

FACULTAD DE FARMACIA - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y
BIOINORGÁNICA - UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

Nanovehículos para el tratamiento de la infección bacteriana I

AUTOR: Raquel Olmeda Pérez

TUTORA: Montserrat Colilla Nieto

CONVOCATORIA: Febrero 2017

ÍNDICE

CONTENIDO

Índice	2
Resumen	3
Introducción.....	4
Objetivos.....	5
Metodología.....	6
Resultados y discusión	6
Biofilms	8
Nanoantibióticos	9
Nanoliposomas	12
Nanopartículas lipídicas sólidas	13
Nanopartículas poliméricas.....	14
Dendrímeros	14
Nanohidrogeles.....	15
Nanopartículas de sílice.....	16
Micelas.....	16
Fullerenos	17
Zeolitas.....	17
Puntos cuánticos (QDs).....	17
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	19

RESUMEN

Se han evaluado diferentes tipos de sistemas nanoparticulados como sistemas potenciales de administración de fármacos para el tratamiento de la infección bacteriana, entre los cuales se encuentran nanopartículas poliméricas biodegradables, micelas poliméricas, nanocápsulas, nanogeles, fullerenos, nanopartículas lipídicas sólidas, nanoliposomas, dendrímeros, nanopartículas metálicas y puntos cuánticos (“quantum dots” QDs).

En los últimos años, la encapsulación de fármacos antimicrobianos en sistemas nanoparticulados ha surgido como una alternativa innovadora y prometedora que mejora la eficacia terapéutica y minimiza los efectos secundarios indeseables de los fármacos. Los objetivos principales en el diseño de nanovehículos son: controlar el tamaño de partícula, las propiedades superficiales y la liberación de agentes farmacológicamente activos con el fin de alcanzar el sitio de acción específico a la tasa y en el margen de dosis terapéuticamente óptimos.

Estos nanosistemas pueden transportar, proteger y dirigir los agentes antimicrobianos al sitio de infección (diana) de modo que se puedan administrar dosis mayores de fármaco en el lugar infectado, superando así los mecanismos de resistencia existentes con menos efectos dañinos sobre el paciente. Estos sistemas pueden utilizar el efecto de vectorización (“targeting”) pasivo para mejorar los índices terapéuticos.

Various types of nanoparticulate systems have been tried as potential drug delivery systems, containing biodegradable polymeric nanoparticles, polymeric micelles, nanocapsules, nanogels, fullerenes, solid lipid nanoparticles, nanoliposomes, dendrimers, metal nanoparticles and quantum dots (QDs).

In recent years, encapsulation of antimicrobial drugs in nanoparticle systems has emerged as an innovative and promising alternative that enhances therapeutic effectiveness and minimizes the undesirable side effects of drugs. The major goals in designing nanoparticles as delivery systems are: to control particle size, surface properties and release of pharmacologically active agents in order to achieve the site-specific action at the therapeutically optimal rate and dose regimen.

These nanosystems can carry, protect and target antimicrobial agents to the site of infection so that higher doses of drug can be given at the infected site, thereby

overcoming existing resistance mechanisms with fewer harmful effects upon the patient. Those systems have been suggested for passive targeting of infected cells to enhance the therapeutic index.

INTRODUCCIÓN

Las nanopartículas son sistemas de tamaño manométrico (10-100 nanómetros), es decir, cualquier nanomaterial que en cualquiera de sus 3 escalas sea de 10^{-9} m. Las nanopartículas se definen como dispersiones particuladas, o partículas sólidas con un tamaño en el rango de 10-1000nm. Este pequeño tamaño les dota de propiedades específicas como una gran superficie de actuación y una alta reactividad.

Las infecciones resistentes a antibióticos en hospitales y en algunas comunidades causadas tanto por bacterias Gram-positivas como Gram-negativas parece estar en continuo crecimiento. Es por ello que se ha intentado abordar este problema mediante la exploración de nanomateriales antimicrobianos, contra los cuales parece que no se crea resistencia, y nuevas plataformas nanométricas para la administración eficiente de antibióticos. Las nanopartículas a base de metales y óxidos de metales parecen ser prometedores agentes antimicrobianos contra los cuales los patógenos no desarrollan resistencia. Estas nanopartículas utilizan varios mecanismos antimicrobianos; pueden formar radicales libres, o desorganizar la membrana celular directamente. Tienen una serie de ventajas generales: al ser una nanoestructura, ayudan a reducir la toxicidad del antibiótico, superan las barreras de resistencia y en consecuencia reducen los costes de los tratamientos. Pero además de las nanopartículas utilizadas en el tratamiento de enfermedades infecciosas, otra nueva tecnología que se ha venido investigando en los últimos tiempos son los nanovehículos transportadores de fármacos, los cuales pueden administrar eficientemente antibióticos; esta eficiencia viene determinada por la mejora de la actividad terapéutica y la farmacocinética del fármaco. Además, los nanovehículos y las nanopartículas en general comparten un beneficio común, y es que ayudan a reducir los efectos adversos de los antibióticos debido a la acumulación del mismo en el lugar de acción. Las nanopartículas son retenidas mucho más tiempo en el cuerpo que las moléculas pequeñas de antibióticos, lo cual podría ser beneficioso para alcanzar el efecto terapéutico de manera más sostenida.

Los nanoantibióticos se pueden diferenciar en dos grandes grupos, centrándonos en el nanomaterial responsable del tratamiento de la infección:

- Nanomateriales antimicrobianos. Son las nanopartículas que poseen capacidad antibiótica intrínseca. Entre ellos nos podemos encontrar elementos tales como la plata, el óxido de zinc, dióxido de titanio, oro, aluminio y cobre, quitosan, fullerenos, nanotubos de carbono, óxido nítrico y nanoemulsiones surfactantes
- Nanopartículas para la liberación eficiente de fármaco antimicrobiano. Agentes orgánicos entre los que se incluyen:
 - Nanoliposomas
 - Nanopartículas a base de lípidos sólidos
 - Nanopartículas poliméricas
 - Dendrímeros

Sin embargo, estos nanosistemas también presentan inconvenientes. Los perfiles de seguridad de las nanopartículas y los nanovehículos, en particular sobre la exposición a largo plazo, podrían ser un factor de seguridad primordial y debe valorarse el balance riesgo/beneficio.

Además de en el diseño y liberación de antibióticos, la nanotecnología ha sido utilizada para avanzar en ámbitos tales como la inmunización, el diagnóstico y control de infecciones cruzadas, es decir, aquellas que se producen como consecuencia del contacto del personal sanitario con pacientes infectados, y nuevamente del personal con otros pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general: ampliar conocimientos sobre los últimos avances realizados en la terapia antibiótica con respecto a la utilización de nanovehículos. Estudiar la clasificación general que se realiza de estos nanovehículos en función de su composición y evaluar sus ventajas y desventajas con respecto al tratamiento tradicional a la terapia con antibióticos.

Objetivos específicos:

- Conocer el índice de infecciones bacterianas producidas por intervenciones quirúrgicas óseas.

- Describir el efecto de vectorización pasivo que se produce con la utilización de las nanopartículas como agentes antibacterianos.
- Identificar los factores determinantes propios de una infección para ser consecuentes en la manera de actuación, tales como el pH.
- Examinar los pros y contras que puedan venir determinados por el uso de la nanotecnología en el tratamiento antiinfeccioso.
- Analizar nuevas mejoras que se podrían introducir en la terapéutica actual para hacer el tratamiento antibacteriano más eficiente.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este trabajo se ha utilizado un único tipo de aproximación metodológica para intentar dar respuesta a los distintos objetivos que se acaban de poner de manifiesto, y es la revisión bibliográfica. Se procedió a realizar una búsqueda seleccionando artículos a partir de los siguientes recursos:

- Bases de datos electrónicas (Pubmed, Dialnet) y biblioteca virtual científica (Scielo)
- Revistas científicas (Elsevier, American Chemical Society, etc.)

Aparte de la búsqueda realizada, la tutora del TFG, la Dra. Montserrat Colilla, facilitó una serie de artículos científicos de diferentes revistas científicas y el capítulo de un libro como referencias orientativas para tener una base a la hora de comenzar a documentarme.

La terminología utilizada en la búsqueda de información en las distintas bases de datos fue una combinación de términos anglosajones, puesto que mayoritariamente los artículos científicos utilizados como bibliografía estaban escritos en inglés. Las palabras clave más frecuentes fueron “nanovehicles”, “nanoparticles”, “infectious diseases”, “drug delivery systems”, “nanoantibiotics”. Además de la búsqueda por estos términos, se procedió a revisar la bibliografía de los artículos que se iban leyendo para localizar otras posibles referencias de interés.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En Europa, las enfermedades infecciosas representan la segunda causa de mortalidad (14,9 millones de muertes), después de las enfermedades cardiovasculares (16,9 millones de muertes) y causan el doble de muertes que el cáncer (7,1 millones de muertes), según datos del World Health Organization, WHO 2002.

Los microorganismos responsables de las infecciones han mostrado una marcada habilidad para vencer la terapia antibiótica, en muchos casos debido a la reducción de la actividad de los fármacos in situ. Esta reducción de la actividad puede estar causada por una acidez localizada en el sitio de infección, fenómeno que puede ocurrir como resultado de la acción combinada del metabolismo bacteriano y la respuesta inmune del anfitrión. En este punto es en el que entra en juego la utilidad de las nanopartículas. Por ejemplo, es posible desarrollar nanopartículas con antibióticos encapsulados que se dirijan específicamente al lugar de la infección (mediante “targeting” pasivo y activo) y liberen los fármacos de forma inteligente tras su exposición a determinados estímulos internos o externos, con el fin de tratar estas infecciones bacterianas con mayor eficacia.

Así, se han diseñado nanopartículas portadoras de fármacos para proteger al fármaco y evitar su liberación prematura en condiciones fisiológicas, ej. pH 7,4 (que es el pH plasmático frente al pH de 5,5 en el lugar de actuación, la infección), y que al mismo tiempo muestran avidez por las bacterias a ese pH ácido. También están así diseñados para esa liberación del fármaco en su diana de actuación y para mitigar en parte la pérdida de actividad de los fármacos con la disminución del pH. El mecanismo para hacer esto posible implica la conmutación de carga superficial sensible a pH de las nanopartículas, lo cual se consigue mediante una protonación selectiva.

En el artículo de Radovic-Moreno *et al* [1], se describe el desarrollo de nanopartículas poliméricas de PLGA-PLH-PEG (poly(D, L-lactic-co-glycolic acid)-b-poly(L-histidine)-b-poly-(ethylene glycol)) como primer paso hacia el desarrollo de nanotransportadores administrados sistémicamente que pueden dirigirse y tratar potencialmente infecciones producidas por agentes Gram-positivos, Gram-negativos e infecciones polimicrobianas asociadas con la acidez.

Otro método por el cual las bacterias pueden crear resistencia frente a los tratamientos antibióticos es que la concentración de fármaco no sea suficiente en el lugar de acción. Informes recientes han demostrado avances en el potencial de acumulación selectiva en los sitios de infección debido al aumento de permeabilidad vascular [2]. Este efecto se

produce tanto en las infecciones como en el cáncer, y se denomina EPR (Enhanced Permeability and Retention effect). El efecto EPR se refiere a la propensión de las macromoléculas a acumularse preferentemente en sitios de permeabilidad vascular aumentada, tales como el tejido tumoral sólido o los sitios de infección. Este efecto ha proporcionado una estrategia eficaz para el diseño de nanoantibióticos, lo que permite una elevada selectividad, una mejor eficacia terapéutica y una disminución de la toxicidad [3] . Este efecto es positivo a la hora de realizar el tratamiento de una enfermedad infecciosa con nanopartículas, pues al favorecer la acumulación de las mismas en el sitio de actuación, el tratamiento es más selectivo y por tanto eficaz.

BIOFILMS

Uno de los grandes desafíos en cuanto al tratamiento de las infecciones bacterianas es que esas resistencias producidas frente a los tratamientos antibacterianos convencionales se producen en muchos casos en el ámbito hospitalario, donde los pacientes se encuentran con frecuencia inmunocomprometidos y su recuperación es complicada. Las bacterias responsables son capaces de producir infecciones de tipo crónico que responden pobremente a los tratamientos antibióticos y no pueden prevenirse mediante inmunización. El análisis de estas infecciones muestra que en la mayoría de los casos la bacteria responsable crece adherida sobre el tejido o el implante formando comunidades de bacterias a las que se les ha denominado “biofilms”. Dentro del biofilm, las bacterias están protegidas de la acción de los anticuerpos, del ataque de las células fagocíticas y de los tratamientos antimicrobianos [4] .

Los biofilms se definen como comunidades de microorganismos que crecen embebidos en una matriz de exopolisacáridos y adheridos a una superficie inerte o un tejido vivo. El componente mayoritario es el agua (97% del contenido total). Aparte del agua y las células bacterianas, la matriz está formada por exopolisacáridos, y en menor proporción macromoléculas (ADN, proteínas y productos procedentes de la lisis de las bacterias).

Una vez que la bacteria se ha adherido a la superficie del implante y se ha formado el biofilm, éste actúa como una fuente de infección sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. Las bacterias del biofilm pueden producir endotoxinas que se liberan al torrente sanguíneo, se vuelven resistentes a la acción fagocitaria del sistema inmune, y además constituyen un nicho para la aparición de bacterias resistentes a los

tratamientos antibióticos. Esto es especialmente relevante, puesto que las bacterias resistentes originadas en un biofilm podrían extenderse de paciente a paciente a través de las manos del personal sanitario. Las infecciones por biofilms normalmente no consiguen ser completamente eliminadas, producen episodios recurrentes y la mayoría de las veces deben resolverse sustituyendo el implante. Pueden ser hasta 1000 veces más resistentes a los antibióticos.

Las bases de la resistencia bacteriana en biofilm están todavía en investigación, pero el razonamiento más lógico sería pensar que la pobre eficacia de los antibióticos contra las bacterias en biofilm es la incapacidad del antibiótico para penetrar en el biofilm a través de la matriz de exopolisacárido. Una de las ventajas de las nanopartículas es que permiten incorporar agentes antibiofilm para disgregar la biopelícula y facilitar la entrada de los antibióticos y permitir que ejerzan su efecto antibacteriano.

Dentro del gran ámbito que suponen las infecciones, el tratamiento de la infección bacteriana ósea es un gran reto, puesto que la tasa de infección en esos casos varía entre un 1-2%, es decir, 1 de cada 100 implantes que se colocan se infecta. Aparentemente, puede parecer que no es mucho, pero al colocarse millones de implantes anualmente en el mundo, su relevancia en cuanto a los costes derivados de la infecciones y las repercusiones en el paciente hace que se eleve. El tratamiento de las infecciones de prótesis articulares incluye terapia antimicrobiana agresiva junto con procedimientos quirúrgicos, incluyendo desbridamiento completo con la consecuente retirada de todos los materiales infectados. La mayoría de las veces, los intentos para salvar la prótesis son infructuosos y se hace necesaria la retirada del implante, además de una pauta antimicrobiana de larga duración y posterior reimplantación de la prótesis articular.

NANOANTIBIÓTICOS

Los nanomateriales, que pueden mostrar efecto antimicrobiano por sí mismos o elevar la efectividad y seguridad de la administración de antibióticos, son llamados nanoantibióticos. Clasificación general de los nanoantibióticos:

- Metales
 - Plata
 - Oro
 - cobre

- Óxidos metálicos
 - Óxido de zinc
 - Óxido de magnesio
 - Óxido de titanio
 - Óxido de aluminio
 - Óxido de cobre
 - Óxido de hierro
 - Óxido nítrico
- Materiales derivados biológicos

Las nanopartículas a base de metales y de óxidos metálicos producen especies reactivas de oxígeno (ROS), lo cual aumenta su capacidad antibiótica. En concreto, los nanocomponentes de plata, zinc y sus compuestos se ha demostrado que son efectivos en la inactivación de varios microorganismos. La alta reactividad del titanio y el dióxido de zinc también han sido extensamente utilizados como sustancias bactericidas. Se ha demostrado que las bacterias no desarrollan resistencia antimicrobiana a las nanopartículas de metal, lo cual es muy útil en el tratamiento de las infecciones [5]. Es por ello que se utilizan tanto para el tratamiento de la infección bacteriana directamente como para administrar antibióticos a modo de nanovehículos. Pero a pesar de que las nanopartículas metálicas son biocompatibles y transportadores inamovibles, una fracción significativa de partículas metálicas pueden ser retenidas y acumuladas en el cuerpo tras la administración del fármaco, causando una posible toxicidad. Consecuentemente, el uso de nanopartículas metálicas como nanovehículos es un tema que ha suscitado mucha controversia en el ámbito biosanitario.

La preparación de nanopartículas con acción antimicrobiana puede ser una forma rentable si se compara con la síntesis de antibióticos, y su almacenamiento a largo plazo muestra bastante estabilidad con una larga duración de vida hábil. Además, estas nanopartículas son capaces de soportar duras condiciones de almacenamiento, tales como altas temperaturas de esterilización, bajo las cuales los antibióticos convencionales son inactivados. La administración de antibióticos por medio de nanomateriales ofrece múltiples ventajas [6] [7] :

- Distribución controlada y relativamente uniforme en el tejido diana.
- Mejora de la solubilidad.

- Mejora de la internalización celular.
- Liberación sostenida y controlada.
- Mejora del grado de satisfacción del paciente.
- Minimización de los efectos secundarios.

Las nanopartículas tienen una serie de propiedades fisicoquímicas únicas: tienen un tamaño superpequeño además de maleable, una gran relación área superficial/masa, altas interacciones con microorganismos y células hospedadoras, y una versatilidad estructural y funcional grande. Todo esto las convierte en plataformas prometedoras para solventar las limitaciones propias de la resistencia a antibióticos.

Las ventajas de las nanopartículas portadoras de antibióticos para su liberación incluyen una mejora de la solubilidad de aquellos fármacos que son poco solubles en agua, una prolongada vida media del fármaco y también un aumento de la vida del fármaco en la circulación sistémica, además de una liberación del fármaco sostenida y con respuesta a un estímulo, lo cual a menudo disminuye la frecuencia de administración y la dosis necesaria. Es más, se minimizan los efectos adversos de la administración sistémica de antibióticos mediante una terapia específica y dirigida del fármaco antimicrobiano incorporado en los nanovehículos.

Muchos tipos de antibióticos lipófilos e hidrófilos pueden ser conjugados en el interior o en la superficie de una nanopartícula, o ser transformados por vía de la encapsulación. Esto es clave para sus características farmacocinéticas, incluyendo una mejora de la solubilidad, de la liberación controlada, y del control del lugar específico de liberación, lo cual se puede conseguir empleando nanotransportadores apropiados.

Un nanovehículo ideal debería poseer dos propiedades importantes: liberación del fármaco controlada y dirigida. En el diseño de estos nanovehículos, el objetivo principal es controlar el tamaño de partícula y las propiedades de la superficie para alcanzar una liberación controlada del agente farmacológicamente activo en el sitio específico en el rango terapéuticamente óptimo con el régimen de dosis idóneo. Las nanopartículas pueden penetrar fácilmente las células y muestran una alta reactividad con los sistemas biológicos. Estos nanovehículos presentan ventajas sobre los sistemas convencionales de liberación dirigida[8] :

- Liberación controlada y sostenida del fármaco en el sitio de infección. En consecuencia, esto incrementa la eficiencia terapéutica del fármaco, minimiza los efectos adversos sistémicos propios del mismo y disminuye la frecuencia de administración necesaria.
- El fármaco puede ser incorporado en el nanovehículo sin ninguna reacción química adicional, de manera que se preserva la actividad del fármaco.
- La liberación y degradación del fármaco puede ser fácilmente modificada adecuando el tamaño del nanotransportador al tamaño del fármaco para conseguir cinéticas de orden cero o de primer orden.
- Mejora de la biodisponibilidad del fármaco en el sitio específico en la correcta proporción por un periodo prolongado.
- Mejora de la solubilidad de fármacos poco solubles en agua.
- Múltiples fármacos pueden ser liberados en la misma célula por medio de una terapia combinada sinérgica.
- El sistema puede ser utilizado por diferentes rutas de administración, incluyendo la vida oral, nasal, parenteral, intraocular, etc. [9]

A pesar de que los nanovehículos son realmente prometedores en cuanto a los beneficios y ventajas que suponen sobre los tratamientos convencionales, existen ciertos retos a superar para que esta terapia sea óptima[10]:

- Es necesario un conocimiento profundo del potencial tóxico de los nanoantibióticos para garantizar una aplicación clínica satisfactoria.
- Los efectos tóxicos de los nanoantibióticos sobre las células y tejidos del sistema nervioso central (SNC) aún no se comprenden completamente.
- Las nanopartículas normalmente tienen un tiempo de vida media en circulación corto debido a los mecanismos de defensa natural del cuerpo humano para eliminarlos tras la opsonización. Es por ello que la superficie de las partículas necesita ser modificada para dotarlas de propiedades furtivas y aumentar así el tiempo de circulación. Una estrategia ampliamente utilizada consiste incorporar polímeros hidrofílicos, tales como polietilenglicol (PEG), en la superficie externa de las mismas.

NANOLIPOSOMAS

Los liposomas son los vehículos de administración de fármacos antimicrobianos más ampliamente utilizados, porque su estructura de bicapa lipídica mimetiza la membrana celular y puede fundirse fácilmente con los microbios infecciosos, liberando el fármaco en el interior del microorganismo o entre la membrana celular. Es por ello que son biodegradables y no tóxicos. Asimismo, tanto los fármacos hidrófilos como hidrofóbicos pueden ser encapsulados y retenidos, sin realizar ninguna modificación química, en un núcleo acuoso y en la bicapa fosfolipídica respectivamente.

Los liposomas se pueden diseñar deliberadamente para poseer propiedades distintivas como gran tiempo de permanencia en circulación sistémica, especificidad celular, pH, permanencia en ambientes con carácter reductor y sensibilidad a la temperatura. Además, a la hora de diseñar liposomas como nanovehículos se deben considerar los parámetros fisicoquímicos propios de los lípidos, el fármaco que se carga, el tamaño de la partícula y su polidispersidad, la carga de su superficie, la estabilidad de almacenaje y la reproductividad y factibilidad para una producción a gran escala de liposomas como nanotransportadores.

Además de estos factores a tener en cuenta para el diseño de los liposomas, se han desarrollado varias estrategias para ampliar la circulación de los mismos. La incorporación de ciertos glicolípidos en los liposomas resultó en una prolongación del tiempo de circulación y una reducción de la captación por parte del hígado y el bazo. Conjugar los liposomas con estos materiales también permite la liberación dirigida del antibiótico tras haber sido incorporado ligandos de vectorización, como anticuerpos, péptidos, proteínas, etc.

Cuando el liposoma se funde con la membrana celular del microorganismo, una alta dosis de agente antibiótico es liberada inmediatamente dentro de la bacteria, superando potencialmente las bombas de eflujo del microbio y suprimiendo la resistencia a los fármacos del mismo [11].

NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS

Las nanopartículas a base de lípidos sólidos son una nueva generación de transportadores coloidales, también denominados liposferas. Consisten en lípidos fisiológicamente biocompatibles, que permanecen como sólidos a temperatura corporal y permanecen dispersos en soluciones acuosas. Se preparan básicamente a base de

lípidos, ceras y surfactantes. En formulación además comúnmente incorporan ácidos grasos, triglicéridos, esteroides y surfactantes. Tienen propiedades únicas como transportadores por combinar estos lípidos biocompatibles y tolerables que no son tóxicos para el cuerpo humano. La liberación de fármaco puede estar controlada y dirigida como liberación inmediata o liberación sostenida. También protege a los fármacos sensibles a cualquier reacción fotoquímica u oxidativa porque el fármaco está inmovilizado por los lípidos y la fuga del mismo se encuentra reducida si se compara con lo liposomas. Al igual que con los liposomas, tanto los fármacos lipófilos como los hidrófilos pueden ser encapsulados.

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Se componen de nanoesferas o nanocápsulas dependiendo del método de preparación. Las nanocápsulas son sistemas vesiculares en los cuales el fármaco es confinado a una cavidad rodeado de una membrana polimérica y las nanoesferas son sistemas matriciales en los cuales el fármaco está física y uniformemente disperso. Al igual que los anteriores grupos, también poseen propiedades remarcables dotándoles de capacidad como nanovehículos. Son estructuralmente estables en los fluidos biológicos bajo condiciones severas y pueden ser sintetizados con el tamaño de distribución deseado. El potencial zeta y el perfil de liberación del fármaco pueden ajustarse con precisión. Los grupos funcionales de polímeros pueden ser funcionalizados con ligandos para la liberación dirigida. Como ejemplo de esta última ventaja, la glicina conjugada con lectina ha demostrado tener selectividad adhiriéndose a receptores de carbohidrato en la superficie de microbios en el estudio del tratamiento de infecciones producidas por *Helicobacter pylori* [12].

Estos sistemas también poseen ventajas, entre las que se encuentran la mejora del efecto terapéutico, una prolongación de la actividad biológica, control sobre la liberación del fármaco y disminución en la frecuencia de administración.

DENDRÍMEROS

Los dendrímeros son polímeros hiperramificados con una nanoarquitectura muy precisa y una baja polidispersabilidad, lo cual les proporciona una mayor superficie funcional y versatilidad. Son sintetizados en forma de capa sobre capa alrededor de una unidad central; esto es útil a la hora de controlar el tamaño de la macromolécula, de los puntos

de ramificación (capacidad de conjugación con fármaco) y funcionalidad de superficie [13] .

Tanto los fármacos hidrófilos como los hidrofóbicos pueden ser cargados/ conjugados/adsorbidos en las cavidades internas vacías del núcleo y sobre la superficie multivalente de los dendrímeros respectivamente, incluso al mismo tiempo.

Los dendrímeros son nanovehículos de antibióticos prometedores pero su citotoxicidad debida a la naturaleza de la amina de cadena terminal ha sido un factor limitante para su uso clínico. Esta limitación se puede solventar enmascarando el grupo amino terminal, lo cual además mejoraría la eficiencia mediante la mejora de la solubilidad y la haría más biocompatible y menos tóxica.

Poseen propiedades únicas, ya que la estructura en 3D altamente ramificada proporciona una relación ideal superficie/tamaño que da como resultado una mayor reactividad con los microorganismos *in vivo*. La presencia de muchos grupos funcionales en la superficie de los dendrímeros, la polidispersidad antes mencionada y su capacidad para imitar la membrana celular aumenta su potencia como portadores de fármacos.

Las superficies de los dendrímeros pueden ser funcionalizadas con PEG, el cual permite al sistema de liberación circular por el cuerpo durante un tiempo más prolongado y maximizando así la oportunidad de que el fármaco alcance el sitio de actuación [14] .

HIDROGELES

Los hidrogeles son una red de polímeros hidrofílicos que pueden hincharse en agua y almacenar una gran cantidad de agua mientras que su estructura se mantiene inalterada. Los fármacos pueden ser cargados en la matriz del polímero de estos materiales y el control de su liberación viene determinado por el coeficiente de difusión del fármaco a través de la red del hidrogel. Los hidrogeles son redes hidrofílicas biocompatibles que pueden ser construidas tanto por materiales sintéticos como naturales, y es por ello que son extremadamente prometedores como nanovehículos. Normalmente, los hidrogeles han sido utilizados para liberar fármacos de tamaño molecular pequeño, hidrofílicos con alta solubilidad tanto en la matriz hidrofílica del hidrogel como en el disolvente acuoso que se encarga de hincharlo.

A pesar de ser tan prometedores, también poseen una serie de limitaciones. La baja fuerza elástica de muchos hidrogeles limita su uso en la tarea de carga del fármaco y puede resultar en la descomposición precoz o en la defluidificación del hidrogel antes de alcanzar el sitio de actuación.

NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE

Los materiales de sílice han probado ser transportadores eficientes para la liberación local de antibióticos, lo cual podría ser de interés en el contexto de las infecciones asociadas a biofilm, que son uno de los mayores retos de la medicina moderna. Se ha descubierto que la sílice mesoporosa es relativamente no tóxica y biocompatible, dependiendo por supuesto siempre de la dosis y la ruta de administración. Los materiales a base de sílice mesoporosa poseen un gran volumen poroso y una gran área superficial de actuación, permitiendo la absorción de grandes cantidades de fármacos, y en consecuencia concentraciones de antibiótico suficientes para el tratamiento local [15] [16]. Debido a esa gran biocompatibilidad de la estructura de la sílice porosa se recomienda como un vehículo eficiente para la liberación local de antibiótico en dosis activas bajas, reduciendo así la citotoxicidad y efectos secundarios [17].

MICELAS

Las micelas son agregados submicroscópicos de moléculas de surfactante de copolímeros de bloques anfifílicos, o polímeros lipídicos conjugados u otras moléculas surfactantes activas que se autoensamblan en un medio acuoso para formar estructuras con un núcleo hidrofóbico [18]. La habilidad para funcionalizar las micelas así como la de adaptar el comportamiento de desintegración variando la composición del copolímero son parámetros beneficiosos a la hora de elegirlos como portadores del fármaco adecuado. Su pequeño tamaño (1-50nm) les hace ideales para la liberación intravenosa; son más estables y la cantidad de fármaco liberado puede ser controlada por determinados estímulos internos (pH, ciertas enzimas, etc.) o externos (temperatura, ultrasonidos, etc.). Además, su potencial de targeting puede ser mejorado mediante la facilidad de incorporación de pequeños grupos funcionales. Las micelas poliméricas son consideradas muy seguras en relación con la toxicidad crónica. Las desventajas que pueden presentar los sistemas micelares poliméricos son que no se dispone de tecnología suficiente para la incorporación del fármaco de manera física, y la

extravasación del transportador polimérico es mucho más lenta que los fármacos de bajo peso molecular.

FULLERENOS

Los fullerenos son una forma alotrópica de carbono que puede adoptar tres conformaciones de esfera hueca, elipsoide o tubo. Su pequeño tamaño, forma esférica, y el interior hueco les aportan oportunidades terapéuticas únicas. La forma más abundante de los fullerenos es el buckminsterfullereno (C₆₀) con 60 átomos de carbono. Algunos estudios indican que el C₆₀ puede ser utilizado para la inactivación fotodinámica de la bacteria, tal y como se demostró en estudios que examinaron los efectos de solubilidad del C₆₀ en agua y el C₆₀ nanoparticulado en varias cepas bacterianas [19]. Los efectos fueron más significativos en los Gram positivos, indicando que la acción bactericida dependía de la inserción del fullereno en la pared bacteriana.

ZEOLITAS

Son materiales sólidos cristalinos hidratados con bastidores de silicio, aluminio y oxígeno y con nano-canales y estructuras de jaulas de dimensiones regulares. Estudios recientes han probado que el potencial de las zeolitas en aplicaciones terapéuticas es debido a sus propiedades estructurales y estabilidad en entornos biológicos. Las zeolitas también han sido estudiadas como posibles hospedadores para la encapsulación de moléculas de fármacos, en búsqueda de un sistema de liberación de fármaco eficiente. Tanto las zeolitas como los fármacos han sido administrados simultáneamente en estudios a pacientes sin pérdida del efecto farmacológico individual del medicamento. El resultado de la impregnación o revestimiento de zeolita con nanopartículas de plata parece mejorar la habilidad antibiótica de los materiales, ya que la zeolita puede inhibir el crecimiento bacteriano de manera eficiente. [20]

PUNTOS CUÁNTICOS (QDS)

Son nanocristales formado por materiales semiconductores, que muestran propiedades fotofísicas de atracción, con alto rendimiento cuántico, resistencia al fotoblanqueamiento, y fotoluminiscencia armónica, convirtiéndoles en herramientas potencialmente poderosas en el ámbito de las aplicaciones biomédicas. Su rango de tamaño se encuentra entre 1 nm y 10 nm. En recientes estudios, los QDs han sido

cargados de manera pasiva en células utilizando la capacidad innata de muchos tipos de células para captar el espacio extracelular a través de la endocitosis. El mecanismo de acción de la actividad antimicrobiana de los QDs está poco clara, pero es posible que los QDs puedan producir oxígeno molecular, una fuerte de radicales libres, bajo irradiación. Óxidos iónicos de metales pesados también puede formar el núcleo de los QDs y potencian su actividad antimicrobiana[21].

CONCLUSIONES

Durante muchos años, los antibióticos han sido los responsables de salvar una gran cantidad de vidas de diferentes enfermedades infecciosas. En muchos centros sanitarios de todo el mundo, los patógenos bacterianos que expresan múltiples mecanismos de resistencia se están convirtiendo en la norma, lo que complica el tratamiento y aumenta la morbilidad humana y los costes financieros. Desde el punto de vista de diferentes enfoques terapéuticos para superar la resistencia bacteriana, el uso de nanopartículas como transportadores de antibióticos parece ser el más prometedor.

En este sentido, los científicos en el área de la nanomedicina están buscando el nanovehículo ideal para la liberación del nanofármaco idóneo; aquel que reduciría dramáticamente la dosis de fármaco, mejoraría la absorción del fármaco para que el paciente pudiera tomar una dosis más pequeña y, sin embargo, obtuviera el mismo beneficio, suministrar el fármaco al lugar correcto en el sistema vivo, aumentar la concentración local del fármaco, al sitio de acción y limitar o eliminar los efectos secundarios.

Con los intentos continuos en este campo, no hay duda de que los sistemas de administración de fármacos basados en nanopartículas continuarán mejorando el tratamiento de las infecciones bacterianas. Hoy en día se espera que la aplicación de la nanotecnología en la administración de fármacos cambie el panorama de las industrias farmacéutica y biotecnológica en el futuro próximo.

Con respecto a los biofilms, una estrategia de futuro a la hora de lidiar con las infecciones producidas en biofilm en las intervenciones quirúrgicas óseas sería la de desarrollar un implante inteligente que fuera capaz de detectar la presencia en la superficie de patógenos bacterianos, bloquear sus sistemas de transducción de señal y tratar la infección incipiente con altas dosis de antibióticos localizados y comunicar los

resultados de las acciones tomadas al personal responsable del cuidado del paciente a través de telemetría[22] .

BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. F. Radovic-Moreno, T. K. Lu, V. A. Puscasu, C. J. Yoon, R. Langer, O. C. Farokhzad, Surface Charge-Switching Polymeric Nanoparticles for Bacterial Cell Wall-Targeted Delivery of antibiotics, ACS Nano Vol. 6, No. 5, (2012) 4279-4287
- [2] H. Maeda, Tumor-selective delivery of macromolecular Drugs Via the EPR effect: Background and Future Prospects, Bioconjugate Chem. 21 (2010) 797-802
- [3] E. A. Azzopardi, E. L Ferguson, D.W. Thomas, The enhanced permeability retention effect: a new paradigm for drug targeting in infection, JAC 68 (2013) 257-274
- [4] I. Lasa, J.L. del Pozo, J. R. Penadés, J. Leiva, Biofilms bacterianos e infección. An. Sist. Sanit. Navar. 2005, Vol. 28, Nº 2, mayo-agosto
- [5] M. Mühling, A. Bradford, J.W. Readman, P.J. Somerfield, R.D. Handy, An investigation into the effects of silver nanoparticles on antibiotic resistance of naturally occurring bacteria in an estuarine sediment, Mar. Environ. Res. 68 (2009) 278-283
- [6] H.M Mansour, Y. S. Rhee, X. Wu, Nanomedicine in pulmonary delivery, Int. J. Nanomedicine 4 (2009) 299-319
- [7] A. Sosnik, A.M. Carcaboso, R.J. Glisoni, M.A. Moretton, D.A. Chiappetta, New old challenges in tuberculosis: potentially effective nanotechnologies in drug delivery, Adv. Drug Deliv. Rev.62 (2010) 547-559
- [8] S. Ranghar, P. Sirihi, P. Verma, V. Agarwal, Nanoparticle-based Drug Delivery systems: promising approaches against infections, Braz. Arch. Biol. Technol. 57 (2014) 209-222
- [9] Jahanshahi M, Babaei Z., Protein nanoparticle: A unique system as drug delivery vehicles. Afr. J. Biotechnol. 7 (25) (2008) 4926-4934
- [10] M. Salouti, A. Ahangari, Nanoparticle based Drug delivery Systems for Treatment of Infectious Diseases, Application of Nanotechnology in Drug Delivery 2014; Chapter 5: 155-192

- [11] L. Zhang, D. Pornpattananankul, C.M. Hu, C.M. Huang, Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery, *Curr. Med. Chem.* 17 (2010) 585-594
- [12] R.B. Umamaheshwari, S. Jain, D. Bhadra, N.K. Jain, Floating microspheres bearing acetohydroxamic acid for the treatment of *Helicobacter pylori*, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 55 (2003) 1607-1613
- [13] S. Svenson, Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 71 (2009) 445-462
- [14] S. Ranghar, P. Sirohi, P. Verma, V. Agarwal, Nanoparticle-based Drug Delivery Systems: Promising Approaches Against Infections, *Braz. Arch. Biol. Technol.* V.57 n.2 (2014) 209-222
- [15] M. Vallet-Regí, F. Balas, D. Arcos, Mesoporous Materials for Drug Delivery, *Chem. Int.* 46 (2007) 7548-7558
- [16] M. Manzano, M. Colilla, M. Vallet-Regí, Drug delivery from ordered mesoporous matrices, *Expert Opin. Drug Deliv.* 6 (2009)1383-1400
- [17] Grumezescu A. M., Ghitulica C. D, Voicu G, Huang K.S., Yang C. H., Fikai A., Vasile B. S., Grumezescu V., Bleotu C., Chifiriuc M. C., New silica nanostructure for the improved delivery of topical antibiotics used in the treatment of staphylococcal cutaneous infections, *Int. J. Pharm.* (2013) 1-7
- [18] Gaucher G., Dufresne M. H., Sant V. P., Kang N., Maysinger D., Leroux J. C., Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery, *J. Control. Release* 109 (2005) 169-188
- [19] Mroz P, TEgos G. P., Gali H., Wharton T, Sarna T., Hamblin M. R., Photodynamic therapy with fullerenes. *Photochem Photobiol Sci* 2007; 6: 1139-1149
- [20] Amorim R., Vilaca N., Martinho O., et al, Zeolite structures loading with an anticancer compound as drug delivery systems, *J. Phys. Chem* 2012; 116: 25642-25650
- [21] M. Salouti, A. Ahangari, Nanoparticle based Drug delivery Systems for Treatment of Infectious Diseases, *Application of Nanotechnology in Drug Delivery* 2014; Chapter 5: 155-192
- [22] Ehrlich GZ, Ze Hu F, Lin A, Costerton JW, Post JC. Intelligent implants to battle biofilms. *ASM news* 2004; 70: 127-133