

Uso de nanopartículas poliméricas para guiar y concentrar fármacos contra el Parkinson

Use of polymeric nanoparticles to guide and concentrate drugs against Parkinson's disease

José Luis Ramos Barreno¹ (jramos4493@uta.edu.ec) (<http://orcid.org/0009-0006-5478-2986>)

María José Barreno Sánchez² (mj.barreno@uta.edu.ec) (<https://orcid.org/0000-0002-1863-199X>)

Resumen

La enfermedad de Parkinson es considerada a nivel mundial como la más devastadora luego del Alzheimer. Se caracteriza por la destrucción progresiva de las neuronas dopaminérgicas a nivel del sistema nervioso central. Afecta a aproximadamente el 2% de la población general. Se pueden distinguir síntomas motores y no motores según el grado de degeneración neuronal. La principal función de la barrera hematoencefálica es el transporte selectivo de sustancias al interior. Se distingue además por el acúmulo anormal de α -sinucleína que genera muerte neuronal. Se ha realizado esta recopilación de información basada en bibliografía actualizada y con base científica en artículos publicados en revistas científicas médicas con el fin de informar las actualizaciones de tratamientos innovadores para esta enfermedad, ya que los existentes son netamente paliativos. Se concluye que el uso de nanopartículas poliméricas es un sistema que se encuentra en estudios clínicos, pero los resultados son satisfactorios, prometedores y reducen en gran medida los efectos adversos; se recomienda el ácido poliláctico-co-glicólico para fabricar nanocápsulas incorporando quitosano y crear nanoesferas que ofrezcan una liberación sostenida de fármacos y faciliten el cruce de la BHE.

Palabras clave: nanopartículas poliméricas, levodopa, barrera hematoencefálica, enfermedad de Parkinson.

Abstract

Parkinson's disease is considered worldwide to be the most devastating disease after Alzheimer's. It is characterized by the progressive destruction of dopaminergic neurons in the central nervous system. It affects approximately 2% of the general population. Motor and non-motor symptoms can be distinguished according to the degree of neuronal degeneration. The main function of the blood-brain barrier is the selective transport of substances into the brain. It is also distinguished by the abnormal accumulation of α -synuclein, which causes neuronal death. This compilation of information has been based on updated bibliography and scientific articles published in

¹ Interno Rotativo de Medicina. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

² Máster Universitario en bioquímica, biología molecular y biomedicina. Docente de la carrera de Medicina. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

medical journals in order to report on updates in innovative treatments for this disease, since existing treatments are purely palliative. It is concluded that the use of polymeric nanoparticles is a system that is currently in clinical trials, but the results are satisfactory, promising, and greatly reduce adverse effects; Polylactic-co-glycolic acid is recommended for manufacturing nanocapsules incorporating chitosan and creating nanospheres that offer sustained drug release and facilitate crossing the BBB.

Key words: polymeric nanoparticles, levodopa, blood-brain barrier and Parkinson's disease.

Introducción

Los trastornos neurodegenerativos (TND) constituyen un grupo de enfermedades neurológicas que provocan daños específicos en el cerebro, los cuales progresan con el tiempo. El daño cerebral, sumados a la pérdida progresiva de la regulación neurocentral en los individuos afectados, son los responsables del deterioro gradual del cuadro clínico (Wu et al., 2024).

La EP es un TND que afecta a un sinnúmero de personas a nivel mundial ocupando el segundo lugar, en el cual se produce pérdida de NDP en la pars compacta de la sustancia negra (PCSN) y así provoca una reducción en los niveles de PD (Kim & Bezprozvanny, 2023).

La etiología exacta de la EP aún no ha sido determinada, aunque se considera que tanto los factores genéticos como los ambientales juegan un papel importante en su desarrollo. Se estima que entre el 5 y el 10 % de los pacientes con EP presentan antecedentes familiares vinculados a mutaciones genéticas específicas (LRRK2, PARK7, PINK1, PRKN y SNCA), mientras que la mayoría de los casos (90-95 %) son esporádicos y podrían estar relacionados con la exposición a toxinas ambientales, como pesticidas, metales pesados y solventes orgánicos (Jagaran & Singh, 2022).

Los hombres son más susceptibles a padecer EP en comparación con las mujeres, especialmente antes de la menopausia, debido a los efectos neuroprotectores de las hormonas femeninas. Tanto los factores genéticos de EP familiar como los ambientales en la EP esporádica afectan diversas rutas biológicas, tales como la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la degradación anómala de proteínas, lo que contribuye a las manifestaciones clínicas de la enfermedad (Padilla-Godínez et al., 2023).

La EP se caracteriza por la presencia de SM y SNM. Los SM incluyen trastornos en el movimiento, inestabilidad postural y temblores, mientras que, los SNM abarcan alteraciones en el sueño, depresión, ansiedad y pérdida del sentido del olfato (van Vliet et al., 2023).

La característica fundamental de la EP son los cuerpos de Lewy, estas son inclusiones intracelulares formadas por una acumulación anormal de α -sinucleína, en condiciones normales la proteína se involucra en la transmisión de señales neuronales en el SNC,

su alteración es capaz de deteriorar gravemente las funciones neurológicas (Zhao et al., 2020).

Actualmente, el tratamiento se enfoca principalmente en el alivio de los síntomas, basada en la administración de levodopa (l-dopa) ya que la dopamina (DP) no atraviesa la BHE por sí misma; la l-dopa se usa a pesar de los efectos secundarios que produce a mediano y largo plazo (Paccione et al., 2022).

Medicamentos como la l-dopa, los agonistas de DP, los inhibidores de la monoaminoxidasa B y los inhibidores de la catecolamina-O-metiltransferasa se utilizan para restaurar los niveles de DP y mitigar los síntomas; la incapacidad de atravesar la BHE limita su eficacia generando mayor susceptibilidad al metabolismo periférico y la resistencia a los fármacos (Yadav et al., 2025).

Cuando el tratamiento farmacológico no es efectivo, se puede considerar opciones quirúrgicas, como la estimulación cerebral profunda (ECP), el ultrasonido focalizado (UF) y la terapia de reemplazo celular (TRC), mismas que ofrecen mejora temporal de los SM, pero no previenen la muerte neuronal. En este sentido, la nanotecnología es un avance prometedor y limitado capaz de mejorar la biodisponibilidad y estabilidad de los fármacos, facilitar su paso por la BHE, reducir los efectos secundarios, mayor precisión a tejidos dianas y su seguimiento en tiempo real. (Cai et al., 2024).

Las NP pueden ser orgánicas, inorgánicas y basado en carbono; dentro de las orgánicas se encuentran las NPP, nanopartículas lipídicas solidas (NLS), miscelas y nanoemulsiones. Su principal objetivo es la solubilidad y la vida media del fármaco, además favorecen la degradación de los acúmulos de α -sinucleína en la EP, estudios recientes han demostrado que son altamente viables y con un futuro prometedor. Las NLS atraviesan fácilmente la BHE, entre sus limitaciones esta: dosis reducida del fármaco, inestabilidad y problemas con el almacenamiento y liberación del fármaco.

En varios estudios se llega a la conclusión que los resultados de los estudios preclínicos sugieren que los NLS-CIT-DP son una opción prometedora para tratar la EP. Un enfoque nuevo y que requiere más estudios para recomendar su uso es la síntesis de la familia de neuromelaninas poliméricas bioinspiradas que encapsula DP en la NP de hierro polimerizado, representa bajo costo y eficacia de en un 60%.

Materiales y métodos

Es una revisión sistemática de carácter cualitativo, realizada en bases de datos médicas actualizadas, de donde recopiló la información requerida para realizar el presente documento, entre las cuales se encuentran: Mendeley, Pubmed, Cochrane y Scopus.

Para la búsqueda de los artículos que serán el pilar fundamental de este documento, se realizaron búsquedas exhaustivas en 3 tiempos debido a la complejidad del tema: 1) “nanopartículas poliméricas en la enfermedad de Parkinson”, 2) “nanopartículas

poliméricas tratamiento innovador para el Parkinson”, 3) “nanopartículas poliméricas que atraviesan la barrera hematoencefálica en el Parkinson”.

En la primera búsqueda se hallaron un total de 114 artículos; en la segunda búsqueda alrededor de 19 documentos; en la tercera exploración se descubrieron 15 artículos, mismos que fueron revisados meticulosamente y en dependencia de los criterios de elegibilidad fueron aceptados o rechazados. Estos fueron publicados entre el 2019 – 2024 en inglés o español.

Criterios de inclusión

Se aceptó artículos originales, revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas publicados en los últimos 5 años, en idioma inglés o español relacionados directamente con el tema en cuestión.

Criterios de exclusión

Los documentos excluidos fueron los que no presentaron relevancia para el tema en cuestión, cartas al lector, artículos de editoriales, los artículos duplicados, textos incompletos, aquellos que hablan de otro tipo de nanopartículas sin relación a la EP

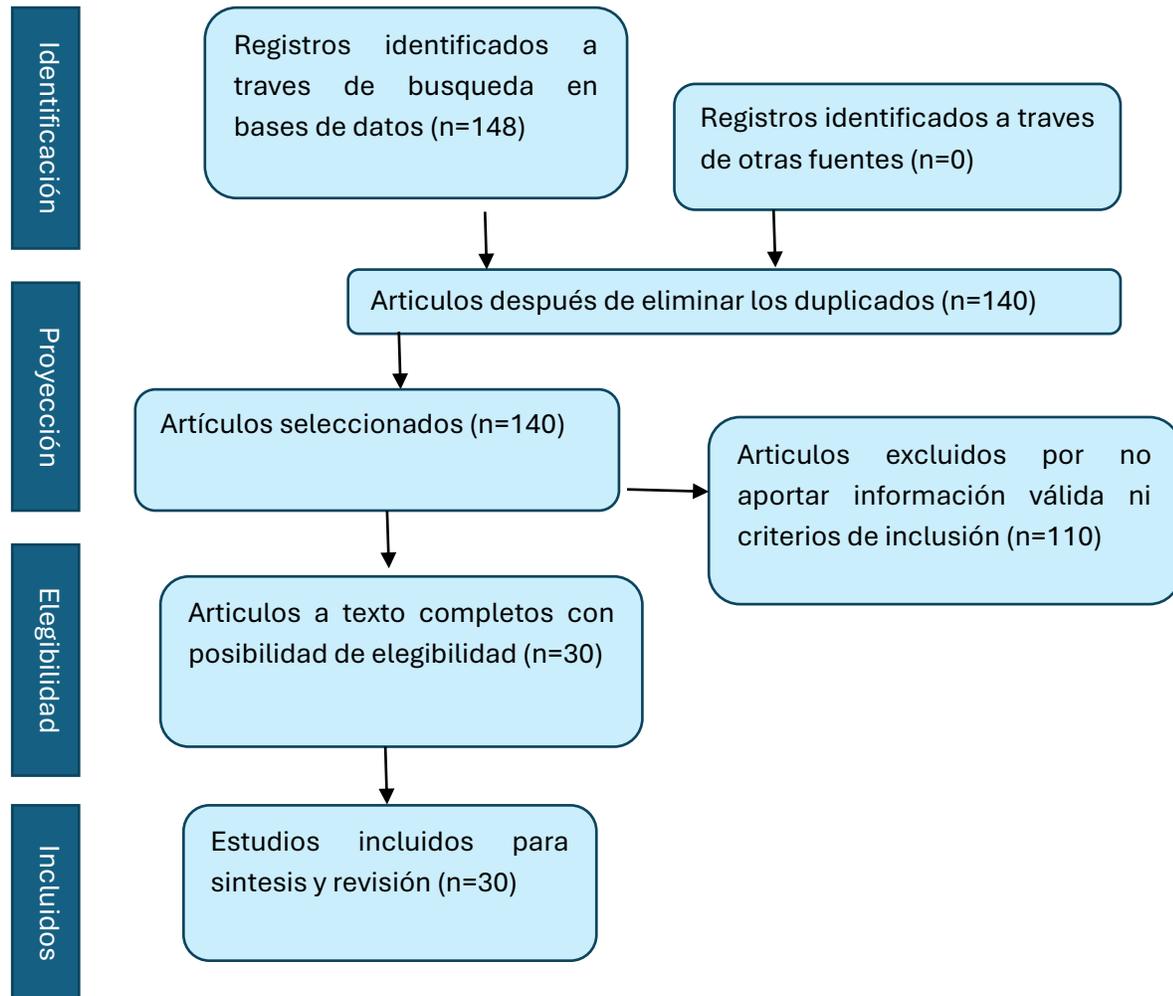
Proceso de selección:

Se identificaron 148 artículos aproximadamente, se eliminaron 8 artículos duplicados, luego se aplicó los criterios de inclusión y exclusión, desechando alrededor de 118 artículos ya que su enfoque, contenido e información no son los que se requieren y se incluyó 30 artículos que serán que serán la base para la elaboración del análisis cualitativo presentado a continuación.

A los artículos seleccionados se realizó una revisión temática, clasificando los artículos según: tipo de nanopartícula, mecanismo de acción, capacidad de atravesar la BHE, resultados preclínicos y aplicaciones clínicas potenciales. Se extrajeron los datos clave para la construcción de este documento.

Figura 1

Análisis de datos



Resultados

Enfermedad de Parkinson

La EP hasta la actualidad resulta ser un gran problema de salud, ya que es considerado como uno de los TND más comunes a nivel mundial después del Alzheimer (García-Pardo et al., 2021). Los TND son un grupo de enfermedades neurológicas que causan lesiones cerebrales que con el tiempo conllevan a pérdida gradual de la regulación neurocentral y generan el deterioro del individuo a corto o mediano plazo hasta incapacitarlo y finalmente su deceso (Zhao et al., 2020).

Incidencia

Se conoce que en todo el mundo aproximadamente el 1% de la población adulto mayor padece esta patología; la tasa de incidencia, prevalencia, discapacidad y mortalidad va en ascenso, para 1990 se presentaron 2.5 millones de casos, en 2016 se diagnosticó 6.1 millones de casos con aproximadamente 200 mil fallecidos y con una esperanza de vida de 15 años en promedio (Paccione et al., 2022). Se estima que para el 2040 el número de casos ascenderá a 12.9 millones aproximadamente (Jagaran & Singh, 2022).

Etiología

Las causas más comunes del parkinsonismo son la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración cortico basal, pero aún no existe una etiología completamente clara, entre el 5% y 10% es atribuido a etiología genética. Pero si se conoce que la principal característica es la pérdida de NDP de la sustancia negra y el acúmulo de proteínas anormales en el SNC (Paccione et al., 2022).

Es de origen multifactorial (ambiental y genético), la edad es el factor de riesgo de mayor relevancia (Alabrahim & Azzazy, 2022). Con un promedio de inicio a los 60 años, mayor frecuencia en el sexo masculino, y se relaciona con el hábito de fumar, la postmenopausia y el alto consumo de cafeína. Dentro de los factores de riesgo ambientales está la ocupación agrícola o exposición a metales pesados; traumatismo craneoencefálico, consumo de productos lácteos, entre otros (Jankovic & Tan, 2020).

Fisiopatología

Los cambios fisiopatológicos inician en el bulbo raquídeo y olfatorio, antes de progresar a la sustancia negra y mesencéfalo lugar donde ya aparecen los primeros síntomas (Jankovic & Tan, 2020).

En condiciones normales la BHE es la encargada de controlar el estricto intercambio de materia entre la circulación y el tejido cerebral de forma estricta gracias a la monocapa de células endoteliales selladas herméticamente, limitando en gran medida el ingreso de cualquier sustancia desconocida al controlar la composición química del líquido intersticial para el correcto procesamiento de información y conexión neuronal; sin embargo, es inevitable que sufra cambios ante la progresión de los TND, principalmente en la EP. El cerebro sano requiere el 20% del gasto cardiaco, así como oxígeno y glucosa para su correcto funcionamiento (Lombardo et al., 2020).

La BHE tiene baja tendencia a la transcitosis, es decir, permite el paso únicamente a fármacos lipofílicos, debido a las uniones estrechas de las células endoteliales cerebrales (claudinas, ocludinas y zona ocludens), especialmente de la claudina-5, la alteración en su concentración se altera la permeabilidad de la BHE (Wu et al., 2024).

En la EP la BHE incrementa la permeabilidad debido a la pérdida de proteínas de unión, alteración de la unión tislular y aumento de transcitosis, por lo tanto, el transporte se torna más complejo ya que se forman espacios perivasculares patológicos que atrapan

los agentes terapéuticos impidiendo su llegada al tejido diana distante (Han & Jiang, 2021).

La DP es el neurotransmisor más importante del cuerpo estriado y se reserva en los ganglios basales (GB), en los pacientes con EP los GB se destruyen, por ende, las reservas se reducen y aparecen los SM y SNM. Las continuas y progresivas alteraciones de la PCSN provocan pérdida irreversible de las NDP responsables del trastorno del movimiento de los pacientes (García-Pardo et al., 2021).

La EP inicia en la PCSN del mesencéfalo con degeneración de NDP (cuerpos de Lewy), estos agregados proteicos se presentan como inclusiones citoplasmáticas acompañados de agregados insolubles de α -sinucleína, debido a la reducción de la integridad de la membrana celular que conlleva a la liberación de los factores nucleares proagregantes (Jagaran & Singh, 2022).

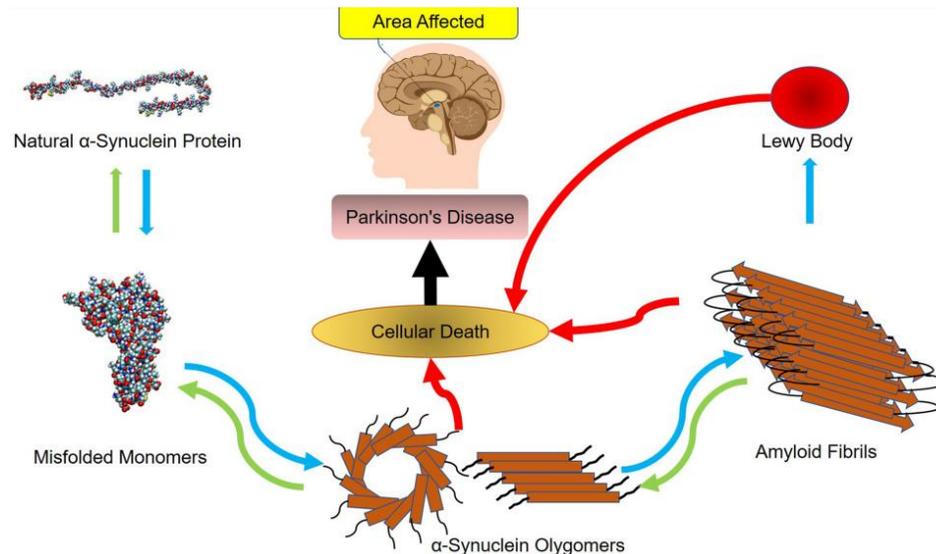
La sobreproducción e incapacidad de depurar de forma eficaz las especies reactivas de oxígeno y las de nitrógeno favorecen la degeneración de las NDP ya que este estrés genera muerte celular; a continuación, se desencadena la cascada: desregulación del metabolismo del hierro y calcio, aumento de las células neuro inflamatorias, envejecimiento y disfunción mitocondrial (Jagaran & Singh, 2022).

Según la organización mundial de la salud (OMS) el principal mecanismo por el cual inicia la EP es por acumulación de moléculas amiloides (agregados proteicos fibrilares estables), debido a que una proteína o parte de ella cambia su estado base de soluble a insoluble e inmediatamente se convierte en proteína fibrilar gigante que se acumula anormalmente en varios órganos del cuerpo, además, el mal plegamiento de péptidos conlleva a la formación de agregados solubles, que se transforman en fibrillas amiloides (FA) y finalmente cuerpos de Lewy que generan efectos citotóxicos y muerte neuronal (Fracp et al., 2021).

Las FA son monómeros de α -sinucleína en las láminas beta. La α -sinucleína se encarga de la síntesis y transmisión sináptica, transporte axonal y reciclaje de neurotransmisores. La figura 2 muestra la formación amiloide y el desarrollo de la EP (Pardridge, 2023).

Figura 2.

Mecanismo de desarrollo de formación de amiloides que desencadena Enfermedad de Parkinson



Fuente: Alimohammadi et al. (2020).

La activación de la proteína tirosina quinasa de Abelson (c-Abl) asociada al estrés oxidativo en la EP desencadena rutas patológicas que contribuyen a la apoptosis neuronal. Esto ocurre a través de la inactivación de parkina, la acumulación de sustratos dañinos como PARIS y AIMP2, y la activación de p38 α y fosforilación de α -sinucleína, procesos vinculados a la citotoxicidad y degeneración neuronal (Hernández-Parra et al., 2022)

La principal característica de la EP es la degeneración de las neuronas de la sustancia negra, el acúmulo de α -sinucleína esencialmente en tronco encefálico, áreas corticales y medula espinal. Es por ello por lo que los fármacos hasta el momento usados intentan aumentar los niveles de DP y reducir el déficit motor; en caso de abandonar el tratamiento los síntomas se agravan (Alimohammadi et al., 2020).

Cuadro clínico

La EP es un proceso crónico progresivo. Dentro del cual típicamente se presenta el triángulo de SM: temblor de reposo, bradicinesia/acinesia y rigidez muscular, cuando la muerte de las NDP es del 50-70% (Jagaran & Singh, 2022).

El congelamiento de la marcha es el síntoma más perjudicial a comparación con el resto del cuadro clínico, ya que incapacita y afecta la calidad de vida a corto y mediano plazo, a menudo progresa a uso de silla de ruedas e incremento del riesgo de caídas (Gao et al., 2020)

Los SNM incluyen demencia, ansiedad, depresión, trastornos del sueño y gastrointestinales (estreñimiento), alteraciones olfatorias y visuales, déficit cognitivo y pérdida de peso (Fracp et al., 2021).

Finalmente, en las fases avanzadas el control de los SM se complica enormemente y tienden a aparecer problemas urinarios, fatiga, demencia, dolor; lo cual afecta la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores (Paccione et al., 2022).

Tratamiento actual

Actualmente, no existe un tratamiento que cure o detenga la progresión de la EP. Las opciones terapéuticas disponibles solo ayudan a aliviar parcialmente los síntomas, con mejoría temporal (Hernández-Parra et al., 2022).

Existen 2 opciones de tratamiento: primero el tratamiento farmacológico sintomático que incluye el uso de l-dopa, anticolinérgicos, anti glutamatérgicos y agonistas de la DP. Los SNM resistentes a la l-dopa se usa el donepezilo, rivastigmina, memantina; las alucinaciones se manejan con antipsicóticos como la quetiapina y clozapina (Jankovic & Tan, 2020).

Segundo, el tratamiento quirúrgico consta de ECP, UF y TRC mismos que se consideran para pacientes con EP avanzado que no responden a la terapia tradicional. Sin embargo, estos procedimientos son costosos y riesgosos, su éxito depende de la adecuada selección de pacientes y la habilidad del cirujano. Por ello, se prefieren terapias farmacológicas menos invasivas como opción inicial (Jankovic & Tan, 2020).

A lo largo de los años se ha empleado la amantadina, biperideno, selegilina y la l-dopa, pero en la actualidad el tratamiento de elección es la l-dopa (precursor de la DP) ya que atraviesa la BHE y se convierte en DP en el SNC (Yadav et al., 2025). A pesar del metabolismo periférico extenso que experimenta en el trayecto llega a su objetivo al combinarlo con carbidopa o benztropina reduciéndose la descarboxilación del fármaco en DP en la circulación antes de llegar al tejido diana, así maximiza la cantidad de l-dopa que llega al SNC y por ende presenta menos efectos adversos tales como somnolencia, náuseas, sueño y discinesia. Es el tratamiento de elección ya que controla los SM y representa un costo bajo (Paccione et al., 2022).

Su administración a largo plazo está altamente asociada con discinesia inducida por fármacos y fluctuaciones motores en hasta el 50% de los pacientes crónicos en tratamiento con l-dopa por más de 5 años (García-Pardo et al., 2021). Los agonistas y anticolinérgicos (trihexifenidilo, benztropina) activan los receptores de DP para activarla y liberarla. La DP exógena es llevada por la l-dopa al SNC para reemplazar las deficiencias de DP endógena y compensar la pérdida de NDP (Albrahim & Azzazy, 2022).

Innovaciones en el tratamiento

Los fármacos que hasta el momento han sido creados tienen un perfil farmacocinético bajo y son incapaces de difundirse a través de la BHE, es por ello por lo que han

surgido opciones como los sistemas de nano-administración polimérica (Alabrahim & Azzazy, 2022).

Las moléculas pequeñas hidrofóbicas atraviesan la BHE por difusión pasiva; mientras que, las moléculas grandes hidrofílicas usan transportadores específicos, es por ello por lo que no siempre la DP exógena llega al SNC. Últimamente se han construido distintos nano-transportadores orgánicos e inorgánicos para administrar, guiar y concentrar fármacos hacia objetivos específicos (Mogharbel et al., 2022).

Se han evidenciado que ciertas NP tienen la capacidad de regular la autofagia (macroautofagia) en neuronas, microglía y astrocitos, favoreciendo la degradación de los agregados de α -sinucleína y contribuyendo al tratamiento de la EP (Liu et al., 2023).

Las NP poseen características únicas lo que permite que se usen para tratar patologías específicas. Su principal objetivo es la estabilidad, solubilidad y vida media plasmática ampliada. Se clasifican en orgánicas, inorgánicas y basadas en carbono como se evidencia en la tabla 1, las más analizadas han sido las NPP y NLS debido a sus particularidades (Jagaran & Singh, 2022).

Tabla 1

Clasificación de las nanopartículas usadas actualmente

Nanopartículas orgánicas	Nanopartículas inorgánicas	Basado en carbono
<ul style="list-style-type: none"> Nanopartículas poliméricas (NPP) Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) Micelas Liposomas Nano emulsiones 	<ul style="list-style-type: none"> Nanopartículas metálicas Nanopartículas magnéticas y bimetálicas 	<ul style="list-style-type: none"> Nanotubos de carbono Oxido de grafeno Nano diamantes

Fuente: Jagaran & Singh (2022).

Los lípidos han sido propuestos como un transportador alternativo constituidas principalmente de triglicéridos, ácidos grasos o ceras; las NPP son considerados prometedoros nanotrasportadores con mayor permeabilidad, naturaleza no tóxica, excelente capacidad de conjugarse con fármacos y atravesar la BHE (Cometa et al., 2020).

Las NLS facilitan la entrega eficiente de fármacos al cerebro, reduciendo efectos secundarios y mejorando la penetración a través de la BHE. Sin embargo, presentan limitaciones como una carga de fármaco reducida, problemas de estabilidad física y alteraciones durante su almacenamiento y administración, como el aumento del tamaño de las partículas y la expulsión del fármaco (Satapathy et al., 2021).

Se evaluó las NLS cargadas con DP y citicolina (CIT) para tratamiento intranasal de la EP. Los nanosistemas NLS-CIT-DP fueron caracterizados en términos de tamaño, carga, eficiencia de encapsulación y estabilidad. Se observó una liberación sostenida de DP y una alta citocompatibilidad con células nasales y neuronales. Además, los NLS-CIT-DP mostraron potencial antioxidante, protegiendo contra el daño celular oxidativo. En conjunto, los resultados de los estudios preclínicos sugieren que los NLS-CIT-DP son una opción prometedora para tratar la EP (Castellani et al., 2024).

El uso de NPP mejoradas de glikgólido B (GB), ha sido utilizado como agente neuro protector en el tratamiento de la EP, ya que impide la degradación de la tirosina hidroxilasa, de esta manera reduce el riesgo de pérdida neuronal de DP inducido por 6-hidroxi dopamina. Sin embargo, el GB tiene baja solubilidad en agua, es decir, pobre exposición cerebral al administrarse vía oral (Zhao et al., 2020).

Otro método es la síntesis de la familia de neuromelaninas poliméricas bio-inspiradas, el cual se basa en la encapsulación de la DP dentro de la nanopartícula de coordinación reversible a nodo metálico de hierro polimerizado con ligando bis-imidazol, que resulta ser económica y de fácil uso con una eficiencia del 60% de carga de DP, pero este enfoque requiere más estudios para evaluar posibles efectos adversos a largo plazo (García-Pardo et al., 2021).

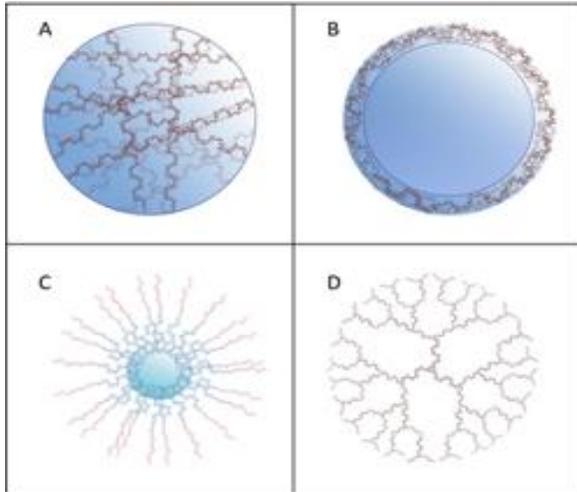
Diversos medicamentos se han reposicionado en la EP con éxito entre los cuales tenemos a la exenatida, un estudio publicado en 2022 con el identificador NCT01971242 , se comparó la efectividad de la exenatida frente a un placebo en la subescala motora MDS-UPDRS en pacientes con EP de gravedad moderada, estudio en fase II donde recogieron datos preliminares de la seguridad, eficacia y efectos adversos a corto plazo del fármaco, ensayo doble ciego controlado con placebo constituido por 60 participantes; concluyó que la exenatida presentó efectos positivos en las puntuaciones motoras lo que ha permitido desarrollar estrategias de reformulación de NP en la EP, como es la rápida eliminación por filtración glomerular y la reformulación incrementa la vida media en plasma y eluden la degradación enzimática (Hernández-Parra et al., 2022).

Uso de las nanopartículas poliméricas en el Parkinson

Las NPP pueden estar hechas de polímeros tanto sintéticos como naturales, y adoptar diversas configuraciones, las cuales han mostrado ser biocompatibles, biodegradables y seguras, sin causar toxicidad. Los dos tipos fundamentales son las nanocápsulas, en las que el fármaco se encuentra encapsulado dentro de una vesícula polimérica; y las nanoesferas, en las que el fármaco está integrado en una matriz de polímero o adherido a su superficie. La Figura 2 muestra las NP basadas en polímeros (Zhu et al., 2021).

Figura 3

Nanopartículas basadas en polímeros. A. Nanoesferas poliméricas B. Nanocapsula polimérica C. Micela polimérica D. Dendrímery



Fuente: Baskin et al. (2021).

Las NPP tienen una gran capacidad de adaptación y funcionalización hacia los tejidos al que son enviados, son estructuras de aproximadamente 1-100 nm, su principal característica la capacidad de atravesar la BHE dirigiendo el fármaco al compartimento deseado y reduciendo el nivel de toxicidad en otros órganos. En diversos estudios se ha analizado el uso de factores neutrófilos (modelo de neuro inflamación inducida por lipopolisacáridos y uso del factor de crecimiento nervioso) y de antioxidantes naturales (nicotina, carotenoides, curcuma) como coadyuvantes (Paccione et al., 2022).

Los nanotransportadores ayudan a la DP a evitar el metabolismo interno, cruzar la BHE y dar una liberación sostenida; reduciendo la administración recurrente del medicamento y sus efectos adversos. Se conocen varios polímeros como quitosano y transferrina, hidrogeles, nanopartículas de quitosano, liposomas funcionalizados, puntos de carbono, nanopartículas co-modificadoras de borneol y lactoferrina, nanotubos de carbono (García-Pardo et al., 2021).

Otros polímeros como el ácido poliglicólico (APG), el ácido poliláctico (APL), el ácido glicólico (AG) y la policaprolactona (PCL), son considerados como un sistema eficaz para la administración directa al cerebro ya que son enviados vía intranasal evitando la BHE (Paccione et al., 2022).

Existen estructuras poliméricas más avanzadas, como las micelas y los dendrímeros. Las micelas poliméricas se componen de polímeros anfifílicos que se autoorganizan típicamente en una esfera, con un núcleo hidrófobo en su interior y una capa hidrófila en su exterior. Son especialmente eficaces para encapsular fármacos hidrófobos (Baskin et al., 2021).

En cambio, los dendrímeros son macromoléculas con ramificaciones altamente complejas, formadas por polímeros dispuestos en unidades repetitivas denominadas "generaciones". La tabla 2 resume las ventajas y desventajas de los distintos tipos de NPP utilizadas en estudios recientes (Baskin et al., 2021).

Tabla 2.

Ventajas y desventajas de los tipos de nanopartículas poliméricas. Ácido poliláctico (APL), polietilenglicol (PEG)

Clase	Estructura	Composición	Ventajas	Desventajas
A base de polímeros	Nanoesferas poliméricas / nanocápsulas	Polímeros sintéticos: PLGA, PLA, PEG Polímeros naturales: quitosano	Tamaño personalizable, tasa de degradación. y funcionalización. Alta carga de fármaco. Biocompatible, biodegradable, PEG: hidrofílico, proteína reducida adsorción, inmunogenicidad reducida, tiempo de circulación mejorado aprobado por la FDA.	La fagocitosis puede acelerar la degradación. PLGA/PLA son hidrófobos con una encapsulación deficiente de fármacos hidrófilos
	Micelas poliméricas	Polímeros anfifílicos	Micelas poliméricas: capaces de solubilizar Los fármacos insolubles en agua y la cubierta hidrófila pueden impedir la captación de RES	Posibles productos de degradación tóxicos Uso de disolventes durante la producción Los polímeros naturales tienen menor estabilidad química y mayor variabilidad entre lotes Dificultades con el escalado
	Dendrímeros	Poli-amidoamina (PAMAM), Carbosilano, PEG polietilenimina	Pequeño, estable, fácil modificación de la superficie, soluble en agua, estructura controlable bien definida, propiedades antiagregantes inherentes	Citotoxicidad dependiente de 'generación' Los dendrímeros pequeños se eliminan rápidamente

Fuente: Baskin et al. (2021).

Según un artículo publicado en 2022, el sistema de NP compuesto por polímero sintético PLGA que, al ser conjugado con aglutinina de germen de trigo (WGA), demostró máxima capacidad para cruzar la BHE exitosamente y entregar DP de forma más eficiente (Albrahim & Azzazy, 2022).

Se desarrolló un parche transdérmico basado en nanopartículas de DP (L-PLGA) para la liberación continua de fármacos al cerebro. Las nanopartículas cargadas con mesilato de rasagilina mostraron una liberación sostenida por más de 72 horas. Los estudios demostraron que la aplicación transdérmica aumentó significativamente la biodisponibilidad del fármaco y mejoró su transporte al cerebro, en comparación con las formulaciones oral e intravenosa (Nakmode et al., 2023).

Las nanopartículas de glicoproteína del virus de la rabia (RVG29) cargadas con microARN (miR-124) mostraron potencial para mejorar la neuroprotección y reducir la neuroinflamación en la EP. Preparadas mediante doble emulsión, estas nanopartículas liberan miR-124 de manera sostenida durante 60 horas y tienen mayor permeabilidad en un modelo de BHE. Además, no mostraron toxicidad en concentraciones menores a 100 µg/ml, lo que indica su seguridad (Annu et al., 2022).

Calidad y pronóstico de vida de personas con EP

Según la OMS la calidad de vida (CV) es la percepción que tiene un individuo de sus objetivos, expectativas, objetivos y preocupaciones a lo largo de su vida; los pacientes con EP en varios estudios comparativos han demostrado tener una CV más baja en comparación con sus semejantes sanos en la mayoría de sus esferas (función física y salud mental), en pro de mejorar la CV principalmente se debería considerar iniciar rehabilitación física junto con la farmacoterapia convencional, además de ofrecer psicoterapia oportuna para mejorar la salud mental (Zhao et al., 2021).

Discusión

La EP es el trastorno multifactorial más común a nivel mundial que avanza rápidamente no solo en las tasas de morbilidad sino en mortalidad, por ello se requiere una variedad de terapias combinadas que alivien el cuadro clínico y así limitar su rápida progresión.

Como en otras patologías su aparición es por factores ambientales, genéticos, la exposición de sustancias químicas tóxicas en personas predispuestas a EP incrementa aún más el riesgo. Si estas mismas personas se exponen a ejercicio vigoroso, urato plasmático, uso de ibuprofeno consecutivo y alto consumo de café o tabaco, el riesgo continúa en ascenso.

Tanto los factores genéticos (EP familiar) como los ambientales (EP esporádica) al final convergen en procesos específicos, como la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la acumulación de proteínas, la alteración de la autofagia y la neuroinflamación, que conduce a una discapacidad acumulativa y pérdida de autonomía e independencia debido a la rápida progresión de la EP.

Fisiopatológicamente como se mencionó el acúmulo de proteínas α -sinucleína es la responsable de la EP, ya que se agrega y asciende a oligómeros, amiloides y finalmente cuerpo de Lewy; es por ello que romper esta cadena es de suma importancia y hasta el momento ha sido el objetivo de múltiples estudios realizados y se ha logrado por medio del grafeno dopado con nitrógeno y el grafeno que son partículas efectivas para detener la fibrilación amiloide y por ende el desarrollo de la EP, según el análisis del artículo publicado en el 2020 por Alimohammabi.

Hay características distintivas de la EP que incluyen plegamiento y agregación anómalo de α -sinucleína, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, neuro inflamación y deterioro de la depuración de proteínas, todos en conjunto conllevan a apoptosis y necrosis generando una gran cascada de agresión neuronal y en última instancia daño celular neuronal irreversible. El sello patológico de la EP es la formación de cuerpos de Lewy.

El uso de l-dopa como tratamiento, es una cuestión de varios años; artículos publicados hasta el 2024 ha demostrado que este no es el tratamiento adecuado ya que carece de la capacidad de atravesar la BHE, por ende, no llega al SNC y no cumple su función, y se busca nuevas alternativas.

Los sistemas de administración de nanofármacos basados en polímeros, es innovador y cuenta con ventajas como biocompatibilidad, biodegradación, adaptación y electivas ya que son capaces de llegar tranquilamente a sus tejidos objetivo, con menores efectos adversos, mejora notable de los síntomas vasomotores y supresión total de la discinesia.

El uso NPP en el tratamiento de la EP representa un avance notable en la medicina moderna, ofreciendo una alternativa más efectiva y menos invasiva en comparación con las terapias tradicionales. Estas NP no solo permiten una liberación controlada de fármacos, sino que también minimizan la toxicidad asociada a los tratamientos convencionales, lo que ocasiona una mejor tolerancia por parte de los pacientes.

Tabla 3.

Tabla comparativa de varios estudios que mencionan el uso NP en el tratamiento de la EP

Autor / Año	Tipo de NPP	Vía de administración	Modelo utilizado	Resultado destacado
Albrahim & Azzazy, 2022	PLGA/WGA	Intranasal	Cultivos neuronales	Menor citotoxicidad, mayor eficacia terapéutica y menos efectos secundarios.
Nakmode et al.,	D,L-PLGA, etileno-acetato	Transdermico	Murino	Se observó liberación del

2023	de vinilo			fármaco in vivo durante más de 72 h a partir de la película.
(Annu et al., 2022)	RVG29 + miR-124	In vitro	Modelo BBB	Reducción de neuroinflamación sin toxicidad
García-Pardo et al., 2021	Nanopartículas de coordinación de dopamina (DA-NCO)	Intracerebroventricular	Preclínico	Eficiencia en la administración de dopamina que atenúa las alteraciones motoras.
Castellani et al., 2024	SLN con DP y citicolina	Intranasal	Cultivos neuronales	Aumento de la internalización de dopamina y citicolina co-encapsuladas en células neuronales. Citocompatibilidad observada sin toxicidad celular en tests realizados.

Fuente: Elaboración de los autores.

El desarrollo de NP como transportadores de fármacos para la EP en un amplio camino que falta por completar, los estudios publicados al momento ratifican que el uso de un parche transdérmico a base de PLGA, cargada de mesilato de rasagolina brinda liberación continua, controlada y sostenida por más de 72 horas; las NP a base de RVG29 reducen la inflamación con una liberación sostenida de 60 horas sin generar toxicidad.

El uso de NPP son considerados sistemas innovadores y prometedores para la administración de fármacos debido a sus extraordinarios beneficios terapéuticos, muchos micro y nanosistemas poliméricos se encuentran actualmente bajo investigación preclínica como nuevos enfoques terapéuticos para la EP, un trastorno neurodegenerativo devastador que aún requiere grandes esfuerzos de investigación.

Conclusiones

Por la naturaleza fisicoquímica se conoce que la gran mayoría de terapias farmacológicas convencionales usadas hasta el momento tienen baja biodisponibilidad, razón por la cual urge un enfoque terapéutico eficaz que supere los inconvenientes que

se han presentado hasta el momento para la reposición de dopamina en la EP, como el uso de las NPP para guiar y concentrar fármacos que lleguen y atraviesen fácilmente la BHE.

Para superar esta limitación, proponemos el uso de NP basadas en lípidos (NLS, micelas y LP) y NP basadas en polímeros (nanocápsulas, nanoesferas y micelas poliméricas). Estos nanosistemas tienen un gran potencial para superar las barreras farmacocinéticas de las terapias convencionales. Entre sus principales ventajas, destacan la capacidad de proteger al fármaco de la degradación intena, proporcionar una liberación controlada del fármaco, facilitar su ingreso al SNC y entregar el fármaco a células específicas para dirigirse a vías intracelulares concretas.

Para el desarrollo de sistemas de administración de fármacos basados en NPP, se recomienda utilizar PLGA para la fabricación de nanocápsulas, que permiten una alta biocompatibilidad y la capacidad de encapsular medicamentos. Además, se sugiere la incorporación de quitosano para crear nanoesferas, que ofrecerán una liberación sostenida de fármacos y facilitarán el cruce de la BHE.

En la formulación de las NP, se debe incluir mesilato de rasagilina o l-dopa, aprovechando sus beneficios en el EP. Para maximizar la eficacia en llegar al SNC, se propone funcionalizar las NP con WGA. Además, se está desarrollando un parche transdérmico que contenga estas NP, permitiendo una liberación prolongada y mejorando la adherencia al tratamiento.

En conclusión, la propuesta de utilizar sistemas de administración basados en nanopartículas (NP) para la reposición de dopamina en la EP es un avance prometedor en la superación de las limitaciones de las terapias farmacológicas convencionales. Al emplear NP basadas en lípidos y polímeros, se abre un abanico de posibilidades para una liberación controlada y dirigida de fármacos, que podría mejorar la biodisponibilidad y eficacia de los tratamientos. Sin embargo, es fundamental reconocer que el desafío principal radica en la necesidad de llevar estas tecnologías del laboratorio a la clínica de manera segura y efectiva. Solo a través de un desarrollo continuo se podrá garantizar que realmente mejoren la calidad de vida de los pacientes con EP.

La recomendación clínica sugiere la realización de ensayos controlados para evaluar la eficacia y seguridad de las formulaciones de nanocápsulas de PLGA y nanoesferas de quitosano en comparación con métodos tradicionales de administración. Es crucial establecer un protocolo de monitoreo para identificar efectos adversos, además de educar a pacientes y profesionales sobre las ventajas de estas nanotecnologías. Esta estrategia tiene como objetivo facilitar tratamientos más efectivos y seguros para la EP.

Referencias bibliográficas

Albrahim, O. A. A. & Azzazy, H. M. E. S. (2022). Polymeric nanoparticles for dopamine and levodopa replacement in Parkinson's disease. *Nanoscale Advances*, 4(24), 5233–5244. Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d2na00524g>

- Alimohammadi, E., Khedri, M., Jahromi, A. M., Maleki, R., & Rezaian, M. (2020). Graphene-based nanoparticles as potential treatment options for parkinson's disease: A molecular dynamics study. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 6887–6903. <https://doi.org/10.2147/IJN.S265140>
- Annu, A., Qamar, Z., Md, S., Alhakamy, N. A., Baboota, S., & Ali, J. (2022). An Insight to Brain Targeting Utilizing Polymeric Nanoparticles: Effective Treatment Modalities for Neurological Disorders and Brain Tumor. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.788128>
- Baskin, J., Jeon, J. E., & Lewis, S. J. G. (2021). Nanoparticles for drug delivery in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 268(5), 1981–1994. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10291-x>
- Cai, H., Liu, D., Xue, W. W., Ma, L., Xie, H. T., & Ning, K. (2024). Lipid-based nanoparticles for drug delivery in Parkinson's disease. In *Translational Neuroscience*, 15(1). Walter de Gruyter GmbH. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0359>
- Castellani, S., Iaconisi, G. N., Tripaldi, F., Porcelli, V., Trapani, A., Messina, E., Guerra, L., Di Franco, C., Maruccio, G., Monteduro, A. G., Corbo, F., Di Gioia, S., Trapani, G., & Conese, M. (2024). Dopamine and Citicoline-Co-Loaded Solid Lipid Nanoparticles as Multifunctional Nanomedicines for Parkinson's Disease Treatment by Intranasal Administration. *Pharmaceutics*, 16(8). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16081048>
- Cometa, S., Bonifacio, M. A., Trapani, G., Di Gioia, S., Dazzi, L., De Giglio, E., & Trapani, A. (2020). In vitro investigations on dopamine loaded Solid Lipid Nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 185. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113257>
- Fracp, V., Morris, H. R., Foltynie, T., Foltynie, T., Vijiaratnam, N., Simuni, T., Bandmann, O., & Morris, H. R. (2021). Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Review Lancet Neurol*, 20. [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(21\)00061-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(21)00061-2/abstract)
- Gao, C., Liu, J., Tan, Y., & Chen, S. (2020). Freezing of gait in Parkinson's disease: Pathophysiology, risk factors and treatments. *Translational Neurodegeneration*, 9 (1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00191-5>
- García-Pardo, J., Novio, F., Nador, F., Cavaliere, I., Suárez-García, S., Lope-Piedrafita, S., Candiota, A. P., Romero-Gimenez, J., Rodríguez-Galván, B., Bové, J., Vila, M., Lorenzo, J., & Ruiz-Molina, D. (2021). Bioinspired theranostic coordination polymer nanoparticles for intranasal dopamine replacement in parkinson's disease. *ACS Nano*, 15(5), 8592–8609. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c00453>

- Han, L. & Jiang, C. (2021). Evolution of blood–brain barrier in brain diseases and related systemic nanoscale brain-targeting drug delivery strategies. In *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2306–2325. Chinese Academy of Medical Sciences. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.11.023>
- Hernández-Parra, H., Cortés, H., Avalos-Fuentes, J. A., Del Prado-Audelo, M., Florán, B., Leyva-Gómez, G., Sharifi-Rad, J., & Cho, W. C. (2022). Repositioning of drugs for Parkinson’s disease and pharmaceutical nanotechnology tools for their optimization. *Journal of Nanobiotechnology*, 20(1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01612-5>
- Jagaran, K., & Singh, M. (2022). Lipid Nanoparticles: Promising Treatment Approach for Parkinson’s Disease. In *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23169361>
- Jankovic, J. & Tan, E. K. (2020). Parkinson’s disease: Etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 91(8), 795–808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
- Kim, M. & Bezprozvanny, I. (2023). Potential direct role of synuclein in dopamine transport and its implications for Parkinson’s disease pathogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 671, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.05.110>
- Liu, H., Hua, M., Zheng, Q., Gao, Y., & Li, Z. (2023). Targeting the pathogenesis and boosting the therapeutic efficacy of Parkinson’s disease by advanced nanoparticles. *MedComm - Biomaterials and Applications*, 2(2). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mba2.47>
- Lombardo, S. M., Schneider, M., Türeli, A. E., & Türeli, N. G. (2020). Key for crossing the BBB with nanoparticles: The rational design. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 11, 866–883. Beilstein-Institut Zur Forderung der Chemischen Wissenschaften. <https://doi.org/10.3762/BJNANO.11.72>
- Mogharbel, B. F., Cardoso, M. A., Irioda, A. C., Stricker, P. E. F., Slompo, R. C., Appel, J. M., de Oliveira, N. B., Perussolo, M. C., Saçaki, C. S., da Rosa, N. N., Dziedzic, D. S. M., Travelet, C., Halila, S., Borsali, R., & de Carvalho, K. A. T. (2022). Biodegradable Nanoparticles Loaded with Levodopa and Curcumin for Treatment of Parkinson’s Disease. *Molecules*, 27(9). <https://doi.org/10.3390/molecules27092811>
- Nakmode, D. D., Day, C. M., Song, Y., & Garg, S. (2023). The Management of Parkinson’s Disease: An Overview of the Current Advancements in Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, 15(5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051503>

- Paccione, N., Rahmani, M., Barcia, E. & Negro, S. (2022). *farmacia Agentes antiparkinsonianos en micro y nanosistemas poliméricos en investigación*. <https://doi.org/10.3390/farmaceutics15010013>
- Padilla-Godínez, F. J., Martínez-Becerril, H. A. & Guerra Crespo, M. (2023). ¿Qué hay de nuevo en la búsqueda para tratar la enfermedad de Parkinson? *Revista Digital Universitaria*, 24(4). <https://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2023.24.4.12>
- Pardridge, W. M. (2023). Treatment of Parkinson's disease with biologics that penetrate the blood–brain barrier via receptor-mediated transport. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1276376>
- Satapathy, M. K., Yen, T. L., Jan, J. S., Tang, R. D., Wang, J. Y., Taliyan, R., & Yang, C. H. (2021). Solid lipid nanoparticles (SLNs): An advanced drug delivery system targeting brain through bbb. *Pharmaceutics*, 13(8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081183>
- Van Vliet, E. F., Knol, M. J., Schiffelers, R. M., Caiazzo, M. & Fens, M. H. A. M. (2023). Levodopa-loaded nanoparticles for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Controlled Release*, 360, 212–224. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.06.026>
- Wu, X., Yuan, R., Xu, Y., Wang, K., Yuan, H., Meng, T., & Hu, F. (2024). Functionalized lipid nanoparticles modulate the blood-brain barrier and eliminate α -synuclein to repair dopamine neurons. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(2). <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2024.100904>
- Yadav, V. K., Dhanasekaran, S., Choudhary, N., Nathiya, D., Thakur, V., Gupta, R., Pramanik, S., Kumar, P., Gupta, N., & Patel, A. (2025). Recent advances in nanotechnology for Parkinson's disease: diagnosis, treatment, and future perspectives. *Frontiers in Medicine*, 12. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1535682>
- Zhao, N., Yang, Y., Zhang, L., Zhang, Q., Balbuena, L., Ungvari, G. S., Zang, Y. F., & Xiang, Y. T. (2021). Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. In *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 27(3), 270–279. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/cns.13549>

- Zhao, Y., Xiong, S., Liu, P., Liu, W., Wang, Q., Liu, Y., Tan, H., Chen, X., Shi, X., Wang, Q., & Chen, T. (2020). Polymeric nanoparticles-based brain delivery with improved therapeutic efficacy of ginkgolide b in parkinson's disease. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 10453–10467. <https://doi.org/10.2147/IJN.S272831>
- Zhu, F. D., Hu, Y. J., Yu, L., Zhou, X. G., Wu, J. M., Tang, Y., Qin, D. L., Fan, Q. Z., & Wu, A. G. (2021). Nanoparticles: A Hope for the Treatment of Inflammation in CNS. In *Frontiers in Pharmacology*, 12. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683935>

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores: Los autores participaron en la búsqueda y análisis de la información para el artículo, así como en su diseño y redacción.