ✓ Reducir la distribución del fármaco a sitios no diana, minimizando sus efectos secundarios sistémicos.^{48,102,112}
- ✓ Mejor biodisponibilidad mediante la mejora de la solubilidad acuosa
- ✓ Aumento del tiempo de resistencia en el organismo (aumento de la vida media) para el aclaramiento/aumento de la especificidad de sus receptores afines.^{110,112}

Las NP tienen propiedades únicas, como baja toxicidad, tasa de degradabilidad, alta relación superficie-volumen y la capacidad de cargarse varias. Estas características pueden ser empleadas como portadores de fármacos para proporcionar el cruce de barreras biológicas y así lograr mejores efectos terapéuticos.^{26,50,100,110} Pequeñas variaciones en múltiples parámetros pueden influir en la seguridad y eficacia de las NP, por lo que deben examinarse cuidadosamente en estudios preclínicos y clínicos, especialmente en relación con la biodistribución, la orientación a los sitios previstos y las posibles toxicidades inmunológicas.⁴⁵

Los liposomas, las NP de lípidos sólidos, las NP poliméricas y las NP de oro son las NP más estudiadas para la administración de fármacos al cerebro, debido a sus características comunes de biocompatibilidad, estabilidad, biodegradabilidad, no toxicidad, antigenicidad limitada y aptitud para la funcionalización de la superficie.^{40,54,66,70}

Con relación al tamaño, se sugiere que las NP para la administración de fármacos en el cerebro se mantienen por debajo del diámetro de 200 nm para permitir su dispersión dentro del cerebro, dado que se estima que en el tejido cerebral

humano los espacios extracelulares tienen más de una cuarta parte de todos los poros en un diámetro mayor a 100 nm.^{38,40} El tamaño de la partícula influye en gran medida en la vida media, la distribución biológica, la farmacocinética y la ruta de eliminación. Estudios más recientes también han demostrado que, aunque el tamaño es un parámetro crucial para determinar el destino final del NP, la forma y la flexibilidad del NP también influyen en la filtración glomerular.¹⁰⁰

Las NP se destacan por el tamaño de partícula, la morfología de la superficie y la eficacia de atrapamiento.⁹⁸ Las propiedades de los NP incluyen una mayor ligereza, más fuerza, más rápidas, más pequeñas y duraderas, lo que las convierte potencialmente en un material prometedor para la administración de fármacos, especialmente en el caso del tratamiento del cáncer y la EA.^{26,110} La duración de la circulación de las NP también está fuertemente influenciada por su tamaño hidrodinámico. Después de la administración, las NP con un tamaño menor a 20-30 nm se eliminan rápidamente mediante excreción renal, mientras que las partículas de 200 nm o más son absorbidas más eficientemente por el sistema fagocítico mononuclear. Las NP de 150 a 300 nm se localizan principalmente en el hígado y el bazo, y los coloides de tamaños de 200 a 400 nm se eliminan rápidamente en el hígado, el bazo y el pulmón.^{15,45,112}

El mecanismo patológico de la EA es cambiante y complejo, lo que dificulta la detección e intervención de la etapa temprana. Las NP pueden usarse como biosensores de construcción para detectar la EA ya que tienen buenas propiedades fisicoquímicas y electrónicas.⁵⁰ También pueden cargarse con medicamentos, agentes bioactivos y herramientas de diagnóstico que pueden absorberse en la superficie, quedar atrapadas en el interior o disolverse dentro de la matriz de la NP.¹⁰⁰ La NP está recubierta por un polímero, que libera el fármaco por difusión controlada o erosión desde el núcleo a través de la membrana o matriz polimérica. La solubilidad y difusividad del fármaco en la membrana polimérica se convierte en el factor determinante en la liberación del fármaco, esto se debe a el recubrimiento de la membrana el cual actúa como una barrera para la

liberación de este. Además, la tasa de liberación también puede verse afectada por la interacción iónica entre el fármaco y la adición de excipientes.¹¹⁰

El principal beneficio que ofrecen las NP para la administración de fármacos es su dimensión nanométrica, que les permite ingresar a las células a través de diversos mecanismos y son dirigidos hacia un blanco intracelular cuando lo sea requerido.¹⁰⁹

Las NP ofrecen varias ventajas en comparación con los compuestos tradicionales de administración de fármacos. Su pequeño tamaño y su alta relación superficie-volumen facilita las interacciones con biomoléculas, se pueden producir en diferentes formas (esféricas, cúbicas, en forma de varilla) y tamaños para modificar su movimiento a través de las barreras biológicas.^{26,52,109} El futuro de los tratamientos de la EA basados en NP está en el desarrollo de intervenciones de tratamiento adaptadas a cada una de las cuatro etapas de la EA:

- La etapa preclínica asintomática.
- El DCL progresivamente sintomático.
- La demencia leve a moderada.
- La demencia grave.⁵²

Para abordar la problemática, es esencial diseñar sistemas, y en especial, NP que optimizan la biodisponibilidad de los fármacos, principalmente por el número de factores que permitan controlar, como:

- Cuanto fármaco se libera.
- En qué órganos se realiza la liberación del fármaco.
- A qué tipo de célula es dirigido el fármaco.
- En qué tiempo se libera la droga.
- Cuánto tiempo reside el fármaco en el organismo.
- La toxicidad del fármaco^{1,09}

El uso de NP es beneficioso en el proceso administrativo de fármacos, ya que mejora la solubilidad acuosa de los medicamentos, aumenta su biodisponibilidad y

su vida media, lo que a su vez reduce la tasa de eliminación y facilita la entrega de los medicamentos a su sitio de acción objetivo.^{26,40,110}

4.3.1 Nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas poliméricas (NPP) son partículas sólidas con un tamaño entre 1 y 1.000 nm que permiten encapsular medicamentos dentro de una matriz polimérica, protegiéndolos de la degradación enzimática e hidrolítica.^{15,89,112} Las NPP pueden prepararse mediante varios métodos entre los que se incluyen nanoprecipitación, emulsión-difusión, doble emulsificación, emulsión-coacervación y recubrimiento de polímero. Las NPP ofrecen algunas ventajas para la administración de fármacos, como alta estabilidad del almacenamiento del fármaco, liberación controlada del mismo, múltiples vías de administración disponibles y duración prolongada de la acción farmacológica.^{40,112} Estas NPP suelen estar compuestas por polímeros biodegradables o biocompatibles como el ácido poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), el ácido poliláctico (PLA) y el poli(cianoacrilato de butilo) (PBCA).^{43,46} Debido a su biodegradabilidad, biocompatibilidad, larga vida útil y estabilidad durante el almacenamiento, las NPP son las más atractivas entre las NP; esto podría asegurar una liberación de carga controlada y sostenida.⁴¹

Las NPP podrían tener dos formas: nanocápsulas y nanoesferas, dependiendo del método de preparación. Además, se han conjugado ligandos y anticuerpos específicos en NP lipídicas sólidas (NPLS) y se ha demostrado que reducen la agregación de A β mediante estudios tanto in vitro como in vivo. En un estudio se observó que través de un modelo de ratas afectadas por EA, las NP se dirigieron de manera eficiente y precisa a las lesiones causadas por la EA sin causar una cantidad significativa de citotoxicidad.⁴¹

Una vez que las NPP llegan a los tejidos diana, el fármaco puede liberarse por desorción, difusión a través de la matriz polimérica del polímero o por erosión de la NP. Debido a su evidente imposibilidad de recuperar las NP, las NP deben ser biodegradables y deben desaparecer tras la liberación total del fármaco. El uso de NPP para transportar medicamentos desde el BHE al cerebro puede ofrecer

una ventaja significativa sobre otros métodos de administración de fármacos al cerebro. El mecanismo de transporte de las NP a través de la BHE se debe a la retención de las NP en los capilares sanguíneos cerebrales en combinación con la adsorción de las NP a las paredes capilares. Ambos mecanismos dan como resultado un mayor gradiente de concentración, lo que mejora el suministro cerebral al aumentar el transporte a través de la capa de células endoteliales.⁴⁰

En un estudio realizado por un grupo de investigadores de la India, se desarrollaron NPP de poli n-butil cianoacrilato recubiertas con polisorbato 80 que se prepararon mediante polimerización en emulsión. Estas NP se cargaron con tacrina, un IACE, en los resultados de dicho estudio, se sugiere un mecanismo para el suministro de NP recubiertas del polisorbato 80 al cerebro a través de la interacción entre el recubrimiento del polisorbato 80 y las células endoteliales de los microvasos cerebrales, aumentando la concentración de la tacrina en el cerebro. Como resultado, se necesita menos tacrina para tratar el Alzheimer ya que se concentra más eficazmente en el órgano diana. El polisorbato 80 es un surfactante sintético no iónico, se utiliza en la formulación de distintos fármacos. De hecho, después de la inyección en el torrente sanguíneo, las apolipoproteínas se adsorben en la superficie de las NP recubiertas con polisorbato 80.

En otro estudio realizado por los mismos investigadores, desarrollaron NP de poli-n-butil cianoacrilato recubiertas con polisorbato 80 para el suministro en este caso de rivastigmina al cerebro para tratar la EA. Los estudios en animales se realizaron inyectando las NP en ratones. En este estudio, se sugiere que el mecanismo por el cual las NP penetran en el cerebro es el mismo y es la interacción entre la cubierta de polisorbato 80 y las células endoteliales de los capilares cerebrales. La concentración de rivastigmina en el cerebro fue mayor cuando se administró en forma de NP recubierta con polisorbato 80, llegando a concentraciones de 170 ng/ml, que cuando el fármaco se administra libremente o se administra mediante NP no recubiertas, lo que prueba no solo la utilidad del uso de NP, sino también de combinarlas con polisorbato 80.

El objetivo de un estudio publicado en 2012 fue mejorar la biodisponibilidad y la captación cerebral de rivastigmina mediante la administración intranasal de NPP de quitosano (un polisacárido) mediante un método de gelificación iónica.

Posteriormente examinaron la concentración de rivastigmina en el cerebro en relación con la sangre periférica, comparando la administración de rivastigmina libre intravenosa, rivastigmina libre intranasal y de las NP por vía nasal. Los resultados mostraron una relación de concentración de rivastigmina en el cerebro con respecto a la sangre periférica de 0.235, 0.790 y 1.712 respectivamente. Estos resultados sugieren que las NPP de quitosano cargadas con rivastigmina administradas por vía nasal tienen una mayor eficacia para lograr su objetivo y tienen un enfoque prometedor para el transporte de rivastigmina al cerebro para el tratamiento y prevención de la EA.

En otro estudio publicado en el año 2014, se llevó a cabo un enfoque diferente al mencionado anteriormente, se trató de dirigir las NP a una diana concreta, en lugar de simplemente intentar que las NP cruzaran la BHE. Para esto, los investigadores desarrollaron un sistema de administración con NP bifuncionales basado en un polímero de ácido poliláctico el cual contiene dos péptidos dirigidos, TGN y QSH, que se encuentran conjugados en las superficies de las NPP. TGN se dirige específicamente a los ligandos en la BHE, mientras que QSH tiene una alta afinidad por el péptido A β . Este estudio se llevó a cabo en ratones con Alzheimer, como resultado, las NP fueron dirigidas a las placas de amiloide con precisión, concentrándose alrededor de ellas.⁴⁰

4.3.2 Nanopartículas lipídicas solidas

Las NP lipídicas fueron descubiertas en 1961 por Müller y Gasco. Estas NP comprenden NP de lípidos sólidos (SLN), portadores de lípidos nanoestructurados (NLC) y liposomas.⁴³ A principios de la década de 1990, las nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS) surgieron como un sistema novedoso que puede reemplazar a los nanoportadores tradicionales, como las NPP, las nanoemulsiones y los nanoliposomas.⁶⁰ Las NPLS son esféricas, con un diámetro promedio entre 10 y 1,000 nanómetros (nm) cuando se dispersan en agua. La

matriz sólida de lípidos que poseen las NPLS permite la solubilidad de moléculas lipófilas. Surfactantes o emulsionantes estabilizan el núcleo lipídico de la NP, que está compuesto por triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos, esteroides o ceras. En el suministro de medicamentos al cerebro, la BHE puede ser evitada mediante el uso de transportadores de lípidos nanoestructurados o NPLS, ya que estas formulaciones pueden penetrar en la BHE o ser utilizadas por vía intranasal. Para que un fármaco tenga el mayor efecto terapéutico posible, es crucial que conserve su biodisponibilidad, farmacodinamia y farmacocinética. En consecuencia, el objetivo de integrar un fármaco en una NPLS es mejorar significativamente el efecto farmacológico del fármaco.^{57,60,84,97,101} Los NPLS se preparan a partir de lípidos, un emulsionante y agua o solvente mediante el uso de diferentes métodos, como la homogeneización a alta presión, una técnica de ultrasonificación/alto cizallamiento, el método de evaporación de solvente, el método de emulsificación-difusión de solvente, el método del fluido supercrítico, el método de secado por aspersión, el método de doble emulsión, o la técnica de precipitación.⁸⁴

En un estudio publicado en *Alzheimer's and Dementia*, los investigadores desarrollaron transportadores de lípidos nanoestructurados cargados con curcumina y donepezil para ser administrados través de la vía intranasal al cerebro. Los resultados mostraron que, en comparación con la administración intravenosa, la administración intranasal daba lugar a una mayor concentración de fármacos en el cerebro. El estudio se llevó a cabo en ratones, se demostró una mejoría en la memoria y el aprendizaje en comparación con el grupo tratado con el fármaco libre. Los niveles de acetilcolina mejoraron y el daño por oxidación se redujo en los grupos tratados con transportadores de lípidos nanoestructurados.^{57,60,97,101}

4.3.3 Micelas

Las micelas pertenecen a un grupo de coloides anfifílicos, compuestos por monómeros, incluidos los fosfolípidos y algunos polímeros. Suelen tener un tamaño de entre 20 y 80 nm de diámetro. Cuando las concentraciones de

fosfolípidos anfífilos alcanzan la concentración micelar crítica y las temperaturas alcanzan la temperatura crítica de micelización, se forman micelas. Las micelas se han utilizado como portadores de diversos compuestos hidrofóbicos para aplicaciones orales, nasales, tópicas, parenterales y oculares. Las micelas pueden reducir la toxicidad de los compuestos para los tejidos normales, aumentar la especificidad de la diana para los tejidos enfermos, prolongar su tiempo de circulación sanguínea y aumentar su solubilidad acuosa.¹⁰¹

4.3.4 Liposomas

Los liposomas fueron identificados en la década de 1960 por Alec D. Bangham y son importantes debido a sus propiedades, como un sistema de administración de fármacos biocompatible y altamente flexible, con el potencial de transportar diferentes tipos de moléculas bioactivas, tanto en el interior como en el exterior de la partícula.^{41,56,101,114} Son el primer sistema de administración de nanomedicamentos que pasa del concepto a la investigación preclínica y la aplicación clínica¹⁹ también son adecuados para transportar fármacos, genes o factores bioactivos como vacunas o virus.¹⁰⁰ Según su composición y mecanismo de administración intracelular, los liposomas se pueden clasificar en cinco tipos: convencionales, sensibles al pH, catiónicos, inmunoliposomales y de alta circulación.¹⁰² Estas vesículas lipófilas casi esféricas pueden variar en tamaño, sin embargo, los liposomas utilizados con fines médicos varían en longitud de 50 a 450 nm.^{46,102,114} Los liposomas no tienen actividad farmacológica, son de baja toxicidad y tienen buena biodegradabilidad, movilidad y biocompatibilidad. Por lo tanto, se pueden utilizar para administrar terapias, como agentes antitumorales y antiinflamatorios, antibióticos, antifúngicos, anestésicos y otros medicamentos.¹⁹ Son rápidamente absorbidos por los macrófagos, la microglía y los esteroides en el SNC, donde pueden adsorberse en la superficie celular de manera específica o no específica y liberar su contenido al citoplasma celular.⁴³

Los liposomas son vesículas formadas por una o más bicapas de fosfolípidos orientadas concéntricamente alrededor de un compartimento acuoso que sirven como portadores de fármacos lipófilos o hidrófilos. Los liposomas se clasifican como unilamelares y multilamelares debido a que pueden contener una única

bicapa lipídica o múltiples bicapas alrededor del compartimiento acuoso interior.^{56,100,110,102,114} De acuerdo con su tamaño lamelar, incluyen vesículas unilamelares con diámetros de 20 a 100 nm, vesículas unilamelares con diámetros que superan los 100 nm, vesículas unilamelares gigantes con diámetros de hasta 1 μm , vesículas oligolamelares con diámetros de 0,1–1 μm y vesículas multilamelares con diámetros de hasta 500 nm.^{14,100,115} También los liposomas se clasifican en:

- ✓ Los **niosomas** son más estables y flexibles que los liposomas, lo que reduce el flujo de productos farmacéuticos en comparación con los liposomas convencionales.
- ✓ Los **transferomas** son vesículas formadas por fosfolípidos que suelen administrarse por vía transdérmica.
- ✓ Los **etosomas** son liposomas convencionales o transferomas que contienen hasta un 10% de etanol, lo que conduce a la solubilización de medicamentos hidrófilos.
- ✓ Los **fitosomas** se crean al combinar componentes de extractos vegetales a fosfatidilcolina.^{14,100,115} Los liposomas incluyen un sistema de transporte vesicular importante para la eficacia terapéutica en términos de duración de acción, reducción de la frecuencia de dosificación y administración de medicamentos más eficaces y menos tóxicos.⁸¹ La bicapa lipídica de los liposomas puede fusionarse con otras bicapas, como la membrana celular, favoreciendo la liberación de su contenido, haciéndolas útiles para aplicaciones de administración de fármacos y cosméticos.¹¹⁰

En un estudio del año 2013, los investigadores sintetizaron liposomas de rivastigmina y liposomas modificados con el péptido de penetración celular (PPC) para mejorar la distribución cerebral de rivastigmina, mejorar la farmacodinámica mediante la administración intranasal y minimizar los efectos secundarios. Los hallazgos mostraron que, después de 8 horas, las concentraciones de rivastigmina en el cerebro variaron significativamente, alcanzando concentraciones más altas cuando se utilizaron liposomas modificados con PPC y liposomas no modificados en contraste con los libres de fármaco. Después de la administración intranasal de

liposomas modificados, la concentración promedio de rivastigmina en el cerebro fue mayor que la de los liposomas no modificados. Los autores propusieron que los liposomas cargados con rivastigmina, particularmente aquellos modificados con PPC, mejoran el suministro cerebral de rivastigmina y que las propiedades farmacéuticas de los liposomas también mejoran mediante la administración intranasal.

En un estudio dirigido por Lazar y sus colaboradores, se desarrollaron liposomas conjugados con curcumina. Los hallazgos mostraron una cantidad significativa de depósitos de péptido A β marcados con los liposomas en el tejido cerebral postmortem de px con EA. Se observó que los liposomas conjugados con curcumina podrían teñir específicamente los depósitos de péptido A β durante la inyección in vivo en el hipocampo y el neocórtex de ratones. Por lo tanto, es posible utilizar estas formulaciones liposomales en el diagnóstico y la administración de fármacos dirigidos en la EA.

A un grupo de ratones diagnosticados con EA inducidos por cloruro de aluminio se les administraron liposomas cargados con rivastigmina y rivastigmina libre por vía subcutánea. Ambas formulaciones mejoraron la degradación de la memoria espacial causada por el cloruro de aluminio, sin embargo, los liposomas demostraron un efecto superior. Además, los liposomas cargados con rivastigmina disminuyeron la actividad de la acetilcolinesterasa en comparación con la rivastigmina libre.

Los liposomas pueden ser administrados al cerebro a través de la vía intranasal para superar la BHE, o los liposomas pueden cruzar la BHE mediante difusión libre mediada por lípidos o endocitosis mediada por lípidos. En una investigación publicada en *Acta Pharmaceutica* se prepararon liposomas con rivastigmina para su administración intranasal. En comparación los liposomas administrados por vía intranasal con el grupo de fármaco libres administrados por vía oral, los resultados mostraron que la concentración máxima fue diez veces mayor en plasma y la vida media fue significativamente mayor en el grupo de liposomas administrados por vía intranasal.^{14,40}

4.3.5 Nanopartículas de oro

Debido a las ventajas de sus propiedades fisicoquímicas mejoradas en comparación con los metales a granel, las nanopartículas metálicas se han convertido en uno de los métodos más populares para administrar medicamentos. Las nanopartículas metálicas mejoran la biodisponibilidad, la biocompatibilidad y la permeabilidad de la BHE.⁷⁰ Las NP metálicas tienen un tamaño de entre 1 y 200 nm, dependiendo de su tamaño y forma, presentan características fisicoquímicas específicas.^{5,40}

La nanopartícula de oro tiene múltiples usos, incluido el diagnóstico de patógenos microbianos y marcadores tumorales, la técnica de imagen, la terapia génica, la terapia contra el cáncer y los sistemas de administración de fármacos. Las nanopartículas de oro tienen un papel importante en los sistemas de administración de fármacos e inducen actividades neuronales, tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, lo que las hace útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades neurodegenerativas.⁷⁰

Existen diferentes tipos de NP metálicos como el oro, la plata, el titanio, etc. (*Ilustración 9*) Una de las NP más investigadas son las nanopartículas de oro (NPAu). El oro es un metal muy estable a nanoescala. Tiene una fuerte respuesta cuando se excita con un campo óptico y es un buen conductor de electrones.

Una forma de aplicar NPAu para tratar la EA es utilizarla para destruir las fibrillas y placas de amiloide que contribuyen al deterioro mental mediante un tipo de "cirugía molecular" que ralentiza o detiene la progresión de la enfermedad sin poner en peligro la salud del cerebro. Experimentos se han llevado a cabo uniendo NPAu y un conjunto de fibrillas amiloides, observando la combinación a lo largo de varios días antes de exponerla a áreas de microondas débiles por varias horas. Las fibrillas finalmente se disolvieron y permanecieron disueltas durante al menos una semana después de haber sido expuestas a la radiación. Esto sugirió que el tratamiento fue eficaz no sólo para romper las fibrillas sino también para disminuir la tendencia de las proteínas a reagregarse tras su rotura. Las NPAu en la EA destacan por su gran utilidad como método de diagnóstico. Se muestran a

continuación algunas de las principales investigaciones en las que se ha evaluado su efectividad.

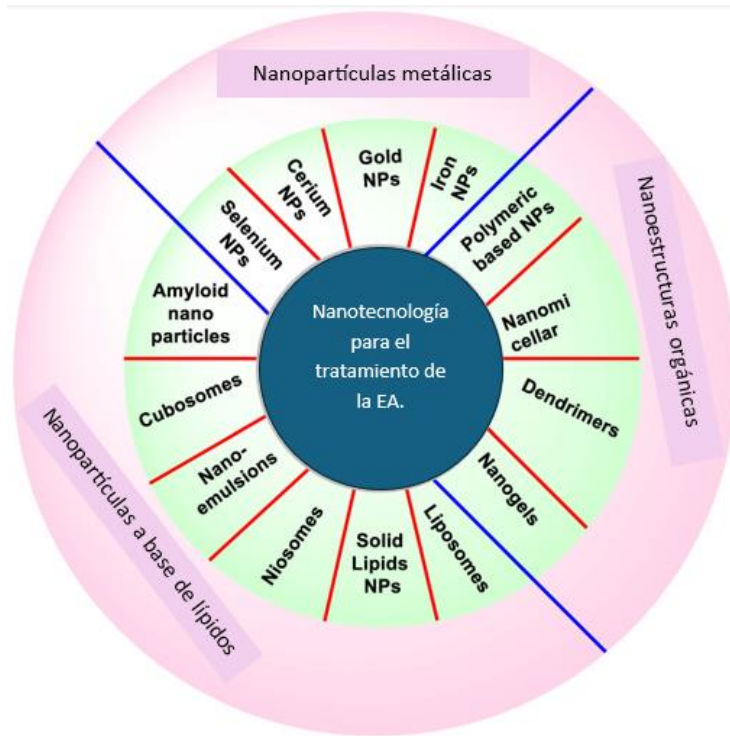


Ilustración 9. Diferentes enfoques nanotecnológicos para el tratamiento de la EA. (22)

En un estudio dirigido por Neely y sus colaboradores, se demostró que las NPAu recubiertas con anticuerpos anti-Tau podrían usarse como agente de contraste para resonancia magnética para la detección de la proteína Tau en la EA.

Otro estudio llevado a cabo por Sparks y sus colaboradores se desarrolló una NPAu estabilizada por ácido lipoico y PEG. Estas NP presentaron una gran afinidad por el péptido A β . Los resultados del experimento mostraron claramente que estas NP podían ser utilizadas como método de contraste en resonancias magnéticas para monitorizar la evolución de la enfermedad, así como la respuesta a fármacos. Las NP con alta sensibilidad para estos BM pueden, por lo tanto, ser una herramienta prometedora en el diagnóstico temprano de la EA.^{5,40,42,46}

4.4 Administración no invasiva de nanopartículas

El uso de NP es beneficioso en la administración de fármacos, ya que aumenta la biodisponibilidad al mejorar la solubilidad acuosa y prolonga la vida media del fármaco, lo que a su vez reduce la tasa de eliminación del fármaco y la llegada al sitio diana.²⁶ Las principales vías parenterales para la administración de proteínas son la I.V., intramuscular (I.M.) o subcutánea (S.C.) en la circulación sistémica. Sin embargo, para mejorar la satisfacción y el cumplimiento del px, así como para superar las limitaciones asociadas con la administración por vía parenteral, se deben desarrollar métodos no invasivos. La administración oral, nasal, pulmonar y transdérmica son más sencillas e indoloras que la administración parenteral.

- Administración oral

Fácil de usar para el px, ya que los comprimidos sólidos o líquidos pueden ingerirse de forma no invasiva. No obstante, las proteínas administradas por vía oral deben de sobrevivir a los duros ambientes enzimáticos y ácidos del tracto gastrointestinal al ser transportadas a través de la barrera epitelial intestinal antes de entrar en el torrente sanguíneo para llegar al sitio diana. Las NP son portadores prometedores para la administración de proteínas por vía oral, ya que pueden proteger a las proteínas de la degradación enzimática e hidrolítica, ofreciendo un transporte seguro a través de las barreras epiteliales mediante el transporte mediado por receptores, el transporte mediado por adsorción, el transporte paracelular y el reconocimiento por parte de las células de micropliegues.

- Administración nasal y pulmonar

En comparación con la vía oral, este modo de administración tiene múltiples ventajas para la administración de proteínas, entre ellas se requiere una dosis de fármaco más baja. Donde el tamaño y la densidad de las partículas determinan el patrón de deposición de partículas a lo largo del sistema respiratorio. Las partículas pequeñas y grandes que inciden en el revestimiento mucoso de la región de la cabeza, incluida la cavidad nasal, donde se absorbe y transporta a lo largo de las neuronas del nervio olfatorio o trigémino. Por lo tanto, el tracto respiratorio ofrece un gran potencial,

especialmente con los sistemas de administración de proteínas antigénicas para la vacunación. Las formulaciones de NP son atractivas para mejorar la administración de proteínas inhaladas, ya que pueden mejorar la distribución en las vías respiratorias debido a su tamaño preferible en la deposición local, su capacidad de regular las tasas de liberación de fármacos y el transporte de cargas proteicas a través de la capa epitelial, incluida la barrera mucosa, al tiempo que las protegen de la desnaturalización o agregación.

- Administración transdérmica

En comparación con las inyecciones parenterales, los parches transdérmicos proporcionan una alternativa indolora, sin embargo, su uso en general es limitado a pequeños medicamentos hidrofóbicos.

Esto es causado por moléculas grandes o hidrófilas, como las proteínas, que no se absorben fácilmente en la piel debido a la permeabilidad extremadamente baja del estrato córneo, también llamado capa córnea.

Para llegar a los sitios diana, las moléculas del fármaco administradas mediante inyección transdérmica deben penetrar a través de los cornecitos y los lípidos intermedios, pasar entre ellos o ser transportadas a través de apéndices cutáneos como los folículos pilosos y las glándulas sebáceas

La NT ha empleada para abordar estos obstáculos mediante el desarrollo de nuevas NP como portadores de proteínas para rutas de administración no tradicionales.^{111,112,}

4.5 Nanotoxicidad

La nanotoxicología (NTX) es posiblemente uno de los desafíos más complejos en el campo de la toxicología. El tamaño de las NP hace posible su movimiento en el cuerpo a través de las membranas celulares y las barreras de difusión normales. Los mecanismos y vías específicas a través de los cuales las NP pueden ejercer sus efectos tóxicos son desconocidos, por lo que se requiere evaluar los posibles efectos neurotóxicos de estas NP sobre la función del SNC.

El comportamiento cinético de las NP depende de la física de las partículas y de las complejas interacciones físico-bioquímicas que se producen a una escala demasiado pequeña para que la mayoría de la instrumentación pueda observarla. La toxicidad de las NP es extremadamente compleja y multifactorial, las cuales dependen de una multiplicidad de propiedades fisicoquímicas como el tamaño y la forma, así como de las propiedades de la superficie (carga, área y reactividad). Las partículas ultrafinas o de rango nanométrico (<100 nm) parecen ser más tóxicas en una métrica de exposición basada en la masa en comparación con las partículas más grandes de idéntica composición química. La NTx debe considerar no solo la composición química, sino también las propiedades únicas relacionadas con las propiedades fisicoquímicas de las NP.^{103,111,116}

4.6 Limitaciones de la nanotecnología

Dado que la NT tiene un gran potencial en comparación con las investigaciones sobre el cáncer, el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. dejó de financiar los Centros de Excelencia en Nanotecnología del Cáncer. La investigación de la NM se centró únicamente en la administración de los fármacos dirigidos a los tumores, pero el Cáncer es el responsable de más de 100 tipos de ellos y cada uno requiere un manejo diferente. El tratamiento que requieren los px son muy complejos, este tratamiento contempla la administración de inyecciones intravenosas, intraarterial, intracavitaria, intramuscular, intralesional, intravesical e intratecales, infusiones de quimioterapia, procedimientos de tomografías computarizadas con tintes radioactivos, vacunas experimentales, exposición a radiación, extracciones de laboratorio, visitas a urgencias, múltiples citas médicas y diversas reacciones adversas de los medicamentos oncológicos. Por ello es inconcebible pensar que se lograra curar el Cáncer con la administración de anticancerígenos en NP. Las limitaciones y las falsas esperanzas de la NM se hicieron evidentes a medida que se obtuvieron y analizaron más datos cuantitativos. Se debería de realizar un análisis significativo para los diferentes tipos de Cáncer y los px. Estudiando las dificultades que presenta la traducción clínica de los tratamientos tradicionales y el uso de la NM.²⁷

La aplicación de la NT ha tenido diversas consecuencias, especialmente en el campo médico y aparte de la BHE. Entre estas se pueden mencionar las siguientes: ²⁶

4.6.1 Solubilidad

La solubilidad de las NP puede variar bajo ciertas condiciones, como la variación de temperaturas, estos cambios pueden influir en la interacción entre las NP y el fármaco. También ciertos px pueden presentar diferentes impactos terapéuticos no deseables para los tratamientos médicos. Por lo tanto, estos aspectos deben priorizarse en futuras investigaciones de NT en el diagnóstico o terapia de la EA para lograr resultados favorables.²⁶

4.6.2 Biodisponibilidad

La vía de administración de las NP puede afectar a la biodisponibilidad del fármaco que se administra al organismo. La vía de administración nasal es la más práctica y amigable, ya que es uno de los métodos menos invasivos para administrar medicamentos en el cuerpo humano. Sin embargo, la cavidad nasal tiene enzimas que pueden afectar en gran medida la biodisponibilidad del fármaco.^{26,49,108}

4.6.3 Toxicidad

A pesar de los numerosos beneficios en la aplicación de las NP, muchos de sus componentes, como los ácidos nucleicos, los fragmentos de anticuerpos, los péptidos y las proteínas, pueden funcionar como antígenos, lo que resulta en un aumento de la inmunotoxicidad. ^{26,101}

Aunque la toxicidad aguda causada por las NP puede identificarse a través de experimentos clínicos, también se debe considerar la toxicidad crónica potencial debida a la exposición a largo plazo y la acumulación de NP. En la actualidad, no existen estudios experimentales probados en organismos vivos sobre la toxicidad crónica de las NP para determinar la toxicidad y los efectos adversos de las NP.⁴⁵ Mientras tanto, el consumo de una gran cantidad de nanoportadores que contienen tensioactivos y surfactantes debido a la baja eficacia de encapsulación y

capacidad de carga de las NP puede causar efectos adversos graves. Ciertas NP que se han administrado en el cuerpo no se pueden eliminar fácilmente mediante varios sistemas de eliminación. Esto puede hacer que las NP se acumulen dentro del sistema cerebral causando citotoxicidad. La acumulación a largo plazo de NP en el cerebro puede provocar lesiones cerebrales.¹¹⁶

El efecto sumidero de la iniciación mediada por NP, la frecuencia y los intervalos entre inyecciones es una de las limitaciones que también deben tenerse en cuenta. Una cantidad excesiva de dosis puede causar efectos adversos, lo que a su vez inicia una respuesta inmunogénica que provoca la alteración de la farmacocinética de la NP y disminuye su eficacia. Además, la neurotoxicidad causada por las NP puede deberse a sus propiedades fisicoquímicas, como el tamaño, la forma y la superficie. Estos factores podrían potencialmente modular o interferir con el transporte de mediadores hemostáticos. El tamaño de las NP puede aumentar la posibilidad de agregación que puede interferir y bloquear el flujo sanguíneo que puede dar lugar a reacciones indeseables en los pulmones, el corazón y otros microinfartos.

Aunque los enfoques basados en la NT han demostrado un inmenso potencial terapéutico, todavía se encuentra en su etapa inicial. La seguridad y los efectos crónicos de las NP deben investigarse más a fondo para garantizar que sean clínicamente seguras y eficaces para el tratamiento de enfermedades humanas.^{26,32}

4.6.4 Costo

La producción de NP es un proceso costoso y complejo, que necesita ingredientes, instrumentos y condiciones óptimas específicas, especialmente NP multifuncionales que pueden ser utilizados tanto con fines preventivos como terapéuticos. Por lo tanto, los estudios experimentales posteriores deben hacer hincapié en la reducción de la relación costo/beneficio en la aplicación de la NT en el entorno clínico, ya que se aplicará en la atención médica a los px.²⁶ En el año

2021 el tamaño del mercado mundial de NT en el tratamiento se estimó en más de 3 mil millones de USD, esperando que en el año 2030 crezca a más de un 8% entre los años 2022 a 2030.³¹

5. Conclusión

Como ya hemos explicado en este trabajo, una de las enfermedades neurodegenerativas con mayor auge en el mundo es la Enfermedad de Alzheimer y, a medida que pasa el tiempo, se espera que su prevalencia aumente. Debido a que se trata de una condición que afecta significativamente la calidad de vida de los px y puede incapacitarlos por completo en la fase terminal, es por eso que se requieren métodos de tratamiento y diagnóstico efectivos, como el uso de nanotecnologías. Las nanopartículas ofrecen un nuevo campo en el tratamiento con grandes posibilidades, gracias a que tienen como característica principal el poder atravesar la barrera hematoencefálica, surgiendo la posibilidad de su uso en enfermedades neurodegenerativas. Presentan diversas ventajas a comparación del tratamiento convencional, son dirigidas a regiones específicas del cerebro, causando que la disponibilidad del agente terapéutico en el sistema nervioso mejore y la toxicidad causada por distribución a otros órganos disminuya, al igual que mejoran la biodisponibilidad y la solubilidad del fármaco. Otra de sus ventajas es que no se liberan hasta su llegada al cerebro, permitiendo una liberación controlada, y manteniendo las concentraciones deseadas dentro de su sitio diana. Además, se ha analizado la posibilidad de administrar los medicamentos mediante vía intranasal, lo cual ofrece nuevas opciones de administración para el mejor acceso de los fármacos al cerebro. Las nanopartículas no solo mejoran la farmacodinámica de los fármacos ya existentes si no que abre la posibilidad a que se creen nuevos fármacos con nuevos mecanismos de acción.

Tablas

Tabla 1. Resumen de las diferencias entre la EA de inicio temprano y de inicio tardío. (30)

Alzheimer de inicio temprano	Alzheimer de inicio tardío
------------------------------	----------------------------

<ul style="list-style-type: none"> • Poco frecuente • Generalmente adquirido por genética • Los signos aparecen entre los 30 y 65 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Más común • Involucra el gen APOE ε4 • Los signos aparecen cerca de los 65 años
---	---

Anexos

Generalidades del tratamiento utilizado en la Enfermedad de Alzheimer												
PA	Dosis	Frecuencia	Vía de adm.	Vida media	Dosis máxima	Presentación	Tiempo de tratamiento	Toma con alimentos	Efectos adversos	Embarazo y lactancia	Gravedad	
Donepezilo	5-20 mg	c/24 horas	Oral	70 horas	10 mg	Tabletas	Indefinido	c/alimentos	Nauseas, vómito, diarrea, calambres, cefalea, insomnio	No aconsejable	Leve a moderadamente grave	
Rivastigmina	6-12 mg	c/12 horas	Oral	15 horas	12 mg	Cápsulas	Indefinido	c/alimentos	Nauseas, vómito, diarrea, mareos, disminución de apetito, hemorragia gastrointestinal, hepatitis tóxica, asma bronquial, equimosis, exantema y agresividad	No aconsejable	Leve a moderadamente grave	
	4.6-9.5 mg		Transdérmica			Parche	6 meses	c/alimentos				
Galantamina	8-24 mg	c/24 horas	Oral	5-6 horas	24 mg	Cápsulas	Indefinido	c/alimentos	Náuseas, vómito, diarrea, anorexia y en algunos pacientes pérdida de peso	No aconsejable	Leve a moderadamente grave	
Memantina	5 - 20 mg	c/24 horas	Oral	70 horas	20 mg	Tabletas	Indefinido	c/alimentos	Constipación, somnolencia, mareo, insomnio, hipertensión, cefalea, rinitis, anorexia, confusión y ansiedad	No aconsejable	De moderado a grave	

Anexo 1. Resumen de las generalidades de medicamentos utilizados para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

6. Referencias bibliográficas

1. B. Gómez. (2017). Posibles relaciones entre enfermedad de Alzheimer, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Venez Endocrinol Metad.* Vol. 15 no.1
2. D. Knopman, H. Amieva, R. Petersen, G. Chételat, D. Holtzman, B. Hyman, R. Nixon, and D. Jones. (2021). Alzheimer disease. *Nat. Rev Neurol.* Vol 7, No. 1.
3. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya. (2010).
4. S. Kocahan, and Z. Doğan. (2017). Mechanisms of Alzheimer's disease pathogenesis and prevention: the brain, neural pathology, N-methyl-D-aspartate receptors, tau protein and other risk factors. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* Vol.15 No. 1
5. A. Nazem, and G. Mansoori. (2011). Nanotechnology for Alzheimer's disease detection and treatment. *Insciences Journal Nanotechnology.* Vol. 1 No. 4.
6. C. Bellenguez, F. Küçükali, I. Jansen and L. Kleiendam. (2022). New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nature Genetics.* Vol. 54
7. J. Martínez, M. Boll, M. Hernández, M. Rubio, M. Sánchez, C. Ríos y F. Pérez. (2010). Radicales libres y estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas. Depto. de Bioquímica Fac. de Medicina. UNAM. Vol. XXXIV.
8. What is Alzheimer's Disease? (2023). Alzheimer's Association® <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers?lang=en-US>
9. González J. P. (1999). Enfermedad de Alzheimer del diagnóstico a terapia: conceptos y hechos. Editorial Fundación "La Caixa".
10. L. Santamaría, J. González, O. Pedraza, F. Sierra y C. Arcadio. (2021). Diabetes mellitus e hipertensión arterial en la progresión a deterioro cognitivo leve y demencia: una revisión de la literatura. *Acta Neurológica Colombiana.* Vol. 37 no.2
11. Ghezzi L, Scarpini E, and Galimberti D. (2013). Disease-modifying drugs in Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther.*

12. R. Mena, J. Vidal, M. Cuadra, y S. Iglesias. (2020). Prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares en enfermedad de Alzheimer en Hospital Clínico Herminda Martin de Chillán, Chile. *Revista ANACEM* Vol. 14 No. 1
13. P. Ambesh and D. Gregory Angeli. (2015). Nanotechnology in neurology: Genesis, current status, and future prospects. *Annals of Indian Academy of Neurology*.
14. B. Fonseca, M. Gremião, and M. Chorilli. (2015). Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease. *International Journal of Nanomedicine*. Vol. 10, No. 1.
15. M. Wechsler, J. Vela and N. Peppas. (2019). 110 th Anniversary: Nanoparticle mediated drug delivery for the treatment of Alzheimer's disease: Crossing the blood-brain barrier. *Ind. Eng. Chem Res*. Vol. 58, No. 33.
16. K. Yiannopoulou & S. Papageorgiou. (2020). Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *Journal of Central Nervous System Disease*.
17. A. Marcelino. (2017). Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Dementia and Neuropsychol*
18. P. Pardi, G. Santos, J. Silva, R. Braz y E. Olave. (2017). Biomarcadores y marcadores de imagen en la Enfermedad de Alzheimer. *Int. Journal of Morphology*.
19. L. Hu, Y. Tao, Y. Jiang and F. Qin. (2023). Recent progress of nanomedicine in the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in Cell Development Biology*.
20. J. Gómez, C. Hernández y A. Iparraguirre. (2020). Tratamientos paliativos en la Enfermedad de Alzheimer. Editorial Ciencias Médicas.
21. S. Tiwari, V. Atluri, A. Kaushik, A. Yndart & M. Nair. (2019). Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*
22. N. Hassan, A. Alshamari , A. Hassan, M. Elharrif, A. Alhajri, M. Sattam, and R. Khattab. (2022). Advances on Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease: From Medicinal Plant to Nanotechnology. *Molecules*. Vol. 27, No. 15.
23. R. Allegri, R. Arizaga, C. Bavec, L. Colli, I. Demey, M. Fernández, S. Frontera, M. Garau, J. Jiménez, Á. Golimstok, J. Kremer, E. Labos, C. Mangone, J. Ollari, G. Rojas, O. Salmi, J. Ure y D. Zu. (2011). Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. Guía - Artículos especiales de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Neurológica Argentina

24. M. Sweeney, A. Sagare, and B. Zlokovic. (2018). Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer’s disease and other neurodegenerative disorders. *Nat. Rev Neurol.* Vol 14, No. 3.
25. Alzheimer’s Association. (2023). Alzheimer’s Disease Facts and Figures. *Alzheimers & Dementia.* Vol. 19, Issue 4.
26. T. Sook, S. Chandrasegaran, L. Zhi, T. Li, E. Elaine, D. Visva, Y. Hok, B. Gunasekaran, and S. Salvamani. (2021). The Potential Benefits of Nanotechnology in Treating Alzheimer’s Disease. *BioMed Research International.*
27. K. Park. (2019). The beginning of the end of the nanomedicine hype. *Journal of controlled Release Society.* ELSEVIER.
28. X. Dai, Y. Li and Y. Zhong. (2018). Recent Developments of Nanotechnology for Alzheimer’s Disease Diagnosis and Therapy. *Global Journal of Nanomedicine.* Vol 4.
29. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. (2017). Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS
30. ¿Qué causa la enfermedad de Alzheimer? | National Institute on Aging (nih.gov). (2017) National Institute on Aging
31. M. Faizullabhoj. Nanotecnología en dispositivos médicos. Informe de tamaño del mercado, 2030. (2021). Global Market Insights. [Nanotecnología en dispositivos médicos Informe de tamaño del mercado, 2030 \(gminsights.com\)](https://www.gminsights.com)
32. J. Sahni, S. Doggui, J. Ali, S. Baboota, L. Dao, and C. Ramassamy. (2011). Neurotherapeutic applications of nanoparticles in Alzheimer’s disease. *Journal of Controlled Release.* Vol.152, No. 2.
33. F. Armenteros. (2017). Enfermedad de Alzheimer y factores de riesgo ambientales. *Revista Cubana de Enfermería.*
34. J. Cummings, G. Tong and C. Ballard. (2019). Treatment Combinations for Alzheimer’s Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *Journal of Alzheimer’s Disease*
35. R. Allegri, M. Roque, R. Rubin, L. Bartoloni. (2015). Deterioro Cognitivo, Alzheimer y otras demencias. *Formación Profesional para el Equipo Socio-Sanitario.*
36. Y. Huang, and L. Mucke. (2012). Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies. *HHS Public Access.*

37. A. Marcelino. (2017). Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Dementia and Neuropsychol.*
38. Guo L., Tian J., AND Du H. (2017). Mitochondrial Dysfunction and Synaptic Transmission Failure in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis. Vol. 57, No. 4.*
39. R. Briggs, S. Kennelly, and D. O'Neill. (2016). Drug treatments in Alzheimer's disease. *Royal College of Physicians Clinical Medicine Vol 16 No. 3*
40. A. Martínez. (2019). Nanosistemas en diagnosis y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Facultad de Medicina Universidad de Cantabria.*
41. T. Trang, T. Thuy., T. Oanh, T. Kha and V. Giau. (2021). Advances in developing therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *ELSEVIER.*
42. N. Puranik, D. Yadav and M. Song. (2023). Advancements in the Application of Nanomedicine in Alzheimer's Disease: A Therapeutic Perspective. *International Journal of Molecular Sciencies.*
43. M. Saeedi, M. Eslamifar, K. Khezri, and S. Maleki. (2019). Applications of nanotechnology in drug delivery to the central nervous system. *Biomedicine & Pharmacotherapy.*
44. E. Shaheen. (2023). Alzheimer Disease. *Drugs and Diseases. Medscape.*
<https://emedicine.medscape.com/article/1134817-overview>
45. N. Desai. (2012). Challenges in development of nanoparticle-based therapeutics. *The AAPS Journal, Vol. 14, No. 2.*
46. K. Hong, M. Kashif, Y. Xie, X. Zhang, Q. Liu, H. Chen, Z. Bian, X. Chen, A. Lu and Z. Yang. (2019). Review of Current Strategies for Delivering Alzheimer's Disease Drugs across the Blood-Brain Barrier. *International Journal of Molecular Sciencies.*
47. S. Wohlfart, S. Gelperina, and J. Kreuter. (2012). Transport of drugs across the bloodbrain barrier by nanoparticles. *Journal of Control Release Vol. 161, No. 2.*
48. F. Sonvico, A. Clementino, F. Buttini, G. Colombo, S. Pescina, S. Staniscuaski, A. Raffin and S. Nicoli. (2018). Surface-modified nanocarriers for nose-to-brain delivery: from bioadhesion to targeting. *Pharmaceutics. Vol.10, No. 1.*
49. A. Khan, M. Liu, M. Khan, and G. Zhai. (2017). Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. *Journal of Controlled Release. Vol. 268.*

50. N. Song, A. Sun, K. Chen, Y. Wang, H. Wang, J. Meng, M. Guo, X. Zhang and R. Zhang. (2023). Emerging nanotechnology for Alzheimer's disease: From detection to treatment. *Journal of controlled release*. Vol. 360
51. M. Masserini. (2013). Nanoparticles for Brain Drug Delivery. *ISRN Biochem*.
52. S. Ribarić. (2021). Nanotechnology Therapy for Alzheimer's Disease Memory Impairment Attenuation. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 22, No. 3.
53. D.T. Wiley, P. Webster, A. Gale, and M. Davis. (2013). Transcytosis and brain uptake of transferrin-containing nanoparticles by tuning avidity to transferrin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* Vol. 110, No. 21.
54. S. Nasar, O. Afzal, A. Saleh, H. Ather, S. Sultana, W. Almalki, P. Bharti, A. Sahoo, K. Dwivedi, G. Khan, S. Sultana, A. Alzahrani and M. Rahman. (2023). Nanomedicine in the Management of Alzheimer's Disease: State-of-the-Art. *Biomedicines*
55. M. Wen, N. El-Salamouni, W. El-Refaie., H. Hazzah, M. Ali, G. Tosi, R. Farid, M. Blanco-Prieto, N. Billa, and A. Hanafy. (2017). Nanotechnology-based drug delivery systems for Alzheimer's disease management: technical, industrial, and clinical challenges. *Journal of Controlled Release*
56. E. Passeri, K. Elkhoury, M. Morsink, K. Broersen, M. Linder, Ali Tamayol, C. Malaplate, F. Yen and E. Arab-Teherán. (2022). Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *International Journal of Molecular Sciences*.
57. D. Spencer and S. Karceski. (2013). Alzheimer Disease, Which test is best?. *American Academy of Neurology*.
58. Winslow B., Onysko M., Stob C., and Hazlewood K. (2011) Treatment of Alzheimer Disease. *AMERICAN FAMILY PHYSICIAN*.
59. A. Pérez, y S. González. (2018). La importancia de los síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) en la enfermedad de Alzheimer. *Sociedad Española de Neurología*
60. C. Cáceres, B. Heusser, A. Garnham, and E. Moczho. (2023). The Major Hypotheses of Alzheimer's Disease: Related Nanotechnology Based Approaches for Its Diagnosis and Treatment. *Cells*. Vol. 12, No. 23.

61. J. Folch, M. Ettcheto, D. Petrov, S. Abad, I. Pedrós, M. Marin, J. Olloquequi y A. Camins. (2015). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. Revista Elsevier.
62. S. Harilal, J. Jose, D. Parambi, R. Kumar, G. Mathew, M. Uddin, H. Kim, and B. Mathew. (2019). Advancements in nanotherapeutics for Alzheimer's disease: current perspectives. Journal and Phamacology. Vol. 71, No. 9
63. Srivastava S., Ahmad R., and Kumar S. (2021). Alzheimer's disease and its treatment by different approaches. ELSERVIER, Vol. 216
64. Mota I., Lima L., Mortari M., and other authors. (2021). Alzheimer's Disease: Innovative Therapeutic Approaches Based on Peptides and Nanoparticles. SAGE journals. The Neuroscientist. Vol. 29
65. A. Flores y O. Aguilar. (2023). Regulación del calcio por SERC-A antes de la enfermedad de Alzheimer y durante la misma. Laboratorio de Genética, Área Académica de Biología, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hidalgo, México
66. J. Chu, W. Bo Ji, J. Zhuang, B. Gong, X. Chen, W. Cheng, W. Liang, G. Li, J. Gao and Y. Yin. (2022). Nanoparticles-based anti-anging treatment of Alzheimer's disease. Drug Deliver. Taylor & Francis Group.
67. Coll G. (2009) Hipertensión arterial y enfermedad de Alzheimer. Alzheimer. Real Invest Demenc. Documento descargado de <http://www.revistaalzheimer.com>
68. C. Debernardo, P. Kuribreña, A. Ibarra, I. Cervantes, M. Talavera. (2022). Alternativas terapéuticas actuales con nanopartículas poliméricas para el tratamiento de Alzheimer y Parkinson. Universidad Anáhuac México, BioTecnología. Vol. 26 No. 1
69. S. Bakrim , S. Aboulaghras , N. El, N. Omari , H. Assaggaf , L. Han Lee , D. Montesano , M. Gallo , G. Zengin , Y. AIDhaheri , and A. Bouyahya. (2022). Phytochemical Compounds and Nanoparticles as Phytochemical Delivery Systems for Alzheimer's Disease Management. Journal MDPI Vol. 27 No. 24.
70. [A. Behera](#), [N. Sa](#), [S. Priyadarshini](#), [S. Swain](#), and P. Kumar . (2023). Metal Nanoparticles in Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimers Disease Reports. Vol. 7, No. 1

71. X. Zhong, Yue N., S. Yin, C. Yan, J. Gu, N. Zhang, and F. Geng. (2023). Cell Membrane Biomimetic Nanoparticles with Potential in Treatment of Alzheimer's Disease.
72. A. Porsteinsson, R. Isaacson, S. Knox, M. Sabbagh, and I. Rubino. (2021). Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. Vol.8
73. M. Janeiro, C. Ardanaz, N. Sevilla, J. Dong, M. Cortés, M. Solas, E. Puerta y M. Ramírez. (2021). Biomarkers in Alzheimer's disease. *Advances in Laboratory Medicine*
74. S. Gauthier, C. Patterson, H. Chertkow, M. Gordon, N. Herrmann, K. Rockwood, P. Rosa, and J. Soucy. (2012). 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *The journal Canadian Journal of Neurological Sciences*. Vol 39 no. 6.
75. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. (2022). Ficha Técnica Donepezilo Cinfa 10 mg. CIMA.
76. A. Lockhart, M. Orme, and S. Mitchell. (2011). The efficacy of licensed-indication use of donepezil and memantine monotherapies for treating behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*.
77. Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de la Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica. (2010). Donepezilo. VADEMECUM.
78. R. Howard, R. McShane, F. Psych, J. Lindesay, C. Ritchie, A. Baldwin, M. Psych, R. Barber, A. Burns, T. Denning, D. Findlay, C. Holmes, A. Hughes, R. Jacoby, R. Jones, I. McKeith, A. Macharouthu, J. O'Brien, P. Passmore, B. Sheehan, E. Juszczak, C. Katona, R. Hills, M. Knapp, C. Ballard, R. Brown, S. Banerjee, C. Onions, M. Griffin, J. Adams, R. Gray, T. Johnson, P. Bentham, and P. Phillips. (2012). Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*
79. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. (2020). Ficha Técnica Rivastigmina Stada 1.5 mg CIMA.

80. Rivastigmina PR Vademecum. Principio Activo – PR Vademecum
81. M. Ismail, A. Nabil, and N. Abdel-Hameed. (2013). Potential therapeutic effect of nanobased formulation of rivastigmine on rat model of Alzheimer's disease. *International Journal of Nanomedicine*.
82. J. Birks and J. Grimley. (2015). Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Systematic Reviews*.
83. PLM. Reminyl Er, Galantamina. REMINYL ER - PLM (medicamentosplm.com)
84. D. Jiang, X. Yang, L. Mingxing, Y. Wang, and Y. Wang. (2014). Efficacy and safety of galantamine treatment for patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Neural Transmission*.
85. S. Matsunaga, T. Kishi, and N. Iwata. (2015). Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a Systematic Review and Meta-Analysis.
86. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. (2022). Ficha Técnica Memantina Alter 10 y 20 mg. CIMA.
87. S. Gómez, T. León, M. Macuer, M. Alvez y S. Ruiz. (2017). Uso de benzodiazepinas en adultos mayores en América Latina. *Revista Médica Chile*. Vol. 145, No. 3
88. M. Osler and M. Balslev. (2020). Associations of Benzodiazepines, Z-Drugs, and Other Anxiolytics With Subsequent Dementia in Patients With Affective Disorders: A Nationwide Cohort and Nested Case-Control Study. *The American Journal of Psychiatry* Vol. 177, No. 6
89. S. Billioti, B. Bégaud, F. Bazin, H. Verdoux, J. Dartigues, K. Péres, T. Kurth, and A. Pariente. (2012) Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*.
90. M. Dunay, and J. Boice. (2017). Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms. *American Academy of Family Physician*.
91. E. Buck, M. Army, and J. Base. (2021). Brief Cognitive Testing in the Detection and Diagnosis of Clinical Alzheimer-Type Dementia. *American Family Physician*. Volume 103, Number 3
92. Proyecto Conacyt. (2019). Una revisión crítica del desarrollo de las nanotecnologías en México acorde a las prioridades socioeconómicas nacionales. *Ciencia de Frontera* No. 304320

93. J. Jeevanandam, A. Barhoum, Y. Chan, A. Dufresne, M. Danquah. (2018). Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein Journal of Nanotechnology*. Vol. 9, No.1
94. R. Lanfranco, P. Manríquez, L. Avello y A. Canales. (2012). Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas.
95. Y. Mashal, H. Abdelhady, and A. Iyer. (2022). Comparison of Tau and Amyloid- β Targeted Immunotherapy Nanoparticles for Alzheimer's Disease. *Journal Biomolecules*. Vol. 12
96. L. Han and C. Jiang. (2021). Evolution of blood–brain barrier in brain diseases and related systemic nanoscale brain-targeting drug delivery strategies. *ELSEVIER*. Vol. 11 No. 8
97. I. Hsiao, Y. Hsieh, C. Wang, I. Chen, and Y. Huang. (2015). Trojan-horse mechanism in the cellular uptake of silver nanoparticles verified by direct intra-and extracellular silver speciation analysis. *Environmental Science Technology*. Vol 49, No. 6.
98. J. Fernandes, M. Ghate, S. Mallik, and S. Lewis. (2018). Amino acid conjugated chitosan nanoparticles for the brain targeting of a model dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 547
99. T. Lammers, L. Rizzo, G. Storm G, Kiessling F. (2012). Personalized nanomedicine. *Clinical Cancer Research*. Vol.18, No. 18
100. S. Friberg, and A. Nyström. (2015). Nanotechnology in the war against cancer: New arms against an old enemy - A clinical view. *Future Oncology*, Vol. 11, No. 13.
101. S Wang, R. Su, S. Nie, S. Ming, J. Zhang, D. Wu, and N. Moustaid. (2013). Application of nanotechnology in improving bioavailability and bioactivity of diet-derived phytochemicals. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. Vol. 25 No. 4.
102. R. Oropesa y U. Jáuregui. (2012). Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas Nanoparticles as drug carriers : characteristics and perspectives. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* Vol. 43, No. 3.

103. A. Ferreira, J. Cemlyn, and C. Cordeiro. (2013). Nanoparticles, nanotechnology and pulmonary nanotoxicology. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Vol 19, No. 1.
104. Karthivashan G., Ganesan P., Park S., Kim J., and Choi D. (2018). Therapeutic strategies and nano-drug delivery applications in management of ageing Alzheimer's disease. *Drug Delivery*. Vol. 25, No. 1.
105. C. Fornaguera, and M. García. (2017). Personalized nanomedicine: a revolution at the Nanoscale. *Journal of Personalized Medicine*. Vol. 7, No. 4.
106. V. Sagar, S. Pilakka-Kanthikeel, R. Pottathil, S. Saxena, and N. Madhavan. (2014). Towards nanomedicines for neuro-AIDS. *Rev Med Virol*. Vol.24, No.2
107. M. García. (2016). Nanopartículas poliméricas de administración intranasal para la liberación de activos en el sistema nervioso central. *Ars pharm* Vol. 57 No. 1
108. A. Singh, A. Singh, and N. Madhv. (2012). Nasal cavity, a promising transmucosal platform for drug delivery and research approaches from nasal to brain targeting. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*.
109. F. Britto and G. Castro. (2012). Nanotecnología, hacia un nuevo portal científico-tecnológico. *Rev. Química Viva*, Vol. 11 No. 3.
110. S. Mudshinge, A. Deore, S. Patil, and C. Bhalgat. Nanoparticles: emerging carriers for drug delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*. Vol. 19, No. 3.
111. W. Boyes and C. Thriel. (2020). Neurotoxicology of Nanomaterials. *Chem Res Toxicol*, Vol. 33, No. 5.
112. Yu M., Wu J., Shi J., Farokhzad O. C. (2016). Nanotechnology for protein delivery: overview and perspectives. *Journal of Controlled Release*. ELSEVIER.
113. C. Ross, M. Taylor, N. Fullwood, and D. Allsop. (2018). Liposome delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease. *International Journal of Nanomedicine*.
114. G. Bozzuto and A. Molinari. (2015). Liposomes as nanomedical devices. *Int. J. Nanomedicine*.
115. C. Mora, H. Fessi, and A. Elaissari. (2010). Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 385

116. Y. Hu, and J. Gao. (2010). Potential neurotoxicity of nanoparticles. International Journal of Pharmaceutics. Vol. 394.
117. F. Anwar, F. Al-Abbasi, S. Naqvi, R. Adnan, S. Alhayyani, A. Asseri, T. Asar, and V. Kumar. (2023). Therapeutic Potential of Nanomedicine in Management of Alzheimer's Disease and Glioma. International Journal of Nanomedicine.
118. Knight Alzheimer Disease Research Center. CDR Scoring Table. Washington University School of Medicine in St. Louis.