



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Uso de nanopartículas como sistemas de liberación de fármacos.

Nanoparticles as a smart targeted drug delivery system.

Autor/es

López Gutiérrez, Aurora Isabel

Director/es

Aramayona Alosa, José Javier

Facultad de Veterinaria

2016

ÍNDICE

- Resumen - Summary	1
- Introducción	2 – 3
- Justificación y objetivos	4
- Métodos	4
- Resultados y discusión	4 – 25
○ Nanomateriales	4 – 11
○ Propiedades de superficie y recubrimiento	12 – 14
○ Nanopartículas en el tratamiento contra el cáncer	14 – 21
○ Otras aplicaciones	21 – 23
○ Estado actual y perspectivas de futuro	23 – 25
- Conclusiones - Conclusions	25 – 26
- Valoración personal	26
- Bibliografía	27 – 34

RESUMEN - SUMMARY

En este trabajo se tratará de dar una visión general y amplia de una tecnología tan nueva como las nanopartículas, aplicada al campo de la medicina y la farmacología. El primer paso para entender su funcionamiento es conocer los principales materiales que están siendo utilizados y su comportamiento en el organismo. En segundo lugar, sus aplicaciones clínicas, especialmente como terapia antitumoral, pero también como apoyo para el diagnóstico por imagen o tratamiento antibiótico. El todavía pequeño número de investigaciones da lugar a obstáculos prácticos y críticas, que surgen mayoritariamente desde diversos sectores de la ciencia, las cuales también serán revisadas en este documento. Por último, se intentará dar una visión a largo plazo de lo que podrá suponer la nanotecnología, no sólo a la medicina humana, sino también a otros sectores como el medio ambiente o la veterinaria.

This review is going to give a comprehensive overview of new technology such as nanoparticles, applied to the field of medicine and pharmacology. The first step in understanding its operation is to know the main materials being used and the body reactions to them. Second step is about clinical applications, particularly as an antitumor therapy, also as a support for imaging or antibiotic treatment. There is still a small number of research on this field, which leads to practical obstacles and criticism, coming mainly from various sectors of science, which will also be reviewed in this document. Finally, we will give long-term view about what nanotechnology is going to achieve, not only about human medicine but also to other sectors such as the environment or veterinary medicine.

INTRODUCCIÓN

Un gran número de publicaciones en el campo de la farmacoterapia se centran en encontrar un tratamiento eficiente capaz de minimizar el número de reacciones tóxicas o indeseables, motivados por la poca especificidad de los fármacos y las formas de administración convencionales. Este es el motivo por el que se debe aplicar el principio de cautela, sopesando el beneficio frente al riesgo que va a suponer la terapia para el paciente, un tema que es periódicamente reevaluado debido al incremento de las reacciones alérgicas y fenómenos de resistencia a ciertas moléculas, creado a partir del uso irresponsable de medicación por parte de los consumidores.

Una de las claves para solucionar estos problemas es lograr una mayor especificidad del fármaco a su diana terapéutica, o conseguir conducirlo hacia tejidos específicos a través de formas galénicas especiales. Está claro que, dependiendo del tejido diana al que se dirijan, los fármacos tienen que tener una afinidad físico-química determinada. Por ejemplo, un anestésico necesita cruzar la barrera hemato-encefálica, por lo que necesariamente será un compuesto altamente liposoluble. Por desgracia, esta última característica también le hará alcanzar fácilmente el tejido graso, y esta especificidad le dará la capacidad de cruzar otras barreras, como la placenta. Para controlar estos efectos adversos se está investigando el campo de la liberación dirigida de fármacos, haciendo que el medicamento alcance únicamente las células diana en las que debe ejercer su acción farmacológica, y que en su búsqueda no interaccione con el resto de células del organismo.

Teóricamente, este sistema debe contar con 3 componentes esenciales:

- Un sensor que sólo reconozca el sitio de unión.
- Una válvula que permita la liberación del principio activo en el momento deseado.
- Una estructura de transporte que proteja la molécula de su metabolización.

De esta forma, el principio activo viajará dentro de una estructura de transporte, que puede ser formada a partir de varios tipos de materiales. La primera característica que deben reunir es una alta biocompatibilidad, evitando estimular la respuesta inmune. La segunda premisa es que sean fácilmente eliminables una vez que la terapia deja de ser necesaria, y la tercera es que posean una estructura tridimensional diseñada para aumentar la superficie y, en consecuencia, aumenten las posibilidades de contacto con los tejidos, a la vez que minimice su tasa de aclaramiento. A su vez, aunque no menos importante, es necesario tener en cuenta que quien debe tomar la medicación es el paciente, así que hay que tener en mente conseguir

una forma de administración lo menos dolorosa o molesta posible. Tras varios años de investigación ya se cuenta con una larga lista de materiales listos para ser probados.

Debido a sus propiedades físico-químicas y estructurales, las nanopartículas son un magnífico candidato para lograr estos fines: su pequeño tamaño y sus inusuales formas de interacción con las células las convierten en un vehículo óptimo. Se definen como estructuras de diferentes materiales básicos con un tamaño comprendido entre 1-100 nm. (similar al tamaño de moléculas tipo anticuerpos o plásmidos) ¹. Aunque inicialmente fueron diseñadas como adyuvante para vacunas, con ciertas modificaciones, son capaces de transportar sustancias hasta casi cualquier localización del organismo de forma específica y segura, aunque también presentan una serie de limitaciones, como se detallarán posteriormente.

Las nanopartículas permiten dos tipos de liberación del fármaco ²:

- Inmediata: el principio activo está siempre accesible para su liberación.
- Modificada:
 - Retardada: la nanopartícula está programada para liberar el principio activo en el momento de su unión con el receptor, gracias a un recubrimiento soluble en determinadas condiciones de pH, temperatura, etc.
 - Extendida: el principio activo es liberado de forma prolongada para poder reducir la dosis de carga, así como la frecuencia de administración. Es un campo muy interesante para patologías crónicas.

La terapia óptima está siempre condicionada por la enfermedad y su progreso, por lo que las últimas investigaciones se centran en sistemas capaces de ser regulados mediante la determinación de la concentración del fármaco o de su efecto en tiempo real. La ventaja que aportan las nanopartículas, en este sentido, es la facilidad de manipulación de sus propiedades, permitiendo controlar si el transporte es pasivo o activo, si la liberación debe ser extendida o inmediata e incluso el patrón de degradación en el organismo una vez causado el efecto ³.

Las ventajas son muchas y obvias: mayor especificidad, reducción de las dosis de carga, disminución de efectos secundarios y un largo etcétera. Sin embargo, también existen limitaciones, como la predisposición de las partículas a agregarse, lo que supone un serio inconveniente en las formas de administración líquidas ⁴. Sin duda es un campo de investigación de gran interés médico que debe ser estudiado con mayor profundidad para permitir ir salvando todas las dudas que se van generando sobre su eficacia y aplicación práctica.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Este trabajo pretende analizar el uso la nanotecnología en medicina con un enfoque objetivo y neutral, teniendo en cuenta que la mayor parte de los materiales empleados se encuentran en fase de desarrollo. Los ensayos clínicos que se han llevado a cabo son, en general, tempranos, por lo que sólo unos pocos productos han sido reconocidos como alternativas viables a la terapia convencional y comercializados. Se abordarán las características estructurales y físico-químicas que los hacen únicos, ilustrando sus aplicaciones con ejemplos y resultados experimentales *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para esta revisión bibliográfica se han utilizado varias bases de datos (*NCBI*, *ScienceDirect* y *PubMed*), haciendo uso de diferentes trabajos de investigación publicados en revistas de impacto. Por otra parte, se han buscado resúmenes de congresos y datos de patentes de nuevos materiales. También se han utilizado libros sobre farmacología general y manuales de síntesis de nanopartículas, así como información relevante relacionada con la oncología obtenida de libros tanto de medicina humana como veterinaria.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

NANOMATERIALES

Las primeras pruebas con materiales a nanoescala datan de los años 70, cuando se estudiaron vesículas lipídicas para mejorar la eficacia de las vacunas, aunque terminaron por defraudar debido al alto riesgo de embolia venosa tras su administración, observada en algunos casos. Hoy en día es un mercado mucho más amplio que abre camino a la investigación de nuevas técnicas y materiales⁴.

La estructura de las nanopartículas es muy variada, pero consta de al menos dos componentes espaciales: el **núcleo interno** y la **corona** que interacciona con el medio externo. Como se ha comentado en la introducción, el diseño de estas estructuras busca optimizar la biodistribución y el aclaramiento del producto activo (Figura 1).

En este sentido, el primer factor a tener en cuenta es el tamaño. Es evidente que, a menor tamaño, mayor posibilidad de distribución y anclaje. Sin embargo, hay limitaciones. Por ejemplo, en el caso de partículas menores de 10 nm el principal problema es una excesiva

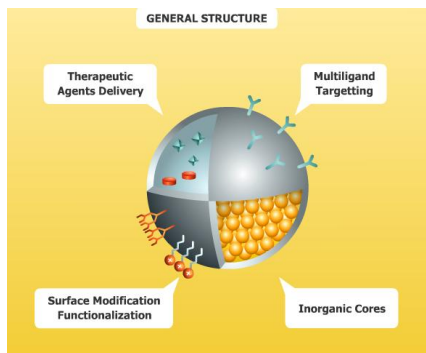


Figura 1. Tomado de: Prochimia.com

extravasación y una rápida filtración glomerular. En el otro extremo, las partículas más grandes serán reconocidas por el sistema fagocítico mononuclear siendo fácilmente eliminadas. Esto ha hecho que se haya establecido un tamaño idóneo comprendido entre los 10 y los 100 nm, que permite una farmacocinética equilibrada entre distribución y eliminación.

El segundo es la carga eléctrica de las moléculas expuestas en su superficie. Se ha demostrado que las partículas que exhiben una carga neta neutra tienen más facilidad para evitar la opsonización, a diferencia de las positivas, que provocan una rápida respuesta inmune.

El tercero es el tipo de recubrimiento, que realmente dota a la nanopartícula de características físico-químicas que favorecen una cierta flexibilidad en la liberación y una baja toxicidad. Reduce la acumulación de fármaco en los tejidos no deseados y al mismo tiempo protege al principio activo de interacciones indeseables, como con las proteínas plasmáticas.

Nanopartículas orgánicas

Permiten una gran versatilidad, tanto de corona como de núcleo, un alto grado de biodegradación y un sistema de captación (generalmente por endocitosis) efectivo que facilita la acumulación celular del principio activo ⁵. Su principal ventaja reside en su compatibilidad química con las moléculas de fármacos y con los tejidos. Estas características hacen de los lípidos y polímeros orgánicos las nanopartículas más populares en el mercado. Sin embargo, se debe seguir investigando más profundamente los métodos de encapsulación y liberación controlada, especialmente teniendo en cuenta el auge de las terapias combinadas ⁶.

BASADOS EN LÍPIDOS

1. LIPOSOMAS

Son vesículas esféricas de 80-300 nm, compuestas por esteroides y/o fosfolípidos organizados en forma de bicapa con un núcleo acuoso, lo que les otorga una buena solubilidad y farmacocinética ⁷ (Figura 2).

El principio activo se incorpora por encapsulación y su liberación está condicionada por los componentes de la bicapa y por las condiciones del medio interno (pH, gradiente osmótico, etc.). La interacción con las células diana puede ocurrir por adsorción, fusión, endocitosis o transferencia lipídica. Utilizando técnicas de dispersión por rayos X se ha conseguido recabar importante información acerca de la cinética y plasticidad de la bicapa, considerada muy útil para optimizar en un futuro las tasas de solubilidad de los principios activos en el núcleo y su liberación celular. Las principales desventajas de estas estructuras son una baja capacidad de carga durante la fase de encapsulación, fugas del principio activo desde el núcleo al torrente sanguíneo en caso de moléculas solubles en agua, baja estabilidad de la bicapa según las condiciones del entorno y un tamaño poco adecuado, que las hace detectables por el sistema inmune.

A parte de su aplicación cosmética, se han llevado a cabo experimentos con liposomas que portaban agentes quimioterápicos, antibióticos, neurotransmisores o antiinflamatorios, consiguiendo, la mayor parte de ellos, resultados alentadores.

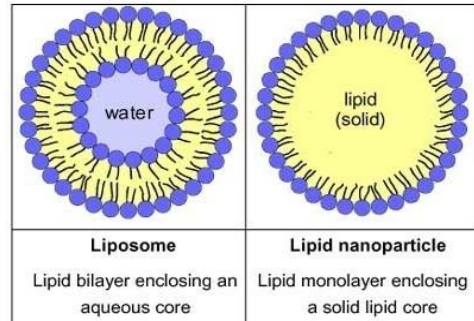


Figura 2. Tomado de: Uchechi, O.; Ogbonna, J. D.; Attama, A. Nanoparticles for dermal and transdermal drug delivery

2. LÍPIDOS SÓLIDOS

Son estructuras monocapa muy parecida a los liposomas, pero en las que el núcleo es una matriz lipídica sólida, compuesta por triglicéridos, mezclas de glicéridos o ceras, estabilizados mediante un surfactante (Figura 2). Permiten una mayor capacidad de carga y disminuye, hasta casi eliminar, las fugas. Con el fin de mejorar su biodistribución, los lípidos utilizados para la síntesis son los mismos que se pueden encontrar en los tejidos ⁸.

Se pueden clasificar en tres tipos:

- Imperfectos: ciertos desórdenes estructurales en la matriz permiten a los principios activos fijarse en los huecos.
- Múltiples: el principio activo está disuelto en un aceite, que lo protege de la degradación.
- Amorfos: evitan la cristalización del principio activo dentro de la partícula.

Sin embargo, también tiene puntos negativos, como un alto índice de cristalización, tendencia a la gelificación de forma impredecible y una dinámica estructural aleatoria que podría resultar en transiciones polimórficas que perjudican la cinética de liberación.

POLÍMEROS

Nanopartículas de diámetro entre 10-100 nm, formadas por polímeros sintéticos como el polietilenglicol (PEG) y la poliacrilamida, o naturales como el quitosano o la gelatina. Suelen recubrirse con surfactantes neutros para reducir la activación de la respuesta inmune y su interacción con la superficie de células no deseadas. El principio activo puede introducirse en el núcleo o adherirse a la superficie mediante reacciones de polimerización. La interacción con las células diana puede realizarse mediante difusión, erosión o desorción. Son estructuras fácilmente biodegradables que, una vez hidrolizadas por el organismo, se descomponen en monómeros, como el ácido láctico.

Una estructura muy prometedora, dentro del grupo de los polímeros, son los **dendrimeros**. Cuentan con un núcleo, una región arborescente -dendrones- y una cubierta superficial (Figura 3). El núcleo está formado por una sola molécula que sirve de punto de inicio al entramado arborescente, que se forma a partir de generaciones sucesivas. Los grupos de superficie determinan las características físico-químicas y la biocompatibilidad. Estas pueden ser anticuerpos, ácido fólico, factor de crecimiento epitelial entre otros. Por ejemplo, se han sintetizado dendrimeros como vehículos para terapia anticancerosa en los que, además del principio activo y de los grupos de superficie, irían acompañados de componentes capaces de reconocer la muerte celular y emitir una señal visible ⁹.

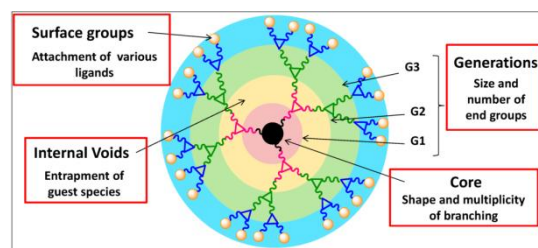


Figura 3. Tomado de: Sharma, A.; Kakkar, A. *Designing dendrimer and miktoarm polymer based multi-tasking nanocarriers for efficient medical therapy*.

El proceso de fijación del fármaco en estas estructuras puede ser mediante **encapsulación** en la zona profunda del entramado (se utiliza en el caso de principios activos lábiles, tóxicos o poco solubles) o **adsorción** por métodos físicos o químicos a la superficie. Este último sistema introduce la posibilidad de cuantificar la cantidad de principio activo fijado, simplemente aumentando o disminuyendo el número de enlaces covalentes.

También se ha estudiado el efecto del recubrimiento con polietilenglicol (pegilación) sobre estas partículas observándose que, además de disminuir la toxicidad, aumenta el tiempo de permanencia en el torrente sanguíneo y evita la acumulación en tejidos no deseados. Sin embargo, la falta de experiencia clínica en este campo limita su uso, debido esencialmente al desconocimiento de los potenciales efectos tóxicos.

NANOPARTÍCULAS INORGÁNICAS

NO METÁLICAS

1. CARBONO

El carbono permite crear nanoestructuras tridimensionales con características muy específicas.

- Nanotubos: constituidos por una o varias capas de grafito, poseen una arquitectura cilíndrica que les proporciona gran superficie de contacto y conductividad, tanto térmica como eléctrica (Figura 4). Los extremos laterales abiertos pueden sellarse con películas de polipirrol creando un

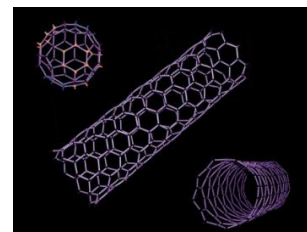


Figura 4. Tomado de: *Nanosciencia.ch*

núcleo interno. El principio activo puede ser incorporado por tres mecanismos: encapsulación, unión con agentes de funcionalización, por adsorción química sobre la superficie o al entramado. La liberación puede controlarse mediante impulsos eléctricos o químicos.

- Nanocuernos: estructuras cónicas formadas por una única capa de grafito, que pueden unirse hasta formar una estructura tridimensional esférica (Figura 5). El fármaco se incorpora mediante adsorción en la monocapa o por precipitación, que es el método más efectivo aunque costoso.

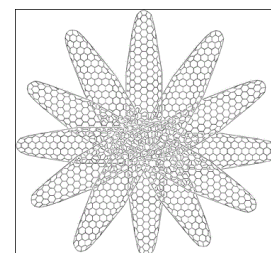


Figura 5. Tomado de: Carneiro, L.P.; Sales, M.G.; Brandao, L. *Functionalization of single-walled carbon nanohorns for biosensor applications.*

Las pruebas en cultivos *in vitro* de células sometidas a altas concentraciones de estas nanopartículas mostraban la formación de radicales de oxígeno, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, oxidación de lípidos y cambios en la morfología celular ¹⁰. Estudios más avanzados han comprobado también una ligera tendencia a la agregación plaquetaria.

2. SILICIO

Son partículas formadas a partir de óxido de silicio, de forma granular y aspecto vítreo, que crean una nanoestructura porosa suspendida dentro de un líquido acuoso (Figura 6). Dependiendo de la estructura que adopten se dividen en:

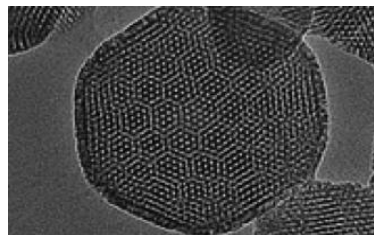


Figura 6. Tomado de: oupickylab.org

- Xerogeles: material amorfo y deshidratado que sigue manteniendo la porosidad original a la vez que aumenta ligeramente el área de superficie. Sus características se pueden modificar cambiando ciertos parámetros de síntesis como la temperatura, la concentración del catalizador o la presión de secado.
- Mesoporos: material homogéneo dispuesto de tal forma que aumenta el área de adsorción del principio activo, permitiendo una mayor carga incluso de varios principios activos.

El mecanismo principal de unión del fármaco es por adsorción, mientras que la liberación al interior de la célula se produce por difusión.

A pesar de su alta biocompatibilidad, recientes estudios han revelado una relación dosis-exposición que podría suponer graves efectos tóxicos ¹⁰. Los niveles de glutatión y radicales libres indican un alto estrés oxidativo y una reducción en la proliferación y la viabilidad de las células en cultivo que ha sido expuestas a estos materiales.

METÁLICAS

Sus propiedades físicas hacen posible una liberación precisa y regulable mediante campos magnéticos externos y calor, permitiendo un diseño estratégico de la liberación de fármaco en las células diana. También pueden ser utilizadas como medio de contraste en

resonancia magnética nuclear (RMN). La principal desventaja de estas partículas es su tendencia a la agregación en acúmulos (*clusters*), que puede llevar a una pérdida de las propiedades físico-químicas y a un manejo clínico más complicado.

1. ÓXIDOS DE HIERRO

Algunos de estos nanoproductos ya han sido aprobados por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*). Presentan una toxicidad muy baja para el paciente, son muy estables en condiciones fisiológicas y resulta sencillo añadirles un recubrimiento para hacerlas clínicamente más eficientes (Figura 7). Además, la magnetita, un mineral formado por la combinación de dos óxidos de hierro, se produce de forma normal en el corazón, hígado y bazo, lo que aporta biocompatibilidad.

Su estructura, a nivel de nano escala, en combinación con las propiedades físico-químicas de su superficie permiten la aparición de fenómenos de superparamagnetismo ¹¹. Por esta característica, las partículas denominadas técnicamente SPIONs (*superparamagnetic iron oxide nanoparticles*) recubiertas de una película de dextrano ya han sido probadas con éxito como agente de contraste T2 en RMN.

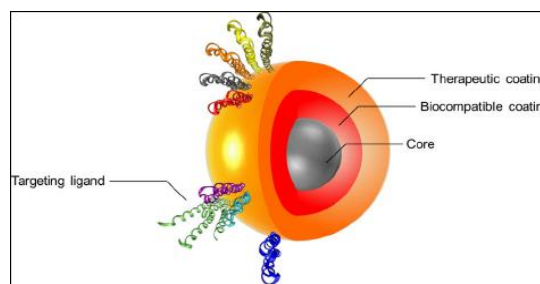


Figura 7. Tomado de: Movia, D.; Poland, C.; Tran, L.; Volkov, Y.; Prina-Mello, A. *Nanoparticles, Imaging, Therapy and Clinical Applications*.

Las modalidades de incorporación del principio activo incluyen interacciones electrostáticas, adsorción, enlaces covalentes o encapsulación, pudiendo elegir uno u otro según las propiedades físico-químicas del fármaco.

El transporte de estas partículas hasta el interior celular puede intensificarse y controlarse mediante campos magnéticos externos. Son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica sin mostrar toxicidad ¹².

2. ORO

Las nanopartículas a base de oro han ganado una gran popularidad en el campo del diagnóstico por imagen gracias a su alto coeficiente de absorción de rayos X (Figura 8). Además, poseen otras características relevantes como su elevado número atómico y la existencia de

métodos de síntesis relativamente simples, que permiten un control muy preciso sobre la forma y el tamaño deseados ¹¹.

Sin embargo, el oro no es estable como nanopartícula, ya que tiende a aglomerarse fácilmente, por lo que se requieren modificaciones en el momento de síntesis que permitan su uso práctico, mediante la inclusión directa de un estabilizante o por inclusión de ligandos de superficie con grupos funcionales, como pueden ser los grupos tiol.

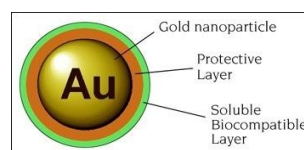


Figura 8. Tomado de: Nanoprobes.com

La FDA ya había considerado el oro inocuo usado como aditivo alimentario o como colorante, pero esta legislación no contempla nano productos. Sin embargo, los últimos estudios de toxicidad han relevado que la DL₅₀ sobrepasa los 5000 mg/kg, cifra que es aún mayor en el caso de partículas pegiladas ¹⁰.

3. QUANTUM DOTS

Son nanocristales semiconductores con capacidad fluorescente, usados mayoritariamente como marcadores específicos en anatomía patológica y como contraste *in vivo* en técnicas de imagen ⁹(Figuras 9 y 10).

Comúnmente, las formulaciones suelen contar con un núcleo cristalino y metaloide, y una coraza que protege el interior. Se ha comprobado que un recubrimiento de materiales semiconductores, como el sulfuro de Zn, aumenta su capacidad de luminiscencia ¹¹.

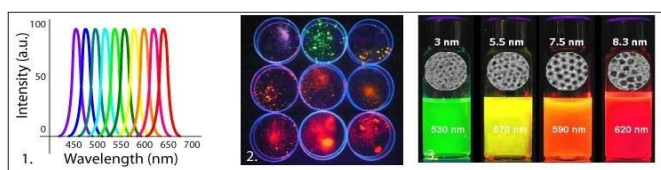


Figura 9. Tomado de: Oceannanotech.com

Su diversidad ofrece una gran oportunidad para crear marcadores muy selectivos, permitiendo identificar, por ejemplo, varias regiones de ADN. Si además se incorporan otros componentes, como el gadolinio, pueden actuar como agentes de contraste multimodales.

Su toxicidad está condicionada principalmente por el recubrimiento. En varios estudios experimentales se ha observado que *quantum dots* “desnudos” inducen la formación de radicales libres de oxígeno, dañando la membrana plasmática, las mitocondrias e incluso el núcleo de las células ¹⁰.

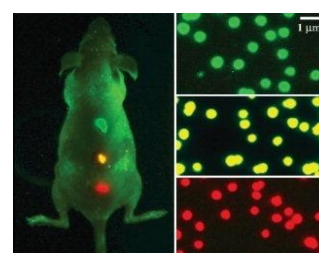


Figura 10. Tomado de: Henry, C. *Quantum dots simultaneously target and image cancer cells in live mice.*

PROPIEDADES DE SUPERFICIE Y RECUBRIMIENTO

En diversos estudios experimentales se ha demostrado que, tras su administración intravenosa, las nanopartículas son fagocitadas al ser reconocidas eficientemente por el sistema inmune, reduciéndose bruscamente su concentración en el torrente sanguíneo. La forma de minimizar este fenómeno es, con frecuencia, revestir las nanopartículas con polímeros degradables o surfactantes hidrofílicos ³. La FDA aprobó el polietilenglicol (PEG) como el primer polímero de cobertura, por sus propiedades de evasión del sistema reticuloendotelial, haciendo a las nanopartículas menos visibles a los macrófagos y monocitos ¹³. Además, aumenta el tiempo de permanencia en sangre a la vez que disminuye la interacción con las proteínas del suero ¹⁴ (Figura 11). Otras alternativas al PEG son el quitosano, azúcares como el dextrano y polímeros como la povidona ¹⁵.

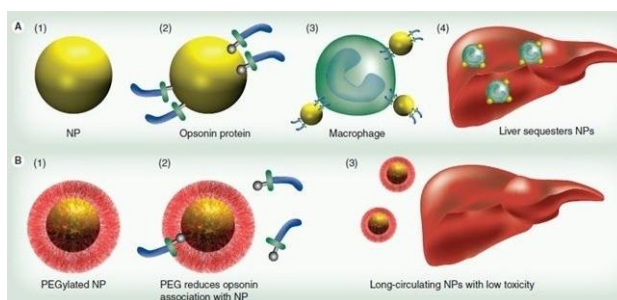


Figura 11. Tomado de: Cruje, C. *Effect of PEGylated gold nanoparticle core size on cancer cell uptake*.

Por otra parte, la funcionalización mediante ligandos consiste en la unión a la superficie de la nanopartícula de moléculas capaces de mejorar la biodistribución. Para la elección de estos ligando hay que contar con la estabilidad, versatilidad y el coste de producción de cada uno de ellos ¹⁶. Entre los más destacables por su aplicación clínica podemos señalar:

Anticuerpos y sus fragmentos: Aportan afinidad y un alto grado de especificidad hacia las células diana. La FDA ya ha aprobado el uso de algunos anticuerpos monoclonales combinados a nanopartículas, aunque sigue siendo necesaria más investigación para que su presencia no entorpezca la correcta vehiculización y liberación del principio activo. Por otra parte, los fragmentos de anticuerpo estudiados han demostrado un gran potencial, no sólo por su menor tamaño, sino por la falta de una región de activación del complemento en su estructura.

Aptámeros: Oligonucleótidos procedentes de ADN monocatenario o ARN, con una estructura tridimensional capaz de reconocer compuestos como azúcares, fosfolípidos o proteínas. Cuentan con una baja tasa de inmunogenicidad y un menor tamaño que los anticuerpos, permitiendo un mejor acceso a los tejidos. Existen más de 200 aptámeros sintetizados, sin embargo, sólo uno ha sido aprobado por la FDA ¹⁶.

Péptidos: Su principal ventaja radica en su pequeño tamaño y en la facilidad de síntesis a gran escala. La evolución de las técnicas de *phage display* (una técnica innovadora que permite seleccionar péptidos, proteínas o anticuerpos) ha facilitado el descubrimiento de nuevas regiones de reconocimiento, permitiendo el uso de péptidos muy específicos ¹⁶.

Azúcares: Son capaces de reconocer moléculas sobreexpresadas en la superficie de células cancerosas. Un ejemplo es la galactosa, capaz de detectar ciertos receptores en la superficie del hígado, considerados como una señal en los primeros estadios de cáncer ¹⁷. Sin embargo, es cierto que los carbohidratos son compuestos poco específicos, aunque se está intentando compensar esta deficiencia mediante la unión de varios de ellos, creando interacciones multivalentes.

Pequeñas moléculas: Su bajo peso molecular combinado con la facilidad de conjugación con las nanopartículas a un bajo coste las hace adecuadas candidatas para seguir la investigación. Un ejemplo es el ácido fólico, que muestra facilidad de reconocimiento en caso de sobreexpresión de receptores de folato, un factor común en varios tipos de tumores (aunque también se produce de forma fisiológica en los riñones o la placenta) ¹⁸.

Los últimos trabajos consultados parecen concluir que, la eficacia de los recubrimientos, se vería aumentada por la presencia de múltiples ligandos capaces de crear enlaces polivalentes. Se hace también hincapié en su carga eléctrica, ya que está demostrado que las moléculas cargadas positivamente poseen una mayor tasa de internalización en las células comparadas con las neutras y negativas. Sin embargo, recubrimientos aniónicos muestran propiedades favorables para la pinocitosis o la difusión a través de la membrana plasmática, mientras que los neutros previenen la aparición de interacciones no específicas ⁷.

LIBERACION DE FÁRMACOS DESDE LAS NANOPARTÍCULAS

Una buena parte de las estrategias terapéuticas basadas en nanofármacos se basan en un sistema pasivo de liberación, y cuya distribución y cinética depende de las propiedades específicas de la nanopartícula ¹⁹. Un ejemplo es el denominado efecto permeación-retención aumentada (*enhanced permeation-retention effect*, EPR), por el cual los fármacos pueden alcanzar las regiones de crecimiento tumoral simplemente por acumulación y retención

(transporte pasivo) preferencial. Sin embargo, no deja de crear incertidumbre no tener una total certeza del destino del medicamento ²⁰, más aún cuando el fin último de la nanotecnología es el estricto control de la medicación y su destino.

En el caso de una difusión facilitada resulta totalmente necesario contar con ligandos que se unan a los receptores de las células diana, a la vez que eviten la interacción con el tejido sano. El tiempo de permanencia en el torrente sanguíneo debe ser el suficiente para que las nanopartículas alcancen el órgano deseado, evitando en lo posible la unión con las proteínas plasmáticas del suero ²¹. Este método mejora la retención del fármaco en las zonas correctas y, a largo plazo, disminuye los mecanismos de resistencia farmacológica ²².

Una tercera opción es la liberación accionada, que requiere un sistema interactivo entre la nanopartícula y ciertos estímulos físicos o químicos que causarían la liberación del principio activo ²³. Estos desencadenantes pueden ser externos (calor, campos magnéticos) o internos (pH, hipoxia). Este es, sin duda, el método más prometedor para intentar minimizar la presencia de efectos secundarios ²⁴. (Figura 12).

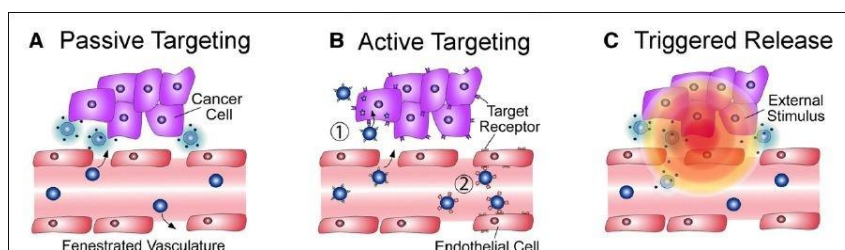


Figura 12. Tomado de: Wicki, A.; Witzigmann, D.; Balasubramanian, V.; Huwyler, J. *Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications*.

NANOPARTÍCULAS EN EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER

El cáncer es considerado actualmente como un proceso multi-etapa en el que las células adquieren malignidad debido a la acumulación de mutaciones celulares. Algunos de los fenómenos intrínsecamente ligados a la aparición de un tumor son resistencia a la apoptosis, invasión de tejidos cercanos, evasión de las señales de supresión de crecimiento y angiogénesis. Por desgracia, aun conociendo gran parte de la patogénesis tumoral, entender totalmente el proceso sigue siendo complejo y, a pesar de enormes avances en este campo, la terapia antitumoral continúa siendo poco eficiente y extremadamente tóxica.

Por otra parte, y desde un punto de vista farmacológico, son muy relevantes los fenómenos de resistencia, que aparecen en dos formas:

- **Intrínseca:** sensibilidad mínima o nula ante la quimioterapia causada por ciclos celulares aberrantes, rápida reparación del ADN tumoral y otros factores.
- **Extrínseca:** un tumor que, en un principio, parece remitir y ser sensible al tratamiento pero que, con el tiempo, comienza a no responder. La causa que se supone más probable es la alta velocidad de mutación debida a la inestabilidad genómica.

Otros elementos a considerar son la idiosincrasia del paciente y algunas modificaciones que suelen acompañar al cáncer (patrón vascular anormal, alteración de células del estroma, etc.).

Siempre teniendo en cuenta la heterogeneidad de esta patología, los protocolos quimioterápicos más avanzadas están diseñados siguiendo una estrategia multimodal. Desde la terapia dual, que creó grandes expectativas en pacientes con necesidades de control a largo plazo, se han desarrollado terapias múltiples que han obtenido diferente grado de éxito.

El principal problema en las terapias combinadas reside en acompasar la cinética, tanto de distribución como de aclaramiento, específicas para cada molécula. Desde ese punto de vista, vehicular al mismo tiempo dos agentes en una misma nanopartícula podría vencer esta barrera, incrementando la probabilidad de éxito al optimizar las propiedades individuales de cada principio activo.

En la siguiente tabla se muestran algunas de las combinaciones que han obtenido buenos resultados *in vivo*²³:

Formulación	Principios activos	Efecto sinérgico
Liposoma PEGilado	Quercetina y vincristina	Si
Polímero de micela en bloques	Paclitaxel y siRNA PIK-1	Si
Dendrímero PEGilado	Doxorubicina y plásmido TRAIL codificado	Si
Núcleo de PLGA con recubrimiento de PEI y PEG	Camptotecina y plásmido TRAIL codificado	Si

Analizar el efecto sinérgico en una terapia combinada es un proceso laborioso y sólo muestra resultados concluyentes cuando las dosis son muy altas. Además, se han encontrado discrepancias experimentales en función de los métodos de cuantificación empleados.

Pese a todas las dificultades que se presentan a la hora de encontrar una terapia eficaz para el cáncer, el efecto EPR da cierta ventaja en lo relativo a la acumulación del fármaco en el tejido diana. Este fenómeno permite que las moléculas hasta un cierto tamaño pasen con facilidad al interior del tumor por la presencia de fenestraciones más grandes en las paredes de los vasos (Figura 13). Esto sumado a la usual falta de drenaje linfático, conduce a una dinámica anormal en el transporte de fluidos. Los datos experimentales demuestran que la

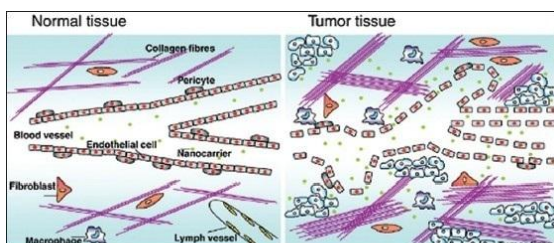


Figura 13. Tomado de: Dand, N. M.; Patel, P. B.; Ayre, A. P. *Polymeric micelles as a drug carrier for tumor targeting*.

concentración de nanopartículas se llega a incrementar en un 200-500% en comparación con los tejidos sanos²⁰. A pesar de la evidente mejoría, sigue sin ser suficiente como para considerar el tratamiento completamente eficaz y seguro.

Los estudios realizados en animales han demostrado que el tratamiento con nanopartículas resulta levemente más eficaz que con medicamentos convencionales, aunque ningún tumor fue totalmente erradicado. En las primeras tomas del fármaco se vieron resultados alentadores, pero, a largo plazo, los animales morían igualmente a pesar del tratamiento²².

La escala nanométrica (captación aumentada) y la necesidad de mayor resistencia a la degradación química son aspectos clave para una biodistribución óptima del principio activo. Por ejemplo, algunos de los últimos estudios han relevado que ciertas micelas sintetizadas a partir de polímeros no son lo suficientemente estables en el torrente sanguíneo, provocando su disociación mucho antes de llegar a la zona deseada tras su administración intravenosa²⁵.

Es esta necesidad de permanencia en la sangre la que lleva a que las cubiertas de PEG y otros polímeros similares sean tan populares. Según el peso molecular del material de recubrimiento, la estabilidad cambia. En varios experimentos se utilizaron dos tipos de PEG, uno con peso 6.000 g/mol y otro con peso 190.000 g/mol, ambos inyectados por vía intravenosa a ratones en condiciones idénticas. El primero mostró una permanencia de 30 minutos, sin embargo, el segundo seguía proporcionando mediciones en sangre pasadas las 24 horas. Por otra parte, a mayor peso molecular, mayor tasa de eliminación del organismo. Se sigue investigando como combinar ambos factores para hallar la cubierta óptima²⁶.

ENSAYOS CLÍNICOS

DOXIL®: Liposoma pegilado de doxorubicina. Es el primer nanofármaco aprobado por la FDA como tratamiento de ciertos tipos de cáncer como el sarcoma de Kaposi. La doxorubicina viaja dentro de un liposoma unilaminar cubierto de PEG (Figura 14). Gracias a esta formulación disminuyen casi hasta cero los efectos cardio-tóxicos de la doxorubicina, además de incrementar el tiempo de vida media ²⁷.

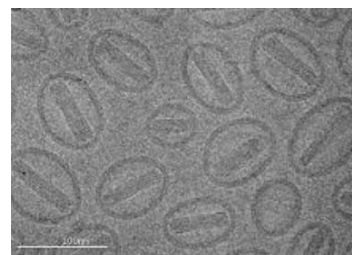


Figura 14. Tomado de: Noble, C. O. *Developing, implementing and validating reliable spectroscopic methods for comparison of generic liposome products.*

THERMODOX®: Liposoma pegilado de doxorubicina sensible a la temperatura: permite la liberación del principio activo cuando son sometidas a estímulos externos como calor, ultrasonidos, luz o campos magnéticos, alcanzando con precisión el tejido deseado. Las últimas medidas han mostrado una concentración 25 veces mayor que en los estudios con doxorubicina convencional. ThermoDox reacciona en el rango de temperaturas de 40-45 °C y se está estudiando su uso en casos de tumores hepáticos ²⁸.

ABRAXANE®: Paclitaxel recubierto de albúmina. Esta cubierta resulta mucho menos dañina que la forma convencional, no encapsulada, de administración de paclitaxel, que suele requerir premedicación para evitar sus efectos tóxicos. Además la concentración en el tumor se incrementa gracias a los receptores de albúmina, que median en los procesos de transcitosis ²⁹. Con esta misma tecnología en mente, se está desarrollando otra formulación para el Paclitaxel: una cubierta de ácido poli-L-glutámico, que neutraliza totalmente la toxicidad del principio activo hasta que es liberado en el tumor ³⁰.

Nanopartículas de oro: han demostrado su eficacia en el campo del diagnóstico por imagen y en tratamientos de ablación fototérmica. Son estabilizados mediante PEG para transportar quimioterápicos, que pueden ser interiorizados o agregados a la superficie.

AURIMMUNE®: es una nanopartícula recubierta de PEG cuyo principio activo es el factor de necrosis tumoral- α , que de no estar encapsulado tiene un uso muy limitado por provocar cardiotoxicidad e hipotensión. Este medicamento reduce significativamente los efectos secundarios y aumenta el tiempo de permanencia en sangre ³¹.

AUROSHELL® y AUROLASE®: es una nanopartícula de silicio cubierta de una fina capa de oro, que libera el fármaco al ser irradiada en el espectro IR con un láser. Se utiliza como tratamiento para tumores de cabeza y cuello. Los estudios preclínicos no han mostrado toxicidad sistémica ^{32,33}.

Nanopartículas de oro funcionalizadas con transferrina: promueven la transcitosis a través de la barrera hemato-encefálica lo que permite el tratamiento de tumores localizados en el sistema nervioso central ³⁴.

Nanopartículas de oro funcionalizadas con siRNA: han demostrado una buena capacidad de penetración a través de las capas de la epidermis en ratones. Este tipo de nanopartículas no requiere de ningún agente adicional para erosionar el estrato córneo, además de presentar una toxicidad muy baja ³⁵.

FERUMOXYTOL®: Es una formulación creada a partir de óxidos de hierro. Ya han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, pero ahora están siendo investigadas con otros fines, como el apoyo en casos de anemia y en técnicas de diagnóstico por imagen. Han demostrado ser seguras tras su administración en pacientes en hemodiálisis y en voluntarios sanos, aumentando las reservas de hierro y la respuesta de la hemoglobina. Ahora se está estudiando su uso para la detección de la diabetes tipo 1, haciendo más sencilla la visualización de lesiones inflamatorias en el páncreas ³⁶. A nivel preclínico se está probando su aplicación en tomografía por emisión de positrones (PET) y como vehículo de agentes quimioterápicos ³⁷.

CORNELL DOTS® (C-dots): Nanopartículas híbridas de sílice. Se han diseñado como contraste en PET de modalidad dual, permitiendo un visionado intraoperatorio, en tiempo real ³⁸. Para recabar información acerca de su toxicidad, uno de los últimos estudios implicaba someter a cinco pacientes humanos, de esperanza de vida limitada, a estos C-Dots. Los resultados no mostraron ningún tipo de efecto secundario al ser usados como contraste, y se obtuvieron datos muy positivos en lo referente a la farmacocinética ³⁹.

Los ensayos clínicos parecen demostrar que, aparte de como agentes de contraste, las nanopartículas también pueden tener otros usos en lo relativo a los tratamientos antitumorales.

Sus características estructurales únicas las hacen adecuadas para aprovechar ciertos tipos de reacciones cuánticas que no se pueden dar en el resto de moléculas. Una de ellas es la hipertermia, usada como base para métodos de termoterapia o ablación térmica. Las células cancerígenas suelen ser más sensibles al calor que el tejido sano, aunque la temperatura óptima varía según la situación (Figura 15). La termoterapia con nanopartículas requiere alcanzar 41-45 °C para que se produzca apoptosis, mientras que la ablación térmica convencional necesita llegar a los 70°C⁴⁰. En ambos casos el tumor reduce su tamaño o detiene su crecimiento, ofreciendo resultados muy prometedores cuando, además, se combinan con quimio y/o radioterapia. La fuente de calor más utilizada es inducida mediante campos eléctricos y las partículas de elección suelen ser nanotubos de sílice, de carbono o SPIONs⁴¹.

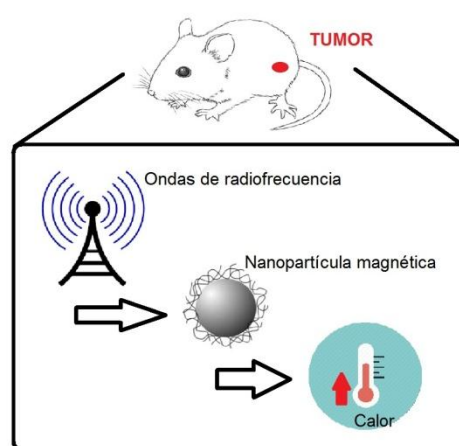


Figura 15.

Por otra parte, la terapia fotodinámica es uno de los tratamientos más innovadores, por el cual nanopartículas sensibles a la luz son expuestas al espectro visible o IR en presencia de oxígeno, causando un efecto citotóxico. Existen dos opciones: la creación de radicales libres, como peróxido de hidrógeno, o la aparición de moléculas de oxígeno singlete. Ambos métodos se basan en la destrucción de las células tumorales causando un mínimo daño sistémico⁴². Unas de las pocas nanopartículas que se pueden usar en esta terapia son los quantum dots, gracias a sus propiedades ópticas, aunque también se están realizando experiencia con nanopartículas de oro.

Las nanopartículas también han conseguido que, tratamientos ya aprobados y frecuentes en la clínica, como es la radioterapia, obtenga mejores resultados. Al paciente se le inyectan nanopartículas no radiactivas que transportan isotopos estables de boro. Una vez alcanzado el tumor los productos del boro destruyen las células malignas. Como vehículos se han probado dendrímeros, nanotubos de carbono y estructuras de oro⁴³.

CRÍTICAS

La comunidad científica ha puesto muchas expectativas en esta nueva tecnología, sin embargo, estas técnicas no están exentas de detractores. Estos son algunos de los argumentos que podrían hacer replantearse la eficacia de los nuevos tratamientos.

1. El efecto EPR da buenos resultados en el caso de las nanopartículas y es cierto que incrementa la concentración de fármaco en las células tumorales. Sin embargo, debido a su pequeño tamaño, también pueden pasar a través de capilares normales con facilidad, llegando a tejido sano ⁴⁴.
2. No existe ningún sistema que guíe específicamente las nanopartículas a su objetivo. Los ligandos de superficie no han mostrado toda la efectividad que era esperable, dejando el fármaco a merced del flujo sanguíneo. Posiblemente se podrá conseguir un incremento en la precisión gracias a la sobreexpresión de ciertos receptores, pero estos no se encuentran exclusivamente en los tejidos diana, por lo que puede considerarse a las nanopartículas como buenos vehículos, pero no como un sistema dirigido infalible ⁴⁵.
3. Independientemente del material del que estén hechas (aunque se ha comprobado más en las inorgánicas) y del tipo de recubrimiento usado, la mayor parte de la dosis terminará siendo eliminada por el sistema reticuloendotelial ⁴⁶.

Con independencia de todas las dudas generadas, la barrera más importante, hoy en día, al que se enfrenta el uso práctico de nanopartículas, es el desconocimiento de su toxicidad a largo plazo. Los estudios y pruebas que se están realizando actualmente pueden ser adecuados, pero no suficientes para detectar todos los potenciales riesgos de las nanopartículas ⁴⁷. Deben diseñarse test específicos para las curvas de cinética y distribución tisular, especialmente en fármacos capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica y activar los sistemas de coagulación. Se necesitarían hacer estudios de seguridad personalizados para asegurar la inocuidad de los diversos tratamientos.

Algunos de los efectos adversos que en general ya han sido observados son inflamación y exacerbación de enfermedades cardiopulmonares y respiratorias que, en los casos más serios, pueden requerir hospitalización. Los síntomas desarrollados son muy

potentes debido a que la superficie total de las nanopartículas es mucho mayor que la de cualquier fármaco convencional ¹⁰. Además, hay pruebas de que producen estrés oxidativo y daño mitocondrial, factores implicados en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson ⁴⁸.

Teniendo en cuenta las posibles lesiones, queda la duda de si estos sistemas de administración son suficientemente fiables como para ser aplicados en seres humanos y/o animales de forma indiscriminada ⁴⁹. La situación actual implica aplicar el principio de cautela, ya que es demasiado vaga como para tomar decisiones racionales. Estas críticas no deberían, sin embargo, ser razón para cuestionarse la seguridad de los fármacos que ya han sido aprobados, o para detener los estudios que están en proceso sino una motivación para profundizar en las investigaciones, siempre con la intención de comercializar productos fiables.

OTRAS APLICACIONES

Como ya se ha comentado anteriormente, la principal línea de investigación sobre nanopartículas está dirigida a combatir el cáncer, pero eso no significa que no pueda estudiarse con otros propósitos. Hay muchos otros campos que podrían mejorar considerablemente con la ayuda de la nanotecnología y, de hecho, en aquellos que ya se ha aplicado, se han obtenido muy buenos resultados.

El primer ejemplo son las técnicas de diagnóstico por imagen. Gran parte de los agentes de contraste convencionales muestran, en mayor o menor medida, signos de toxicidad. Las nanopartículas podrían ser un camino para obtener productos no solo de mayor seguridad en la técnica, sino también de un mejor visionado gracias a una coloración más definida. Las técnicas *in vivo* suponen el desafío de que las células deben mantenerse vivas, por lo que hay que reducir lo máximo posible el daño a la membrana ⁵⁰. Para este propósito suelen utilizarse *quantum dots* recubiertos de PEG, que permiten controlar el tejido diana en tiempo real, incluso intraoperatorio, con el fin de visualizar el procedimiento ⁵¹.

Otro de los campos de reciente investigación son los implantes, que permiten el uso de multitud de materiales:

Vasculares: los *stents* coronarios convencionales suelen causar re-estenosis por crecimiento de células musculares en las paredes de los vasos. Un recubrimiento de nanocerámica porosa, por ejemplo, supondría un aumento de la vida útil, a la vez que la disminución del riesgo de trombosis ⁵².

Ortopedia: el principal problema de los implantes convencionales es su corto tiempo de vida media y la necesidad de revisiones periódicas (aproximadamente cada 10-15 años) ⁵³. El objetivo de las nanopartículas en este campo es llegar a imitar la consistencia del hueso y lograr, así, un aumento la vida útil del implante, sometiendo al paciente a menos intervenciones. Algunos de los nanomateriales que han sido estudiados son la hidroxiapatita y la cerámica, obteniendo resultados prometedores ⁵⁴.

Biónica: estructuras artificiales que estimulan la recuperación de un tejido dañado, o incluso su reemplazo. La mayor parte de los ejemplos se encuentran en óptica, con la aparición de implantes subretinales ⁵⁵ y epirretinales ⁵⁶, pero también en otras especialidades, como marcapasos equipados con nanosensores ⁵⁷.

A pesar de que estos avances y la importante inversión económica que conllevan, van destinados a la medicina humana, hay grupos de investigación centrados en aplicar esta tecnología a la veterinaria. Existe especial interés en el uso de las nanopartículas como vehículos de antibióticos, habiendo demostrado ya resultados positivos en el tratamiento de bacterias resistentes como *Staphylococcus aureus* o *Brucella spp.* La estreptomycinina y la doxiciclina ya han sido nanoformuladas mediante encapsulación en polímeros anfipáticos, llegando a reducir un 80% de las CFU (*colony forming unities*) en pruebas con ratones ⁵⁸. Paralelamente, fármacos con nanopartículas de oro y plata han mostrado un efecto biocida frente a *E. coli* y *Salmonella typhimurium*, eliminando un promedio del 90% de las CFU ⁵⁹.

La mayoría de estos antibióticos están siendo aplicados en animales de abasto, especialmente para enfermedades crónicas causadas por patógenos intracelulares. Sustancias naturales como el própolis han sido nanoformuladas y han mostrado características favorables de seguridad y eficacia, sin dejar residuos aparentes en el animal ⁶⁰. Se han usado en casos de mastitis causada por *Staphylococcus spp.* y *Streptococcus spp.*, produciendo una menor irritación mamaria y frenando el proceso inflamatorio ⁶¹.

En el campo de la veterinaria de especies de compañía, la nanotecnología ha conseguido mayores avances. Se han creado productos antimicrobianos para prevenir o

solucionar la acumulación de patógenos causantes de malos olores, comercializando estos productos como desodorantes y arena para gatos. Pero ya que las mascotas han adoptado el rol de un miembro más de la familia, también se han iniciado investigaciones en el campo de la oncología y las vacunas. Uno de los primeros estudios está relacionado con el cáncer de próstata en los perros. Consiste en un tratamiento a base de nanopartículas de oro, mucho menos dañino que la quimioterapia convencional y capaz de reducir significativamente el tamaño del tumor con una dosis única ⁶². Hay menos estudios, sin embargo, en el campo de las vacunas, pero ya se ha conseguido transportar con éxito antígenos sintéticos dentro de nanosferas degradables, mejorando la inmunización del animal ⁶³.

ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

La idea de alcanzar todo el potencial de esta tecnología está supeditada a un mayor conocimiento de la interacción entre las nanopartículas y el organismo ⁶⁴. Cada avance y cada logro han sido promocionados ampliamente, creando unas expectativas que quizá no se ajustan a la realidad actual, considerando que aún quedan años para que el grueso de estos medicamentos estén disponibles para el público ⁶⁵.

Algunos productos han sido lanzados al mercado, aunque normalmente sin importancia médica como cosméticos o materiales para la aeronáutica ⁶⁶ (Figura 16). Los verdaderos avances comenzarán una vez que los nanofármacos puedan probarse en modelos más reales que los usuales cultivos celulares, haciendo totalmente necesarias pruebas *in vivo* para estudiar su biodistribución, su farmacocinética y una amplia gama de variables únicamente mensurables en seres vivos ⁴⁶. Se han utilizado modelos animales de xenotrasplantes que permiten la extrapolación parcial de resultados a otras especies, pero continúa siendo imprescindible un control más individualizado y realista. Una vez superado este obstáculo estarán más cerca las terapias personalizadas.

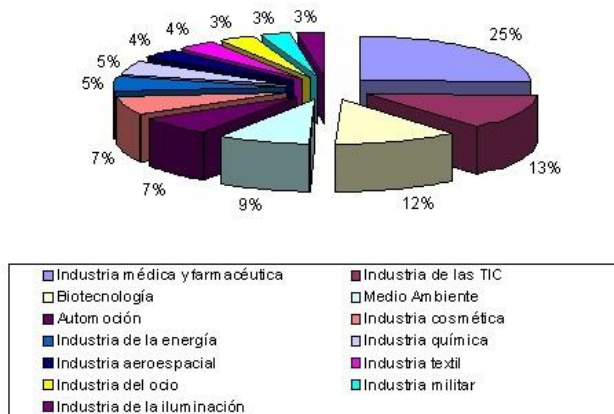


Figura 16. Tomado de: mmnmartistasnews.blogspot.com

A pesar de que los fármacos milagrosos siguen estando lejos del alcance de la ciencia, tanto gobiernos como empresas privadas intentan anticiparse al impacto económico que producirán en un futuro estas nuevas tecnologías ⁶⁷. Muchos de los programas de investigación (dentro y fuera de la Unión Europea) han visto aumentados sus fondos en los últimos años, estimando un mercado económico global de nanoproductos que en 2013 estaba alrededor del billón de euros según *National Science Foundation*. En España se creó la “Plataforma Española de Nanomedicina” para coordinar esfuerzos procedentes de distintos campos de la ciencia. Se prevé que los avances a corto plazo estén relacionados con el diagnóstico por imagen (como técnicas de detección precoz para el Alzheimer) y marcadores medioambientales, quedando más a largo plazo las investigaciones sobre nanofármacos ⁶⁸.

Para seguir avanzando, la nanotecnología tiene que superar los retos que aparecen continuamente conforme más se investiga, creando preocupaciones importantes.

1. Impacto medioambiental: la urgente necesidad de elaborar planes de control para la entrada e interacción de nanofármacos con la naturaleza, evitando la aparición de efectos ecotoxicológicos inesperados ⁶⁹. A día de hoy sigue sin haber ningún estudio completo publicado, pero las últimas investigaciones sugieren que la sinergia entre nanopartículas y contaminantes ya presentes en el medio puede provocar un aumento de su toxicidad ⁷⁰. Algunos ejemplos son cremas solares que contienen nanopartículas de dióxido de titanio ⁷¹ o antibióticos en formulación a base de plata ⁷².
2. Sector sanitario: algunas compañías aseguradoras podrían negarse a un tratamiento con nanomedicina, ya que sigue siendo una tecnología cara. Es esperable que este problema desaparezca con el tiempo, en el momento en que los beneficios puedan ser demostrados. Médicos, y otros profesionales de la salud, deberán ser entrenados para ser capaces de aplicar correctamente los nuevos fármacos, realizando cursos o acudiendo a congresos tanto de medicina general como de especialidades ⁷³.
3. Legislación: a día de hoy las agencias reguladoras, como la FDA o la Unión Europea, no han elaborado unas normas específicas para la nanomedicina, a pesar de que ya hay algunos productos disponibles en el mercado. Probablemente, en el momento en que se disponga de datos fiables procedentes de encuestas epidemiológicas, sea posible redactar una legislación adecuada ⁷⁴.

Una de las disciplinas a la que menos importancia se le da, pero que indiscutiblemente debe ir coordinada con estos avances, es la ética. Todos y cada uno de los aspectos que involucran datos personales deben estar bajo un control estricto. La nanomedicina aportará conocimientos mucho más profundos de los pacientes, relacionados no sólo con su estado de salud actual, sino también con su estado futuro (involucrando la genómica). Por tanto, lo más racional es mantener estos informes en la más estricta confidencialidad, evitando que se pueda comerciar con ellos, especialmente hablando de seguros médicos. La relación riesgo-beneficio desde un punto de vista ético es importante, y lo llegará a ser mucho más cuando se alcancen los objetivos de terapias personalizadas ⁷⁵.

CONCLUSIONES - CONCLUSIONS

Sigue siendo un tema de opinión si la nanotecnología llegará a suponer una revolución de la medicina o será un avance más de la ciencia. La opinión general coincide más con el primer caso, lo cual debería suponer un aviso para los que los medios de comunicación sean más responsables con la información que difunden, intentando no crear falsas expectativas. Igualmente importante es manejar bien dicha información, evitando que se produzcan crisis de opinión como ocurrió con los organismos modificados genéticamente. Volver al público en contra de una tecnología sólo consigue disminuir su viabilidad en el mercado.

Es un campo que puede proporcionar grandes avances si se gestiona bien, solucionando lo más eficientemente posible los problemas que puedan surgir. Las investigaciones deben dirigirse a conocer todas las propiedades de las nanopartículas antes de lanzarse a comercializar nuevos productos.

Lo más deseable en una ciencia tan interdisciplinar como esta es la colaboración de un gran número de profesionales, ya que la nanociencia no provee sólo avances en medicina, sino también en electrónica, ingeniería o aeronáutica. Desafortunadamente, como es habitual, los progresos en veterinaria clínica tendrán que esperar a que las nanopartículas hayan sido ampliamente testadas en humanos.

Con el tiempo, conforme más se utilice y abarate esta tecnología, será, para todos los públicos, una terapia más asequible y efectiva, proporcionando, probablemente, una mejor calidad de vida.

It's still a matter of opinion if nanotechnology will ever be a revolution in medicine practice or will stay as scientific advance. First one is most common amongst the public, which should mean a warning for community media to be more responsible about their contents, trying not to create false expectations. It is equally important a good management of the information, avoiding opinion crisis as GMOs. Turning the public opinion against a technology will probably decrease its market viability.

Handled properly, this field could provide great advances if problems are efficiently solved. Research must now focus in getting to know every nanoparticles properties before commercializing new products.

The most desirable characteristic in such an interdisciplinary science is collaboration among professionals, since nanoscience will contribute with advances in other fields as electronics, engineering or aeronautics. Unfortunately, progresses on veterinary practice will have to wait until nanoparticles have been extensively tested in humans.

Over time, linked to use, will be an underselling, which will mean more accessible and effective therapies, offering probably, an enhanced quality of life.

VALORACIÓN PERSONAL

Aparte de mi interés por la farmacología, una de las razones que me han llevado a elegir este tema ha sido la posibilidad de una revisión multidisciplinar. Me ha sido necesario consultar libros y artículos de temas como fisiología, anatomía patológica e incluso física y química para comprender algunos de los procesos de los que he hablado anteriormente.

Además, el ser una tecnología todavía bajo investigación me ha permitido entender y visualizar mucho más fácilmente las limitaciones y los puntos ciegos a los que se enfrentan un porcentaje nada despreciable de los estudios a los que he tenido acceso.

Mi opinión personal, que es más bien una esperanza, es que la nanociencia sea el comienzo de un cambio en la medicina convencional. Tras leer ampliamente tanto sobre beneficios como riesgos, creo que la nanociencia esconde un gran potencial y, si todo resulta tan prometedor como la teoría augura, a largo plazo podría suponer una mejora muy significativa en la calidad de vida a todos los niveles.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Zeesha A. M., Ahmed F. S., 2014. *Nanomedicine and drug delivery: a mini review*. International Nano Letters. 4(94):1-7.
- 2 Perrie Y., Rades T., 2012. *Controlling drug delivery. FASTtrack Pharmaceuticals: Drug Delivery and Targeting*. 2^o ed. England: Pharmaceutical Press; p. 1-24.
- 3 Mohanraj VJ., Chen Y., 2006. *Nanoparticles - A Review*. African Journals Online. 5(1):561-573.
- 4 LexInnova, 2016. *Nanoparticles Smart Drug Delivery System for Cancer*. Available at: <http://www.lex-innova.com/>. Accessed 10/6, 2016.
- 5 Srinivasan M., Rajabi M., Mousa S., 2015. *Multifunctional Nanomaterials and Their Applications in Drug Delivery and Cancer Therapy*. Nanomaterials. 5(4):1690-1703.
- 6 Mitragotri S., Stayton P., 2014. *Organic nanoparticles for drug delivery and imaging*. MRS Bulletin. 39(3):219-223.
- 7 Wilczewska A., Niemirowicz K., Markiewicz K., Car H., 2012. *Nanoparticles as drug delivery systems*. Pharmacological Reports. 64(5):1020-1037.
- 8 Dikmen G., Genç L., Güney G., 2011. *Advantage and Disadvantage in Drug Delivery Systems*. Journal of Materials Science and Engineering. 5(2):468-472.
- 9 Pathak P., Katiyar VK., 2007. *Multi-Functional Nanoparticles and Their Role in Cancer Drug Delivery - A Review*. Journal of Materials Online. 37:1-37.
- 10 De Jong WH., Borm PJ., 2008. *Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards*. International Journal of Nanomedicine. 3(2):133-149.
- 11 Nune SK., Gunda P., Thallapally PK., Lin Y., Forrest ML., Berkland CJ., 2009. *Nanoparticles for biomedical imaging*. Expert Opinion on Drug Delivery. 6(11):1175-1194.

- 12 Mody VV., Siwale R., Singh A, Mody HR., 2010. *Introduction to metallic nanoparticles*. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. 2(4):282-289.
- 13 Saba TM., 1970. *Physiology and physiopathology of the reticuloendotelial system*. Archives of Internal Medicine. 126(6):1031-1052.
- 14 Kanaras AG., Kamounah FS., Schaumburg K., Kiely CJ., Brust M., 2002. *Thioalkylated tetraethylene glycol: a new ligand for water soluble monolayer protected gold clusters*. Chemical Communications. (20):2294-2295.
- 15 Lin Y., Böker A., He J., 2005. *Self-directed self-assembly of nanoparticle/copolymer mixtures*. Nature. 434(7029):55-59.
- 16 Swami A., Shi J., Gadde S., Votruba AR., Kolishetti N., Farokhzad OC., 2012. *Nanoparticles for Targeted and Temporally Controlled Drug Delivery*. In: Svenson S, Prud'homme RK, editors. Multifunctional Nanoparticles for Drug Delivery Applications, Imaging, Targeting, and Delivery. Boston, USA: Springer; p. 9-29.
- 17 Rodriguez M., Furman D., Barrio M., Bravo Al., Domenichini E., Mordoh J., 2006. *Galectin-3 Expression Correlates with Apoptosis of Tumor-Associated Lymphocytes in Human Melanoma Biopsies*. American Journal of Pathology. 168(5):1666-1675.
- 18 Ross JF., Chaudhuri PK., Ratman M., 1994. *Differential Regulation of Folate Receptor Isoforms in Normal and Malignant Tissues In Vivo and in Established Cell Lines*. Cancer. 73(9):2432-2443.
- 19 Golden PL., Huwyler J., Pardridge WM., 1998. *Treatment of large solid tumor in mice with daunomycin-loaded sterically stabilized liposomes*. Drug Delivery. 5(3):207-212.
- 20 Gaumet M., Vargas A., Gurny R., Delie F., 2008. *Nanoparticles for drug delivery: the need for precision in reporting particle size parameters*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 69(1):1-9.
- 21 Detampel P., Witzigmann D., Krähenbühl S., Huwyler J., 2013. *Hepatocyte targeting using pegylated asialofetuin-conjugated liposomes*. Journal of Drug Targeting. 22(3).

- 22 Van der Meel R., Vehmeijer LJ., Kok RJ., Storm G., Van Gaal, EV., 2013. *Ligand-targeted particulate nanomedicines undergoing clinical evaluation: current status*. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 65(10):1284-1298.
- 23 Wicki A., Witzigmann D., Balasubramanian V., Huwyler J., 2015. *Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications*. *Journal of Controlled Release*. 200:138-157.
- 24 Holme MN., Fedotenko IA., Abegg D., Althaus J., Babel L., Favarger F., 2012. *Shear-stress sensitive lenticular vesicles for targeted drug delivery*. *Nature Nanotechnology*. 7:536-546.
- 25 Chen H., Kim S., He W., Wang H., Low PS., Park K., et al., 2008. *Fast Release of Lipophilic Agents from Circulating PEG-PDLLA micelles Revealed by in Vivo Förster Resonance Energy Transfer Imaging*. *Langmuir*. 24(10):5213-5217.
- 26 Yamaoka T., Tabata Y., Ikada Y., 1994. *Distribution and tissue uptake of poly(ethyleneglycol) with different molecular-weights after intravenous administration to mice*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 83(4):601-606.
- 27 Gordon AN., Granai CO., Rose PG., 2002. *Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer*. *Journal of Clinical Oncology*. 18(17):3093-3100.
- 28 Yarmolenko PS., Zhao Y., Landon C., 2010. *Comparative effects of thermosensitive doxorubicin-containing liposomes and hyperthermia in human and murine tumors*. *International Journal of Hyperthermia*. 26(5):485-498.
- 29 Desai N., Trieu V., Yao Z., 2006. *Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel*. *Clinical Cancer Research*. 12(4):1317-1324.
- 30 Sabatini P., Sill MW., O'Malley D., Adler I., Secord AA., 2008. *A phase 2 trial of paclitaxel polyglumex in recurrent or persistent ovarian or primary peritoneal cancer*. *Gynecologic Oncology*. 11;3(455):460.

- 31 Shawo J., Griffin RJ., Galanzha EI., 2013. *Photothermal Nanodrugs: Potential of TNF-gold nanospheres for cancer theranostics*. Scientific Reports. 3:1293.
- 32 Morton JG., Day ES., Halas NJ., West JL., 2010. *Nanoshells for photothermal cancer therapy*. Methods in Molecular Biology. 624:101-107.
- 33 O'Neal DP., Hirsch LR., Halas NJ., Payne JD., West JL., 2004. *Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles*. Cancer Letters. 209(2):171-176.
- 34 Wiley DT., Webster P., Gale A., 2013. *Transcytosis and brain uptake of transferrin-containing nanoparticles by tuning avidity to transferrin receptor*. Proceedings of the National Academy of Sciences. 110(21):8662-8667.
- 35 Zheng D., Giljohann DA., Chen DL., 2012. *Topical delivery of sirna-based spherical nucleic acid nanoparticle conjugated for gene regulation*. Proceedings of the National Academy of Sciences. 109(30):11975-11980.
- 36 Gaglia JL., Harisinghani M., Aganj I., Wojtkiewicz GR., Hedgire S., Benoist C., 2015. *Noninvasive mapping of pancreatic inflammation in recent-onset type-1 diabetes patients*. Proceedings of the National Academy of Sciences. 112(7):2139-2144.
- 37 Thorek DL., Ulmert D., Diop NF., Lupu ME., Doran MG., Huang R., 2014. *Non-invasive mapping of deep-tissue lymph nodes in live animals using a multimodal PET/MRI nanoparticle*. Nature Communications. 5(3097):3384.
- 38 Bradbury MS., Phillips E., Montero PH., Cheal SM., Stambuk H., Durack JC., 2013. *Clinically-translated silica nanoparticles as dual-modality cancer-targeted probes for imagen-guided surgery and interventions*. Integrative Biology. 5(1):74-86.
- 39 Phillips E., Penate-Medina O., Zanzonico PB., Carvajal RD., Mohan P., Ye Y., 2014. *Clinical translation of an ultrasmall inorganic optical-PET imaging nanoparticle probe*. Science Translational Medicine. 6(260).
- 40 Cavaliere R., Ciocatto EC., Giovannella BC., Heidelberger C., Johnson RO., Margottini M., et al., 1967. *Selective heat sensitive of cancer cells*. Cancer. 20(9):1351-1381.

- 41 Ito A., Tanaka K., Kondo K., Shinkai M., Honda H., Matsumoto K., et al., 2003. *Tumor regression by combined immunotherapy and hyperthermia using magnetic nanoparticles in an experimental subcutaneous murine melanoma*. *Cancer Science*. 94(3):308-313.
- 42 Henderson BW., Dougherty TJ., 1992. *How does photodynamic therapy work?* *Photochemistry and Photobiology*. 55(1):145-157.
- 43 Barth R.F, Adams MD., Soloway AH., Alam F., Darby MV., 1994. *Boronated starburst dendrimer-monoclonal antibody immunoconjugates: Evaluation as a potential delivery system for neutron capture therapy*. *Bioconjugate Chemistry*. 5(1):58-66.
- 44 Matsumura Y., Maeda H., 1986. *A new concept of macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumototropic accumulation of proteins and the antitumor agent SMANCS*. *Cancer Research*. 46(12 pt1):6387-6392.
- 45 Kirpotin DB., Drummond DC., Shao Y., Shalaby MR., Hong K., Nielse UB., et al., 2006. *Antibody targeting of long-circulating lipidic nanoparticles does not increase tumor localization but does increase internalization in animal models*. *Cancer Research*. 66(13):6732-6740.
- 46 Kwon IK., Lee SC., Han B., Park K., 2012. *Analysis on the current status of targeted drug delivery to tumors*. *Journal of Control Release*. 164(2):108-114.
- 47 Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risk. *Modified Opinion on the appropriateness of existing methodologies to assess the potential nanotechnologies*. Available at: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_003b.pdf. Accessed 6/2016, 2006.
- 48 Calderon-Garcidueñas L., Reed W., Maronpot RR., 2004. *Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution*. *Toxicologic Pathology*. 32(6):650-658.
- 49 Costigan S. *The toxicology of nanoparticles used in health care products*. Available at: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dtsbi/documents/websiteresources/con2025205.pdf>. Accessed 11/6, 2006.

- 50 Chan WC., Nie S., 1998. *Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection*. Science. 281(5385):2016-2018.
- 51 Akerman ME., Chan WC., Laakkonen P., Bhatia SN., Ruoslahti E., 2002. *Nanocrystal targeting in vivo*. Proceedings of the National Academy of Sciences. 99(20):12617-12621.
- 52 Roszek B., de Jong WH., Geertsma RE., 2005. *Nanotechnology in medical applications: state-of-the-art in materials and devices*. National Institute of Public Health and the Environment. 265001001:1-123.
- 53 Emery DF., Clarke HJ., Grover ML., 1997. *Stanmore total hip replacement in younger patients: review of a group of patients under 50 years of age at operation*. The Journal of Bone & Joint Surgery. 79(2):240-246.
- 54 Catledge SA., Fries MD., Vohra YK., Lacefield WR., Lemons JE., Woodward S., et al., 2002. *Nanostructured ceramics for biomedical implants*. Journal of Nanoscience and Nanotechnology. 2(3-4):293-312.
- 55 Stett A., Barth W., Weiss S., Haemmerle H., Zrenner E., 2000. *Electrical multisite simulation of the isolated chicken retina*. Vision Research. 40(13):1785-1795.
- 56 Liu W., Sivaprakasam M., Singh PR., Bashirullah R., Wang G., 2003. *Electronic visual prosthesis*. Artificial Organs. 27(11):986-995.
- 57 Prinz GA., 1998. *Magnetoelectronics*. Science. 282(5394):1660-1663.
- 58 Seelem MN., Jain N., Pothayee N., Ranjan A., Riffle JS., Sriranganathan N., 2009. *Targeting Brucella melitensis with polymeric nanoparticles containing streptomycin and doxycycline*. FEMS Microbiology Letters. 294(1):24-31.
- 59 Lima E., Guerra R., Laraand V., Guzman A., 2013. *Gold nanoparticles as efficient antimicrobial agents for Escherichia coli and Salmonella typhi*. Chemistry Central Journal. 7(11).

- 60 Pereira LS., Botteon RC., editors. *Efeito da aplicação intramamária de própolis sobre a composição do leite e a contagem de células somáticas*. 35º Conbravet - Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária; 19-22/10/2008; Anais: Gramado-RS; 2008.
- 61 Mosqueira VC., Araujo RS., Brandão HM., inventors. Universidad Federal de Ouro Preto, assignee, 2013. *Nanoparticulate composition containing antimicrobials for intramammary animal administration*. Brazil patent WO2011150481.
- 62 University of Missouri-Columbia, 2012. *Gold Nanoparticle Prostate Cancer Treatment Found Safe in Dogs*. Available at: <http://www.sciencedaily.com/releases/2012/10/121015152017.htm>. Accessed 10/7, 2016.
- 63 Akagi T., Baba M., Akashi M., 2011. *Biodegradable nanoparticles as vaccine adjuvants and delivery systems: regulation of immune responses by nanoparticle-based vaccine*. *Advances in Polymer Science*. 247(1):31-64.
- 64 Moein SM., Christy AH., Clifford JM., 2016. *Nanomedicine: current status and future prospects*. *Federation of American Societies for Experimental Biology*. 19(3):311-330.
- 65 Bawa R., 2007. *The future of nanomedicine*. *Hopes and Visions for the 21st Century*. 266-283.
- 66 Lopez M., 2012. *Nanotecnología: El Futuro a un Nanómetro de Distancia*. *Ciencia y Tecnología*. 12:51-55.
- 67 Sahoo SK., Parveen S., Panda JJ., 2007. *The present and future of nanotechnology in human health care*. *Nanomedicine*. 3(1):20-31.
- 68 Del Llano J., Quecedo L., Rao A., Oteo A., 2007. *Presente y futuro de las aplicaciones médicas de las nanotecnologías*. *Patología del Aparato Locomotor*. 5(2):110-115.
- 69 Fent K., Weston AA., Caminada D., 2006. *Ecotoxicology of human pharmaceuticals*. *Aquatic Toxicology*. 76(2):122-159.

70 Baun A., Hansen SF., 2008. *Environmental challenges for nanomedicine*. *Nanomedicine*. 3(5):605-608.

71 Hallock F., Greenley P., DiBerardinis L., Kallin D., 2009. *Potential risks of nanomaterials and how safely handle materials of uncertain toxicity*. American Chemical Society. 16(1):16-23.

72 Bystrzejewska-Piotrowska G., Golimowski J., Urban P., 2009. *Nanoparticles: their potential toxicity, waste and environmental management*. *Waste Management*. 29(9):2587-2595.

73 Pautler M., Brenner S., 2010. *Nanomedicine: promises and challenges for the future of public health*. *International Journal of Nanomedicine*. 5(1):803-809.

74 Bawarsk W., Childowsky E., Bharali D., 2008. *Emerging nanopharmaceuticals*. *Nanomedicine*. 4(4):273-282.

75 Bawa R., Johnson S., 2007. *The Ethical Dimensions of Nanomedicine*. *The Medical Clinics of North America*. 91(5):881-887.