



FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE SEVILLA

NANOSISTEMAS EMPLEADOS EN TERAPIA ANTIBIÓTICA

María Victoria Cuadrado Soria



UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE FARMACIA

Trabajo Fin de Grado. Grado en Farmacia.

Revisión bibliográfica.

NANOSISTEMAS EMPLEADOS EN TERAPIA ANTIBIÓTICA

Alumna: María Victoria Cuadrado Soria Tutora: M^a Ángeles Holgado Villafuerte

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Sevilla, a 13 de Junio de 2016.

ÍNDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Objetivos.....	4
Metodología.....	4
Resultados y discusión.....	5
1. Enfermedades infecciosas.....	5
2. Antibióticos y su problemática.....	5
2.1 Baja Biodisponibilidad y efectos adversos.....	6
2.2 Resistencias.....	9
2.2.1 Biopelículas.....	9
2.2.2 Patógenos intracelulares.....	10
3. Nanosistemas.....	12
3.1 Nanomateriales antibióticos.....	12
3.2 Nanopartículas para transportar fármacos antibióticos.....	16
3.2.1 Tipos de nanopartículas portadoras.....	17
3.3 Control de la distribución y la liberación.....	19
3.4 Riesgos y toxicología.....	20
3.5 Ventajas de la administración de antibióticos en nanopartículas frente a la administración libre.....	21
4. Aplicaciones potenciales de los nanosistemas en la terapia antibiótica.....	22
4.1 Tratamiento empleando nanopartículas: bacterias intracelulares.....	22
4.2 Profilaxis empleando nanopartículas: vacunación.....	23
4.3 Diagnóstico empleando nanopartículas.....	24
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26

Abreviaturas empleadas

- AB(s): Antibiótico(s)
- Ag: plata
- Al: aluminio
- Au: oro
- BHE: Barrera hematoencefálica.
- CNT: Nanotubos de carbono
- Cu: cobre
- GI: Gastrointestinal
- NP(s): nanopartícula(s)
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCA: Poli (acrilato)
- PCL: Poli (caprolactona)
- PLA: Poli (ácido láctico).
- PLGA: Poli (láctico-co-glicólico).
- ROS: Especies reactivas de oxígeno
- SARM: Staphylococcus aureus resistente a la meticilina
- Si: Sílice
- SLN: Nanopartículas Lipídicas Sólidas
- ZnO: Óxido de Zinc

RESUMEN

Las infecciones bacterianas constituyen un grupo de enfermedades frecuentes en nuestros días. En muchos casos, se tratan de afecciones graves que se cobran la vida del que las sufre. A pesar de los grandes avances hechos en el último siglo en materia de antibióticos (ABs) no se ha llegado a alcanzar el medicamento perfecto, apareciendo ciertas fisuras en los tratamientos farmacológicos actuales. Cabe destacar las resistencias bacterianas, la ineficacia de algunos antibióticos y los efectos adversos que su uso provoca (entre otras causas por la necesidad de administraciones frecuentes así como por la afectación de la microbiota normal del organismo). Se han ido desarrollando nuevos y más potentes antibióticos para subsanar estos problemas, pero con el tiempo acaban por presentar los mismos problemas de sus antecesores. Por suerte el campo de la Nanomedicina parece proporcionar un rayo de esperanza en la lucha contra las resistencias bacterianas y demás incapacidades que los antibióticos convencionales presentan. El uso de sistemas de nanopartículas (NPs) parece poder superar la eficacia de los antibióticos convencionales al mismo tiempo que también mejora otros aspectos como las reacciones adversas. En esta revisión se plantean las principales carencias que la terapia antiinfecciosa bacteriana tiene, proporcionando por otro lado una solución potencial al problema, como son las NPs. Se habla de los principales sistemas de NPs y materiales empleados para conformarlas, revisando tanto sus ventajas como sus inconvenientes. Finalmente, se analizan algunas de las múltiples aplicaciones que las NPs pueden tener en el contexto de una infección bacteriana.

Palabras claves: nanopartículas, nanopartículas antibióticas, resistencias, nanomateriales antibióticos.

INTRODUCCIÓN

La aparición de los ABs probablemente haya sido uno de los descubrimientos más exitosos en el campo de la medicina. Estos han contribuido a la lucha de las enfermedades infecciosas, las cuales han sido una de las principales causas de morbilidad y mortalidad humana a lo largo de la historia. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades infecciosas lideran el ranking de causas de defunción en el mundo, como por ejemplo las infecciones de las vías respiratorias inferiores o la infección por VIH (Nota descriptiva nº 310, 2014).

El uso comercial de los ABs comenzó con la producción comercial de penicilina a finales de 1940, pero contrario al pensamiento común de que el uso de sustancias antiinfecciosas se confina a la moderna “era antibiótica”, diversas investigaciones han revelado que esto no es así. Como ejemplo de ello tenemos el empleo de la planta *Artemisia annua* en la medicina tradicional china, siendo más tarde cuando dicha planta ayudó a la producción de un medicamento para la malaria. Otro ejemplo de empleo de sustancias antiinfecciosas en la antigüedad, previo a la aparición de la penicilina, ha sido el uso tradicional de los suelos rojos de Jordania como tratamiento de infecciones de la piel, lo que posteriormente llevó al descubrimiento de una bacteria de este suelo productora de antibiótico, concretamente de Actinomicina (Aminov, 2010)

La comercialización de la Penicilina, y tras ella el resto de ABs que le siguieron en las décadas posteriores, comenzó en 1940, pero para llegar a este punto se precisó de la famosa observación, un tanto fortuita, realizada por el doctor Alexander Fleming. A esto le siguió un camino de varios años hasta poder purificar la Penicilina a partir de los cultivos del hongo *Penicillium* y obtener un fármaco aceptable.

Apenas una década había pasado desde la comercialización, cuando ésta ya no era efectiva contra determinadas bacterias para las que antes sí lo era. La Industria Farmacéutica respondió a esto con una serie de penicilinas semisintéticas en la década de los 50, pero ante estos ABs también surgieron estrategias de evasión por parte de bacterias que anteriormente eran sensibles. Fue durante el periodo 1970-1980 cuando se desarrollaron ABs nuevos y más fuertes. Sin embargo estos ABs no fueron la

panacea en materia de antibioterapia y en la carrera por el descubrimiento de nuevos ABs las bacterias parecen ser las ganadoras, por el momento, gracias a la resistencia que pueden desarrollar (Taubes, 2008)

Además de los problemas relacionados con la efectividad y las resistencias, también cabe mencionar los efectos secundarios del empleo de estos medicamentos. Los efectos adversos más comunes entre todos los tipos de ABs incluyen efectos gastrointestinales (GI) y reacciones alérgicas. Así mismo hay efectos adversos específicos de algunos ABs como son hepatotoxicidad y nefrotoxicidad. Éstos limitan la dosis, la eficiencia y la utilidad de los ABs.

Por todo lo mencionado, la necesidad de seguir investigando en este campo se hace patente. Diferentes alternativas han tratado de dar respuesta a esta necesidad, y uno de ellos ha sido el empleo de la Nanotecnología en la terapia antiinfecciosa. La Nanotecnología en la inmunización, diseño de transportadores, diagnóstico y control de infecciones parece ser una herramienta prometedora (Allaker y Ren, 2008).

La aplicación de la Nanotecnología para la administración de fármacos, en particular el uso de NPs, se ha realizado mediante varias plataformas, especialmente liposomas, NPs poliméricas, dendrímeros, y NPs inorgánicas. Los nanovehículos cargados con fármaco mediante encapsulación física, adsorción o conjugación química muestran un perfil farmacocinético mejorado en comparación con su fármaco homólogo libre (Petros y DeSimone, 2010). Otras ventajas de los sistemas de liberación de NPs antibióticas son la mejora de la solubilidad del fármaco, una circulación sistémica más prolongada, la liberación controlada en la dirección precisa e incluso la administración simultánea de varios ABs (Davis y cols., 2008).

En el presente trabajo se realiza una profunda revisión de las principales características de los nanotransportadores de ABs y como éstos pueden ayudar a subsanar problemas en la terapia antibiótica convencional, principalmente a nivel de las resistencias e ineficacias que dichos fármacos han ido presentando desde su origen.

OBJETIVOS

- I. Analizar los problemas más relevantes que muestran las infecciones bacterianas y su terapéutica convencional en la actualidad.
- II. Hacer una breve revisión acerca de los materiales que pueden presentar propiedades antibióticas por sí mismos al emplearlos en el contexto de las NPs.
- III. Revisión acerca de los principales sistemas de NPs que se pueden emplear en la terapia antibiótica, sus características más notables y beneficios que pueden aportar, así como los riesgos y toxicidad que pueden presentar para el organismo.
- IV. Ejemplificar algunos usos que pueden tener estas plataformas en la terapia antibiótica, tanto en materia de tratamiento, como de profilaxis o de diagnóstico.

METODOLOGÍA

Se han realizado búsquedas bibliográficas en las bases de datos: Pubmed, Web of Science, Up to Date, ScienceDirect, SciELO, Micromedex, AEMPS (CIMA) y Scopus con las palabras claves: *antibiotics, drug delivery, nanoantibiotics, antibacterial nanoparticles, nanomedicine, nanomaterial* y *antimicrobial resistance*. La selección de la bibliografía se ha realizado en base al año de su publicación (eligiendo lo más reciente, desde el año 2000) y al número de citas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. ENFERMEDADES INFECCIOSAS BACTERIANAS

Durante la mayor parte del siglo XX, la sensación predominante sobre el tratamiento, control y prevención de enfermedades infecciosas fue de optimismo. Entre 1940 y 1960, el desarrollo de antibióticos y vacunas se añadió a este optimismo y cada vez se dirigieron más esfuerzos a las enfermedades no infecciosas como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. En la década de 1980, las compañías farmacéuticas, creyendo que ya había suficientes antibióticos, comenzaron a reducir el desarrollo de nuevos fármacos de este tipo. Este optimismo pronto fue sacudido por una serie de brotes y epidemias de infecciones nuevas o reemergentes y resistentes a los antibióticos. Se detectaron nuevas enfermedades infecciosas y microorganismos: por ejemplo *Escherichia coli* O157:H, *Helicobacter pylori*, o la enfermedad de Lyme (causada por la bacteria *Borrelia burgdorferi*). Los nuevos agentes infecciosos tenían el potencial para la rápida propagación mundial. Enfermedades como el cólera o la tuberculosis, que antes habían sido controlados en muchas partes del mundo, fueron re-emergentes. La mortalidad por enfermedades infecciosas fue en aumento (Cohen, 2000).

Dentro de la problemática infecciosa cabe destacar los patógenos intracelulares, siendo estos un objetivo importante en la terapia antibiótica con NPs.

2. – ANTIBIÓTICOS Y SU PROBLEMÁTICA

Los fármacos antibióticos funcionan deteniendo el crecimiento de las bacterias (agentes bacteriostáticos) o matándolas directamente (agentes bactericidas). Este tratamiento aprovecha las diferencias bioquímicas existentes entre los microorganismos y el ser humano (Kohanski y cols., 2010). Los antibióticos son eficaces en el tratamiento de las infecciones a causa de su toxicidad selectiva; es decir, tienen capacidad para lesionar o destruir una bacteria invasora sin perjudicar a las células del

huésped. En la mayoría de los casos la toxicidad es selectiva de carácter relativo, más que absoluto, y esto obliga a controlar cuidadosamente la concentración del fármaco para que ataque al microorganismo, y al mismo tiempo, sea bien tolerado por el huésped (Harvey y cols., 2012).

Los antibióticos no constituyen un grupo homogéneo y, por tanto, los mecanismos de acción que presentan son muy diferentes entre sí. Si se clasifican en base a este criterio podemos encontrar:

- Antibióticos que inhiben la síntesis de ácido fólico, como son sulfamidas, sulfonas, primetamina y trimetoprima.
- Antibióticos que interfieren en la síntesis y/o metabolismo de los ácidos nucleicos, como son quinolonas y rifamicinas.
- Antibióticos que inhiben la síntesis de peptidoglucano de la pared celular bacteriana, como por ejemplo β -lactámicos, fosfomicina, cicloserina, vancomicina y bacitracina.
- Antibióticos que actúan desorganizando la membrana citoplasmática, aquí encontramos polimixinas y anfotericina B, entre otras.
- Antibióticos que inhiben la síntesis proteica, entre otros más están tetraciclinas, aminoglucósidos, cloranfelicol y macrólidos.
- Antibióticos que emplean otro mecanismo de acción diferente a los nombrados con anterioridad (Rang y cols., 2008).

Además de los diferentes mecanismos de acción, este grupo de compuestos presenta notables diferencias en cuanto a espectro de actividad, reacciones adversas y aparición de resistencias, por lo que constituyen un grupo de fármacos muy heterogéneo.

2.1 Baja biodisponibilidad y efectos adversos.

La efectividad de los antibióticos está supeditada a su biodisponibilidad, la cual en muchas ocasiones es baja por diversas causas. La vía oral es la más utilizada en la administración de fármacos antibióticos, lo que en muchos casos implica que sea un reto poder conseguir una solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad adecuada de

dichos fármacos para poder alcanzar unos niveles terapéuticos óptimos a través del tracto GI. El uso de esta vía puede implicar una absorción incompleta o disminuida. Así mismo, la destrucción o inactivación de fármacos en el tracto GI, especialmente proteínas y péptidos, también limita su uso en la terapia antibiótica a pesar de su probada eficacia contra agentes patógenos in vitro (Ensign y cols., 2012).

Después de la administración de antibióticos por vía oral, estos llegan al plasma en cuestión de horas, pero es común que se metabolicen rápidamente y se excreten antes de que puedan llegar al sitio de acción, siendo otro problema, por tanto, este rápido aclaramiento (Griffiths y cols., 2010).

Por otra parte, la administración sistémica de antibióticos da lugar a una distribución uniforme de los mismos por todo el organismo, con sólo una pequeña fracción en el sitio de la infección, especialmente en las zonas poco irrigadas como pueden ser estructuras oculares y óseas (Xiong y cols., 2014).

Otro problema planteado en la efectividad de los antibióticos es la posible protección de las bacterias por diversas estructuras biológicas que estén alrededor del foco de infección, como por ejemplo granulomas o barreras de moco en el pulmón, el tracto GI, la vagina, y el ojo, que dificultan la acción a los agentes antibacterianos (Alonso, 2004).

En muchos otros casos el uso de la vía oral no plantea problema alguno, pero en aquellos en que sí, la encapsulación de estos fármacos en NPs puede superar estas limitaciones. Las NPs pueden resistir el ambiente ácido del estómago, así como las enzimas degradantes. Además, las NPs en el tracto GI pueden penetrar a través de la barrera de moco (Ensign y cols., 2012).

Para un tratamiento eficaz se requiere una concentración constante de fármaco en el sitio de infección durante un tiempo suficiente y, para ello, suele ser necesario el empleo de diversas dosis diarias de antibiótico. Además en aquellos medicamentos con biodisponibilidad limitada se precisa un aumento del número de dosis, lo que lleva a un aumento de los efectos secundarios.

Los efectos secundarios de los antibióticos son muy comunes, durante el tratamiento para prevenir o erradicar una infección patógena es común que se induzca daño

simultáneamente a la microbiota normal a la vez que se afecta el patógeno. La afectación de la microbiota normal puede conducir a daños en la salud del huésped, como pueden ser alteraciones en los procesos digestivos y de absorción de alimentos. También puede producirse un desequilibrio que conlleve a la infección por otros agentes patógenos o bien a la proliferación anormal de la microbiota residente que en condiciones normales es inocua.

Tabla 1. Clasificación, ejemplos y efectos adversos comunes de cada tipo de antibiótico (Xiong y cols., 2014).

Clasificación de Antibióticos	Ejemplos de cada tipo	Efectos adversos comunes
Penicilinas	Penicilina y amoxicilina	Efectos adversos gastrointestinales, reacciones alérgicas, hepatotoxicidad
Cefalosporinas	Cefalexina	Efectos adversos gastrointestinales, reacciones alérgicas
Macrólidos	Eritromicina, claritromicina, azitromicina	Efectos adversos gastrointestinales, discapacidad auditiva temporal, flebitis
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino	Efectos adversos gastrointestinales, toxicidad en el sistema nervioso central, fototoxicidad, cardiotoxicidad.
Sulfonamidas	Cotrimoxazol, trimetoprim	Reacciones alérgicas
Tetraciclinas	Teraciclina, doxiciclina	Efectos adversos gastrointestinales, daño renal, calambres, fotosensibilidad.
Aminoglucósidos	Gentamicina, tobramicina	Ototoxicidad, nefrotoxicidad

Los efectos secundarios comunes a todos los antibióticos, además de la afectación de la microbiota normal, como ya se ha dicho, son en su mayoría efectos adversos gastrointestinales, manifestados como vómitos, dolor abdominal y diarrea. Muy común también son las reacciones alérgicas (Shehab y cols., 2008). Hay efectos secundarios más específicos de algunos fármacos antibióticos, como pueden ser anemia aplásica producida por cloranfenicol, aparición de hipoacusia por el uso prolongado de estreptomicina, nefrotoxicidad a causa del uso de anfotericina B, pigmentaciones dentarias por el uso de tetraciclina (Negroni, 2009). Podemos decir por tanto, que la

terapia antibiótica no está exenta de efectos adversos, siendo de muy diversa índole los que se pueden producir (Tabla 1).

2.2 Resistencias.

Desde el descubrimiento y la aplicación clínica de los antibióticos, tanto los agentes patógenos como la microbiota humana se han ido exponiendo de forma periódica a la acción de estos fármacos. Como consecuencia, los patógenos han ido desarrollando distintos tipos de resistencias hasta volverse algunos de ellos prácticamente intratables (Sommer y Dantas, 2011).

Según datos publicados por la OMS, existe a nivel mundial una elevada proporción de bacterias, responsables de infecciones frecuentes, que son capaces de resistir la acción de los antibióticos (por ejemplo, muchas de las bacterias causantes de infecciones de las vías urinarias, neumonías o infecciones sanguíneas). Un alto porcentaje de infecciones nosocomiales, son causadas por bacterias resistentes, como el famoso *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) o bacterias Gram negativas multirresistentes. En general, los pacientes que contraen infecciones causadas por bacterias farmacorresistentes tienen peor pronóstico y un mayor riesgo mortal que los individuos infectados con bacterias de la misma especie que no presenten esas resistencias (Nota descriptiva nº 194, 2015).

Si analizamos estas resistencias encontramos, entre otras, las resistencias por formación de biopelículas o las resistencias existentes en patógenos intracelulares.

2.2.1 Biopelículas.

Las biopelículas son comunidades de microorganismos adheridos a una superficie. Se ha demostrado que las células de una biopelícula tienen propiedades distintas al mismo tipo de células que no están formando parte de una. De entre esas propiedades diferentes que presentan, una es el aumento de la resistencia a los agentes antimicrobianos (Mah y O'Toole, 2001).

Las bacterias que forman parte de una biopelícula son menos susceptibles a los antibióticos, pero no hay una única respuesta al por qué y cómo ocurre esto. Una de las distintas teorías sobre las causas que llevan a ello es la posible disminución de la penetración de antibiótico (Lewis, 2001). Generalmente la biopelícula está recubierta por un glicocálix (matriz de polisacáridos), que es hidrófilo y de naturaleza aniónica comúnmente, lo que hace que se den interacciones con los antibióticos disminuyendo la penetración. Otros estudios también parecen apuntar a que en esta parte exterior de la biopelícula se acumula una mayor concentración de enzimas de inactivación (como las beta-lactamasas). Las células de capas más interiores de la biopelícula están protegidas por las células de las capas externas y además, otra sub-población de células de la biopelícula puede que exprese un fenotipo de resistencia específico, inducido por factores ambientales.

La encapsulación de los antibióticos en NPs puede superar algunos de estos problemas como por ejemplo ayudar a la penetración de estos al impedir las interacciones entre el antibiótico y el contenido que rodea a la biopelícula (Suk y cols., 2009). Por otra parte las NPs pueden evadir el aclaramiento del fármaco, dando un mayor tiempo de retención y aumentando así el tiempo de residencia en el sitio de infección de la biopelícula. Por lo tanto, dos son los objetivos fundamentales que se persiguen en el tratamiento con NPs antibióticas: I) conseguir la acumulación de fármaco en la superficie de la biopelícula, y II) conseguir que éste penetre en ella (Smith, 2005).

2.2.2 Patógenos intracelulares.

El tratamiento de infecciones por patógenos intracelulares a menudo no es efectivo, apareciendo una resistencia a la terapéutica antibiótica aplicada. Suele tratarse de organismos facultativos que son capaces de sobrevivir en células fagocíticas, escapando a la acción de los agentes antimicrobianos ya que éstos tienen dificultad para penetrar ahí (Briones y cols., 2008). Algunos ejemplos de bacterias con esta capacidad son *Mycobacterium tuberculosis*, *M. Leprae*, *Brucella*, *Listeria*, *Legionella pneumophila* o *Salmonella* (Katz y Waites, 2004).

La mayoría de los antibióticos tienen una capacidad limitada para penetrar en las células (betalactámicos y aminoglucósidos) y sólo unos pocos (quinolonas, macrólidos y clindamicina) penetran de forma eficiente en las células fagocíticas. Algunos a pesar de que consiguen penetrar sin problema, como es el caso de la clindamicina, no tendrán actividad por inhibirse en ese ambiente intracelular (Hand, 2003).

Estos patógenos no residen en el citosol únicamente, sino también pueden estar en el endosoma, en el núcleo e incluso en el aparato de Golgi o retículo endoplásmico de las células del huésped, como podemos observar en la figura 1A. Además de sobrevivir, este tipo de patógenos pueden reproducirse dentro de las células fagocíticas. Por tanto, este tipo de células actúan a modo de reservorio de la infección así como de protectores de los patógenos al tratamiento (Zazo y cols., 2016).

Figura 1 (Zazo y cols., 2016).

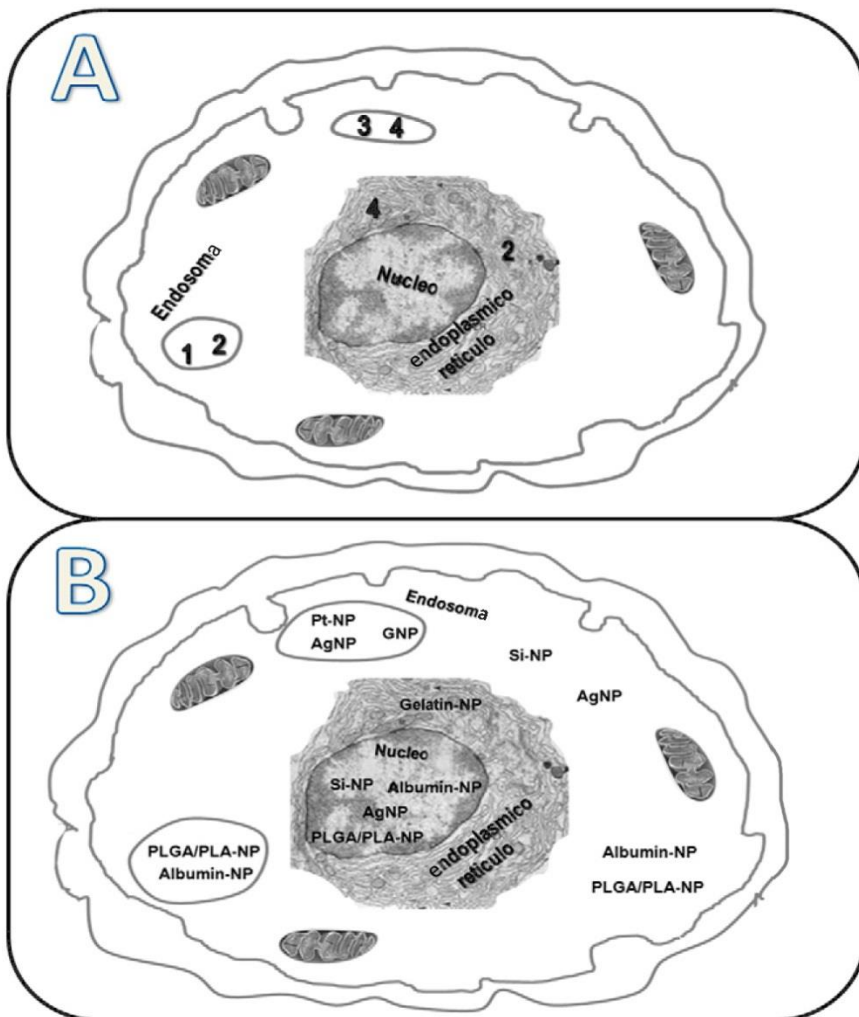


Figura 1A. Localización intracelular de diferentes patógenos:

- 1: Mycobacterium tuberculosis;
- 2: Brucella;
- 3: Salmonella;
- 4: Legionella;

Figura 1B. Distribución intracelular de diferentes tipos de nanopartículas:

- Albumin NP: Albúmina NP;
- PLGA/PLA NP;
- Gelatin NP: Gelatina NP;
- AgNP: NP de plata;
- AuNP: NP de oro;
- PtNP: NP de platino;
- SINP: NP de sílice.

Las NPs son una alternativa en estudio a este problema, ya que por su pequeño tamaño pueden ser distribuidos por todo el cuerpo, llegar a los tejidos diana y acceder a espacios intracelulares donde residan bacterias, como son el núcleo o las mitocondrias. La localización intracelular que pueden alcanzar los distintos tipos de NPs se puede apreciar en la figura 1B.

Se ha estudiado, por ejemplo, la encapsulación de antibióticos en NPs con poli ácido láctico (PLA) o con poli láctico-co-glicólico (PLGA) las cuales resultaron algo tóxicas. Se obtuvo una menor toxicidad en el empleo de Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLN) (un híbrido entre micropartículas poliméricas y liposomas), de las cuales se ha visto su utilidad especialmente para encapsular fármacos lipofílicos. Este tipo de sistemas permite el empleo de antibióticos por vía oral, parenteral e incluso inhalada proporcionando una solución en el tratamiento de bacterias intracelulares (Briones y cols., 2008).

3. NANOSISTEMAS

Ante la problemática, ya mencionada anteriormente, que existe en la lucha contra las infecciones bacterianas, el empleo de nanosistemas portadores de antibióticos parece ser una alternativa prometedora aunque no exenta de inconvenientes. Actualmente, ya existe algún medicamento antibiótico comercializado empleando nanotecnología como AmBisome®: amfotericina B en liposomas (Ficha técnica AMBISOME. AEMPS).

3.1 Nanomateriales antibióticos.

La partícula “nano” hace referencia a una escala de 10^{-9} . Por tanto, cuando hablamos de nanomateriales antibióticos nos referimos a aquellos empleados a esa escala en el contexto de un tratamiento antiinfeccioso, ya sea junto a un fármaco antibiótico elevando la eficacia de éste, o bien como agente antibiótico por sí mismo. Los nanomateriales antibióticos también pueden llamarse “nanoantibióticos” (Rai y cols., 2009).

Los nanomateriales empleados para elaborar NPs antibacterianas son muy diversos, pudiendo ser metales, nanomateriales basados en el carbono o incluso nanoemulsiones a base de tensioactivos (Li y cols., 2008). Además de ser materiales muy diversos entre sí, también presentan un mecanismo antibiótico diverso.

Plata (Ag). Dentro de los nanomateriales metálicos encontramos la plata entre una gran variedad. Es un material que históricamente se ha usado en la terapia antiinfecciosa bajo la forma de plata metálica, sulfadiazina argéntica y también como nitrato de plata (Dibrov y cols., 2002).

Las NPs de plata atacan a la cadena respiratoria afectando a la división celular, lo que conduce finalmente a la muerte celular. Además de forma concomitante la liberación de iones de plata mejora la actividad bactericida. Esta actividad bactericida es inversamente proporcional al tamaño (Huh y Kwon, 2011).

La plata, por tanto, se puede usar sola ya que por sí misma presenta propiedades antiinfecciosas. Por ejemplo es común el uso en implantes dentales o prótesis (Furno y cols., 2004), pero también puede usarse NPs de plata en combinación con antibióticos, haciendo de portadora de ellos y ejerciendo un efecto sinérgico antibacteriano (Fayaz, 2010).

Oro (Au). Es otro material empleado en la nanoterapia antibiótica, su actividad parece estar mediada por atracciones electrostáticas fuertes con la bicapa de la membrana celular de la bacteria, la cual está cargada negativamente. Se ha visto que las partículas catiónicas son moderadamente tóxicas en la bicapa de las células bacterianas, mientras que las partículas de oro aniónicas no lo son. Estas partículas de oro se usan en ocasiones junto a láser infrarrojo. Las NPs de oro se conjugan normalmente con antibióticos o incluso con anticuerpos, consiguiendo dañar a las bacterias de manera efectiva (Goodman y cols., 2004). Una de las grandes ventajas del empleo de estas NPs es su gran superficie, lo que permite que se puedan acoplar un gran número de moléculas de antibiótico convirtiendo, por tanto, a este material en un adyuvante prometedor en la terapia de infecciones bacterianas (Grace y Pandian, 2007).

NPs metálicas de **sílice, cobre, hierro, zinc, aluminio o titanio** también se han desarrollado para emplearlas como portadores de antibióticos (Zazo y cols., 2016).

La **sílice (Si)** es un material ampliamente utilizado debido a su biocompatibilidad y a la facilidad de síntesis y de modificación, además de tener una gran superficie, pudiendo transportar grandes cantidades de fármaco (Seleem y cols., 2009).

Las NPs de **cobre (Cu)** presentan propiedades antibacterianas, propiedades antifúngicas y un bajo coste. Por tratarse de un metal su acumulación en el organismo puede ser tóxica, principalmente por la creación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Esteban-Tejeda y cols., 2009), pero a diferencia de la plata o el oro, el cobre presenta la ventaja de que en el organismo humano hay transportadores específicos para él, pudiendo controlarse así la homeostasis de dicho metal (Usman y cols., 2013).

En el caso del **óxido de hierro**, su empleo en NPs se aleja un poco de los materiales anteriores y, principalmente, se emplea para el diagnóstico, más que para el tratamiento. Así mismo se está estudiando emplear este material para liberar fármaco de manera controlada gracias a la estimulación magnética externa (Mody y cols., 2010).

El **óxido de zinc (ZnO)** es un material, que como ocurre con otros, sirve como portador de fármacos antibióticos en las NPs pero además su uso en solitario en NPs también exhibe propiedades antibióticas. Un ejemplo del uso de NPs de ZnO es para preservar alimentos, gracias a su efecto bactericida contra algunos patógenos comunes de los alimentos, como por ejemplo *Escherichia coli* O157:H7 (Liu y cols., 2009).

El **aluminio (Al)** es otro material estudiado por sus propiedades para conformar NPs antibióticas, no con mucho éxito debido a que se necesitan altos niveles de dicho metal para obtenerse efectos inhibitorios (Huh y Kwon, 2011).

Si dejamos atrás los materiales metálicos encontramos entre otros el quitosano, los fullerenos o los nanotubos de carbono.

El **quitosano** es otro material empleado para constituir NPs. Está compuesto de una larga cadena de N-acetilglucosamina, un biopolímero desarrollado a escala nanométrica recientemente. Este material presenta propiedades antibacterianas,

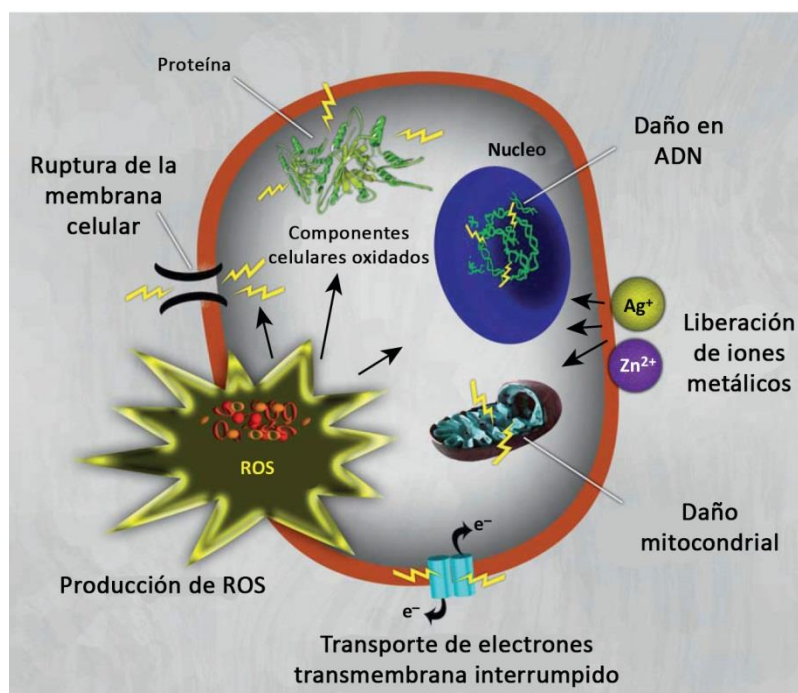
además de tener la ventaja de poder orientarse en el organismo gracias a ser un material con una carga positiva que interacciona con la carga negativa de las células, mejorando la absorción de estas NPs (Makita-Chingombe y cols., 2016).

El **fullereno C₆₀** es una molécula simétrica que consta de 60 átomos de carbono, siendo la tercera forma molecular más estable del carbono (Kharissova y Méndez, 2002). Estos fullerenos y sus derivados presentan propiedades antibióticas, entre otras cosas por la producción de ROS. Además son útiles como portadores de fármacos, pero su empleo está supeditado a la toxicidad que parece presentar para las células del huésped (Markovic y cols., 2007).

Los **nanotubos de carbono (CNT)** son nanoestructuras cilíndricas compuestas de átomos de carbono covalentemente unido en matrices hexagonales. Se trata de un material con propiedades antibióticas, aunque con el lastre de su pobre dispersión acuosa, lo que dificulta su empleo (Li y cols., 2008).

Las **nanoemulsiones**, oleoacuosas (O/W), bicontinuas y acuoleosas (W/O), parecen presentar ciertas propiedades antibióticas, por lo que su empleo como nanomaterial antibiótico también está en estudio. El mecanismo principal de su actividad parece ser la disrupción de las membranas bacterianas (LiPuma y cols., 2009).

Figura 2. Algunos mecanismos de daño celular ejercido por NPs (Hajipour y cols., 2012)

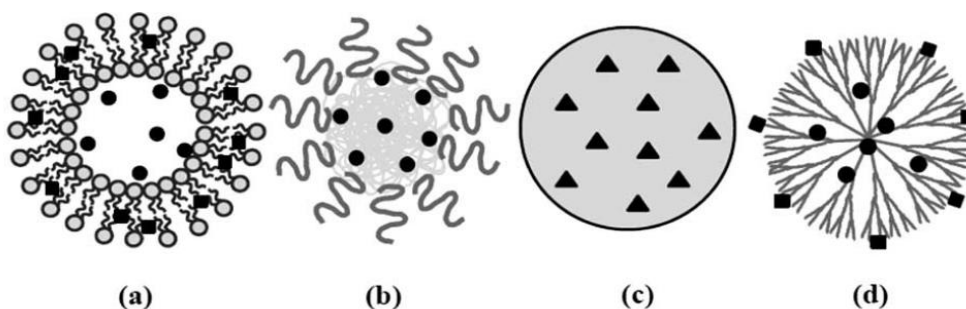


En la figura 2 se muestra uno de los diversos mecanismos por el que los nanosistemas inducen daño en las células bacterianas. En este caso se ilustra el efecto del estrés oxidativo en la célula bacteriana apareciendo ROS. Esto puede desencadenar daño al ADN, rotura de la membrana celular, oxidación de componentes celulares, daño en la mitocondria o interrupción del transporte de electrones transmembrana (Hajipour y cols., 2012).

3.2 Nanopartículas para transportar fármacos antibióticos.

Las NPs constituyen una solución prometedora a los inconvenientes que presentan los fármacos antibióticos convencionales, como ya se ha detallado anteriormente. Moléculas de antibiótico incorporadas en nanovehículos a través de encapsulación física, adsorción o conjugación química muestran un perfil farmacocinético y un índice terapéutico mejorado en comparación con el antibiótico libre. Pueden proporcionar una solubilidad mejorada del fármaco, circulación sistémica más prolongada y una liberación más controlada y sostenida del mismo (Gao, 2014). Así mismo las NPs presentan propiedades únicas como son tamaño ultra pequeño, relación superficie-masa elevada, altas interacciones con microorganismos y versatilidad. De entre la gran variedad de NPs que se han estudiado para portar antibiótico podemos destacar liposomas, nanopartículas poliméricas, nanopartícula lipídica sólida y dendrímeros, las cuales se esquematizan en la figura 3.

Figura 3. Ilustración esquemática de NPs que pueden portar antibióticos: (a) liposoma, (b) nanopartícula polimérica, (c) nanopartícula lipídica sólida, (d) dendrímero. Los círculos negros representan antibióticos hidrófobos; los cuadrados negros representan antibióticos hidrófilos; y los triángulos negros representan antibióticos ya sean hidrófobos o hidrófilos. (Zhang y cols., 2010).



3.2.1 Tipos de nanopartículas portadoras de antibióticos.

Liposomas. Los liposomas son nano o micro vesículas esféricas con una o más bicapas de fosfolípidos que rodean un espacio acuoso. Estos vehículos pueden transportar fármacos tanto hidrófilos como hidrófobos, los cuales irán en el espacio interior o en la bicapa lipídica respectivamente (Ghaffa y cols., 2014).

La encapsulación de antibióticos en liposomas presenta diversas ventajas como son una farmacocinética y biodistribución mejoradas, disminuyendo consigo la toxicidad. Además, ofrecen la posibilidad de una liberación gradual y sostenida de los mismos en el organismo. Frente a esto la administración libre del antibiótico precisaría de un aumento de administraciones lo que conlleva a una mayor toxicidad. Otra virtud es la actividad mejorada contra patógenos intracelulares. En diversos estudios se ha visto como mejora la actividad del antibiótico al administrarlo en liposomas, entre otras causas, por un aumento del tiempo de retención en el sistema fagocítico mononuclear. Se ha observado además la posibilidad de dirigir específicamente los liposomas hacia órganos, tejidos o incluso a microorganismos específicos (Drulis-Kawa y Dorotkiewicz-Jach, 2010).

Son el tipo de NPs más ampliamente desarrolladas en el campo de los antibióticos, pero no están exentas de presentar inconvenientes como son la corta semivida de las vesículas lipídicas, lo que limita la estabilidad del antibiótico. También presentan el inconveniente de la posible fuga del fármaco encapsulado en el liposoma (Xie y cols., 2014; Daraee y cols., 2015).

NPs poliméricas. Este tipo de NPs están compuestas de una matriz polimérica constituida por polímeros sintéticos o naturales. Las NPs poliméricas llevan en desarrollo varias décadas y con el paso del tiempo han ido superando algunos de los inconvenientes iniciales que presentaban como era, por ejemplo, el rápido aclaramiento por el sistema retículo-endotelial. Algunos de los polímeros sintéticos que se usan para formar NPs poliméricas son poliésteres tales como PLA, PLGA, policaprolactona (PCL) y poliacrilato (PCA). Entre los polímeros naturales empleados están albumina, gelatina o quitosano, ya nombrado anteriormente por sus propiedades antibióticas (Alexis y cols., 2008).

El empleo de NPs poliméricas para transportar fármacos antibióticos cuenta con la ventaja de poder controlar características como tamaño, forma, geometría, carga, estructura y composición de las NPs (Elsabahy y Wooley, 2012). Además, en su superficie hay grupos funcionales que permiten modificaciones químicas con ligandos para conseguir así una entrega dirigida o controlada del fármaco. Un ejemplo es la adición de polietilenglicol (PEG) a la superficie de las NPs poliméricas, un polímero hidrófilo que mejora la biodisponibilidad al evitar la adsorción de las proteínas plasmáticas sobre las NPs y el consiguiente aclaramiento (Gómez-Gaete, 2014).

Dendrímeros. Los dendrímeros son un tipo de molécula polimérica con numerosas ramificaciones repetidas que se extienden desde un centro, lo que resulta en un patrón tridimensional casi perfecto. Presentan tres componentes: un núcleo iniciador, las ramas y los grupos funcionales terminales. Cuentan con la ventaja de poder diseñarse y sintetizarse específicamente, de acuerdo a las necesidades del fármaco a transportar. Entre otras facilidades los dendrímeros presentan un gran número de terminaciones en su superficie. Esto permite la conjugación con grupos funcionales para mejorar la biodisponibilidad, así como también es útil para conjugar en dichas terminaciones las moléculas de antibiótico a transportar. Permite la inclusión de antibióticos tanto de naturaleza hidrófoba como de naturaleza hidrófila; los primeros irán en el núcleo hidrófobo y los segundos en la superficie hidrófila. Por otro lado, el espacio vacío en el interior permite la encapsulación de fármacos evitando que se degraden o controlando mejor la liberación (Bharali y cols., 2009).

Otra ventaja que ofrecen los dendrímeros es la múltiple posibilidad de reactividad con los microorganismos debido a sus numerosas ramificaciones. Varios han sido los antibióticos incorporados a dendrímeros que han demostrado su alta eficacia, como por ejemplo un dendrímero de poliamidoamina (PAMAM), que ha sido efectivo transportando sulfametoxazol, sales de plata o nadifloxacino, entre otros. Este dendrímero debido a su estructura policatiónica permite la interacción con la superficie aniónica de las bacterias, consiguiendo con efectividad la muerte de las mismas (Chen y Cooper, 2002).

Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLN) están formadas por lípidos biodegradables o

que se han reconocido como seguros para el organismo, siendo sólidos a la temperatura corporal. Como lípidos incluyen ácidos grasos, triglicéridos y esteroides, entre otros. Además estas NPs suelen llevar tensioactivos como emulsificantes para estabilizar la dispersión de los lípidos (Saupe y Rades, 2006). Combinan algunas de las ventajas de los liposomas o de las NPs poliméricas, evitando al mismo tiempo algunas de sus desventajas (Patel y Patravale, 2011). Si las comparamos con las NPs nombradas anteriormente, poliméricas y liposomas, las SLN muestran un disminuido riesgo de retener disolventes orgánicos residuales (MuÈller y cols., 2000).

Las SLN pueden controlar la liberación del fármaco, con una excelente seguridad y eficacia, por ejemplo, muestran prometedores resultados en la administración de antibióticos pulmonares en el tratamiento de la tuberculosis (Pandey y Khuller, 2005). Un ejemplo de las SLN que ha mostrado buenos resultados ha sido como plataforma para transportar tobramicina, la cual tiene una pobre absorción intestinal administrada como fármaco libre pero mejora mucho cuando se administra empleando estas NPs (Bargoni y cols., 2001).

3.3 Control de la distribución y la liberación.

La liberación ideal del antibiótico desde la plataforma que lo contiene, debería ocurrir en la localización de la infección, cuando el riesgo de inactivación o de pérdida de fármaco sea mínimo. Pero esto no ocurre siempre así, por ejemplo, los liposomas en el torrente sanguíneo tienden a liberar allí mismo el antibiótico por lo que existen pérdidas antes de llegar al órgano diana.

Las NPs idealmente deben ser sensibles al sitio de infección y en ese lugar detectar el estímulo adecuado que les haga liberar el antibiótico. Algunos de esos estímulos pueden ser el pH, enzimas secretadas por las bacterias o variaciones fisiológicas (como el estrés oxidativo o la temperatura diferente en el foco infeccioso). La distribución y liberación adecuada, por tanto, es aquella que se basa en estímulo-respuesta.

Un ejemplo de ello es añadir a la NP un segmento que contenga como aminoácido la histidina, la cual en condiciones ácidas (típicas del sitio de infección) adquirirá carga

positiva. Esta carga positiva que adquiere por tanto la NP interaccionará fuertemente con la carga negativa de las células bacterianas.

También se ha visto la posibilidad de aprovechar las lipasas bacterianas para desencadenar la liberación del antibiótico desde la NP. Otra posibilidad también estudiada para conseguir una liberación y distribución dirigida del fármaco es proteger al liposoma con ciertos elementos. Estando el liposoma ya en el ambiente bacteriano, las toxinas bacterianas se encargarán de ir degradando esa protección y liberando ahí el fármaco. Es decir, se precisa de las toxinas bacterianas para que el fármaco pueda salir del liposoma y así conseguir que no se libere previamente en otra parte (Xie y cols., 2014).

3.4 Riesgos y toxicidad.

El campo de la Nanomedicina ha experimentado una rápida expansión en los últimos años, por lo que es importante estudiar los riesgos que ésta puede presentar.

El empleo de NPs para el tratamiento de enfermedades, como por ejemplo las infecciosas que aquí se tratan, debe ser seguro así como controlado. Paradójicamente debemos plantearnos que las mismas NPs empleadas para reducir reacciones adversas o toxicidad de los medicamentos que transportan pueden entrañar por sí mismas riesgos para la salud.

Por un lado, el pequeño tamaño que tienen las NPs les abre camino a través de barreras biológicas que el fármaco administrado por libre no podría atravesar, pero por otro lado, este hecho es un riesgo potencial pues son más accesibles en sitios indeseados. Por ejemplo está la posibilidad de que las NPs atraviesen la barrera hematoencefálica (BHE), algo aprovechable en ciertas patologías, pero un riesgo por otro lado porque puede interferir aquí en vías de coagulación. Por otro lado las NPs presentan una alta superficie, lo que significa que en el caso de presentar toxicidad, ésta es mayor, ya que aumenta conforme lo hace la superficie. NPs catiónicas, como las que llevan oro por ejemplo, han mostrado en varios estudios que pueden provocar

hemólisis y coagulación de la sangre. Diversos estudios han mostrado también una agregación de plaquetas por la exposición a nanomateriales derivados del carbono como son los nanotubos, pero esto no ocurría cuando se trataba de fullerenos (también derivados del carbono). También se ha demostrado la implicación de las NPs en la producción de ROS. Muchas veces esto es aprovechado para obtener un efecto bactericida, pero hay que plantearse cómo afecta este estrés oxidativo a las células del huésped (De Jong y Borm, 2008).

A pesar de todo, los riesgos potenciales de las NPs para la salud humana no se conocen por completo y es necesario más investigaciones acerca de ello.

3.5 Ventajas de la administración de antibióticos en NPs frente a la administración libre.

Algunos de los beneficios que proporciona el empleo de la Nanotecnología en la terapia antiinfecciosa es la posibilidad de realizar una administración dirigida del fármaco, consiguiendo así una acumulación más específica. Al administrar el fármaco libre la distribución se realiza de forma más inespecífica aumentando con ello los efectos adversos o bien disminuyendo la cantidad de antibiótico en el sitio de la infección, puesto que se distribuye por diversas zonas del organismo.

La accesibilidad a través de diversas barreras biológicas es mucho mejor con los nanosistemas debido a su menor tamaño, mejor penetración o mejor solubilidad. Tejidos que típicamente representan una barrera para los antibióticos, como son el tejido ocular o pulmonar, con las NPs son más accesibles a ellos (Alonso, 2004).

También las NPs pueden captarse por el sistema fagocítico mononuclear, lo que resulta en una acumulación en tejidos como hígado o bazo, donde hay un gran número de bacterias intracelulares, por lo tanto son útiles para el tratamiento de infecciones intracelulares, causantes de muchas resistencias (Briones y cols., 2008).

Otro avance a destacar es la disminución de las resistencias bacterianas cuando la administración es mediante NPs. Esto ocurre por distintos motivos, entre otros porque

interfieren en la formación de la biopelícula, algo clave en el desarrollo de la resistencia. Otro motivo por el que pueden disminuir las resistencias a los antibióticos, es por la posibilidad de poder combinar varios fármacos en el mismo sistema de transporte obteniéndose un efecto sinérgico. La prolongación de la vida media del fármaco se obtiene al emplear NPs, ya que se disminuye la velocidad de eliminación. El mismo antibiótico administrado como molécula libre presenta un aclaramiento más rápido, lo que implica la necesidad de un mayor número de administraciones y, por consiguiente, un aumento de los efectos adversos. Se pueden modificar parámetros como la solubilidad o la absorción eligiendo el tipo de NP adecuada en cada caso (Zhang y cols., 2010).

Con las NPs se puede obtener un mayor control de la liberación del fármaco, por ejemplo, al portar ligandos que interaccionen de manera más específica con la bacteria. Por lo general también las NPs pueden presentar un ancho margen terapéutico.

4. APLICACIONES POTENCIALES DE LOS NANOSISTEMAS EN LA TERAPIA ANTIBIÓTICA

La Nanomedicina en la terapia antiinfecciosa ha sido empleada o estudiada más allá de la simple administración de antibióticos. Además de usarse en el tratamiento de la infección, el empleo potencial puede ser en la profilaxis y en el diagnóstico.

4.1 Tratamiento empleando NPs. Bacterias intracelulares.

El tratamiento con NPs antibióticas puede aplicarse contra numerosos agentes bacterianos. Para ejemplificar un grupo trataremos aquí los agentes bacterianos intracelulares, los cuales son más difíciles de tratar y causantes de resistencias e infecciones crónicas. El mayor éxito de las NPs en el tratamiento contra los patógenos intracelulares, en comparación con el antibiótico administrado en forma libre, se basa en la capacidad de las NPs de sufrir endocitosis por las células fagocíticas.

Algunos ejemplos de patógenos bacterianos intracelulares son *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* o *Listeria monocytogenes*. El agente de la tuberculosis, por ejemplo, tiene la capacidad de residir, sobrevivir e incluso multiplicarse en los macrófagos del hígado, lo que dificulta mucho su erradicación. Esta dificultad de eliminación es acrecentada por la gruesa pared que presentan estas mycobacterias.

Las NPs aportan la ventaja de poder ser endocitadas y entrar en estas células donde residen los patógenos, para tener así un mayor acceso a la bacteria. Por otro lado las NPs permiten el transporte del antibiótico de manera específica a donde pueden estar situados estos patógenos tal y como se observa en la figura 1B (citosol, fagosomas, vacuolas, etc). Además estas plataformas permiten la inclusión de más de un agente terapéutico en el mismo sistema, disminuyendo así el número de dosis o de medicamentos a tomar por el paciente. (Armstead y Li, 2011)

Estas ventajas, junto con algunas otras, hacen que el tratamiento de infecciones bacterianas intracelulares sea uno de los que requieren con mayor necesidad el empleo de las NPs.

4.2 Profilaxis empleando NPs: vacunación.

La vacunación ha sido uno de los mayores éxitos en la lucha contra las enfermedades infecciosas, como las bacterianas. A pesar de ello, a veces presentan inconvenientes como la eficacia disminuida a largo plazo, lo que hace precisar de la aplicación de varias dosis. Otro inconveniente que puede presentar la profilaxis antibacteriana con vacunas es la incomodidad de la vía de administración que éstas presentan, usualmente intramuscular o subcutánea. Las NPs tienen un uso potencial como adyuvantes en esta profilaxis, salvando o disminuyendo algunas de las desventajas mencionadas.

Por un lado los antígenos de las vacunas que son transportados por NPs están protegidos del ambiente por dichas plataformas. Esta protección evita la degradación de antígeno en su recorrido por el organismo, por tanto al emplear NPs se necesita menos cantidad de antígeno para inmunizar, ya que hay una pérdida menor. Esto

implica también la disminución del número de dosis de recuerdo (Hansen y Lehr, 2012).

Ya hay vacunas que se pueden administrar por vías cómodas como la oral, por ejemplo es el caso de la vacuna del cólera (Ficha técnica DUKORAL. AEMPS), pero en la mayoría de vacunas bacterianas no puede emplearse vías diferentes a la intramuscular o subcutánea.

El empleo de NPs en vacunas bacterianas permite su administración por vías como la oral o la intranasal. Esto es posible, entre otros factores, porque las NPs pueden proteger a los antígenos, por ejemplo del ambiente hostil del aparato digestivo en el caso de la vía oral (Ghaffa y cols., 2014).

Las NPs también aportan ventajas y posibilitan la administración intranasal de vacunas. En comparación con la vía oral, la intranasal precisa menos cantidad de antígeno y desencadena una mejor respuesta sistémica, pero presenta inconvenientes como es el rápido aclaramiento. Las NPs mucoadhesivas son una solución a los inconvenientes de las vacunas bacterianas intranasales (Csaba y cols., 2009).

4.3 Diagnóstico empleando NPs.

Las NPs también presentan un empleo potencial en el diagnóstico de enfermedades infecciosas. Como ya se ha mencionado anteriormente, las NPs presentan una alta capacidad de carga. Esto se puede aprovechar no solo para transportar agentes terapéuticos antibióticos, sino que también puede usarse para que transporten, por ejemplo, agentes de contraste diagnóstico. La administración de NPs cargadas de agentes de contraste diagnóstico ha demostrado en diversos estudios muy buena efectividad para detectar la infección.

Así mismo, algunas NPs sin ir cargadas de ningún agente de contraste, tienen la capacidad por si mismas de proporcionar imágenes diagnósticas, debido principalmente a sus propiedades ópticas o magnéticas. Este es el caso de las NPs de

Au, comercializadas como Verigene®. Se trata de un test *in vitro*, que empleando NPs presenta la capacidad de detectar muy rápidamente bacterias Gram-positivas en frascos de hemocultivo, informando acerca del diagnóstico positivo o negativo de una infección de dicho tipo (Beal y cols., 2013).

Por otro lado, existe la posibilidad de combinar el agente terapéutico (es decir el fármaco, en este caso antibiótico) junto con NPs con la capacidad de formar imágenes diagnósticas como es el caso de las NPs de Au. Esta combinación de tratamiento más diagnóstico se conoce como el teragnóstico. A la vez que ayudan a detectar la infección se realiza el tratamiento de la misma. Algunas candidatas como agentes teragnósticos son las NPs de Si, de Au, de Fe o los CNT entre otros. (Xie y cols., 2010).

CONCLUSIONES

Es evidente que los antibióticos siguen siendo un pilar básico en los tratamientos farmacológicos actuales, pero como se ha visto, no están exentos de reacciones adversas o en muchos casos de ineficacia. Las resistencias a los antibióticos es un problema en auge que necesita soluciones urgentes. La OMS ya ha alertado de ello en diversas ocasiones, haciendo un llamamiento al uso racional de los mismos y haciendo hincapié en la necesidad de tomar medidas e impulsar la investigación.

Se hace patente la necesidad de dar soluciones a este problema y la Nanomedicina en el campo de la antibioterapia ha despuntado como una de las soluciones más prometedoras. Existe una gran diversidad de materiales con propiedades antibióticas como son la plata o el oro, el quitosano, CNT..., esto se une a la gran capacidad de carga de las NPs, lo que las hace ser transportadores de antibióticos muy eficaces. La accesibilidad del antibiótico a través de múltiples barreras en el organismo debido a su tamaño nanométrico también está certificada con las NPs. Incluso a veces la ventaja que aportan se basa simplemente en que protegen al antibiótico que portan de agentes agresores, como por ejemplo las β -lactamasas. Los enfoques en la utilización

de las NPs pueden ser múltiples.

A pesar de todos los inconvenientes que las NPs consiguen salvar en el tratamiento de las infecciones bacterianas, no están exentas de inconvenientes. Debido a que es una terapia todavía emergente y con pocos medicamentos comercializados en estas plataformas, aún se desconocen alguno de los riesgos que puede entrañar su uso. No hay suficientes datos en materia de toxicología o sobre el peligro de su administración a largo plazo, algo que sí se conoce mejor en la terapia anticancerígena, la cual ha llegado a respuestas más concluyentes.

Actualmente, la nanoterapia enfocada al tratamiento de las infecciones bacterianas está en auge, presentando múltiples estudios y ensayos. Próximamente se espera ir dilucidando más profundamente sus beneficios y riesgos, para poder emplearse en base a la eficacia y seguridad que los fármacos exigen.

BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Mayo 2015]. Disponible en:

<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm/>

Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol. Pharm.* 2008; 5(4):505-515.

Allaker RP, Ren G. Potential impact of nanotechnology on the control of infectious diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102(1): 1-2

Alonso MJ. Nanomedicines for overcoming biological barriers. *Biomed. Pharmacother.* 2004; 58:168–172.

Aminov RI. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the

Future. *Frontiers in Microbiology*. 2010; 10.3389/fmicb.2010.00134.

Armstead AL, Li B. Nanomedicine as an emerging approach against intracellular pathogens. *Int J Nanomedicine* 2011; 6(1): 3281-3293.

Bamrungsap S, Zhao Z, Chen T, Wang L, Li C, Fu T, Tan W. Nanotechnology in therapeutics: a focus on nanoparticles as a drug delivery system. *Nanomedicine (London)* 2012; 7:1253–1271.

Bargoni A, Cavalli R, Zara GP, Fundarò A, Caputo O, Gasco MR. Transmucosal transport of tobramycin incorporated in solid lipid nanoparticles (SLN) after duodenal administration to rats. Part II—tissue distribution. *Pharmacol. Res.* 2001; 43(5): 497-502.

Beal SG, Ciorca J, Smith G, John J, Lee F, Doern CD et al. Evaluation of the nanosphere verigene gram-positive blood culture assay with the VersaTREK blood culture system and assessment of possible impact on selected patients. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51(12):3988-3992.

Bharali DJ, Khalil M, Gurbuz M, Simone TM, Mousa SA. Nanoparticles and cancer therapy: a concise review with emphasis on dendrimers. *Int J Nanomedicine.* 2009; 4(1):1-7.

Briones E, Colino CI, Lanao JM. Delivery systems to increase the selectivity of antibiotics in phagocytic cells. *J. Control. Release.* 2008; 125:210–227.

Chen CZ, Cooper SL. Interactions between dendrimer biocides and bacterial membranes. *Biomaterials.* 2002; 23(16):3359-3368.

Clarck MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. *Lippincott's illustrated reviews: Farmacología.* 5^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2012.

Cohen ML. Changing patterns of infectious disease. *Nature.* 2000; 406:762–767

Csaba N, Garcia-Fuentes M, Alonso MJ. Nanoparticles for nasal vaccination. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009; 61(2): 140-157.

Daraee H, Etemadi A, Kouhi M, Alimirzalu S, Akbarzadeh A. Application of liposomes in

medicine and drug delivery. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2016; 44:381-91

Davis ME, Chen Z, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: An emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7:771–782.

De Jong WH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int. J. Nanomedicine.* 2008; 3(2):133.

Dibrov P, Dzioba J, Gosink KK, Häse CC. Chemiosmotic mechanism of antimicrobial activity of Ag⁺ in *Vibrio cholera*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(8):2668–2670.

Drulis-Kawa Z, Dorotkiewicz-Jach A. Liposomes as delivery systems for antibiotics. *Int. J. Pharm.* 2010; 387: 187-198.

Elsabahy M, Wooley KL. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. *Chem. Soc. Rev.* 2012; 41(7):2545-2561.

Ensign LM, Cone R, Hanes J. Oral Drug Delivery with Polymeric Nanoparticles: The Gastrointestinal Mucus Barriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012; 64:557–570.

Esteban-Tejeda L, Malpartida F, Esteban-Cubillo A, Pecharromán C, Moya JS. Antibacterial and antifungal activity of a soda-lime glass containing copper nanoparticles. *Nanotechnology.* 2009; 20(50):505701.

Fayaz AM, Balaji K, Girilal M, Yadav R, Tech M, Kalaichelvan PT et al. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomedicine* 2010; 6:103–109.

Furno F, Morley KS, Wong B, Sharp BL, Arnold PL, Howdle SM et al. Silver nanoparticles and polymeric medical devices: a new approach to prevention of infection? *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54:1019–1024.

Gao W, Thamphiwatana S, Angsantikul P, Zhang L. Nanoparticle Approaches against Bacterial Infections. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2014; 6(6):532–547.

Ghaffa KA, Giddam AK, Zaman M, Skwarczynski M, Toth I. Liposomes as nanovaccine

delivery systems. *Curr. Top. Med. Chem.*. 2014; 14(9):1194-1208.

Gómez-Gaete C. Nanopartículas poliméricas: tecnología y aplicaciones farmacéuticas. *Rev. Farmacol. Chile*. 2014; 7(2):7-16

Goodman CM, McCusker CD, Yilmaz T, Rotello VM. Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains. *Bioconjug. Chem.* 2004; 15:897–900.

Grace AN, Pandian K. Antibacterial efficacy of aminoglycosidic antibiotics protected gold nanoparticles—a brief study. *Colloids Surf. A*. 2007; 297:63–70.

Griffiths G, Nystrom B, Sable SB, Khuller GK. Nanobead-based interventions for the treatment and prevention of tuberculosis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8:827–834.

Hajipour MJ, Fromm KM, Ashkarran AA, de Aberasturi DJ, de Larramendi IR, Rojo T et al. Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends Biotechnol.* 2012; 30(10):499-511.

Hand WL. Interactions between antimicrobial agents, phagocytic cells and bacteria. *Curr. Med. Chem. - Anti-Infec. Agents* 2003; 2(1):73–82.

Hansen S, Lehr CM. Nanoparticles for transcutaneous vaccination. *Microb Biotechnol.* 2012; 5(2): 156–167.

Huh AJ, Kwon YJ. “Nanoantibiotics”: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *J. Control. Release*. 2011; 156:128-145

Katz B, Waites K. Emerging intracellular bacterial infections. *Clin. Lab. Med.* 2004; 24:627–649.

Kharissova, OV, Méndez UO. La estructura del fullereno C60 y sus aplicaciones. *Ciencia UANL*. 2002; 4:475-479.

Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8: 423–435

Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45(4):999–

Li Q, Mahendra S, Lyon DY, Brunet L, Liga MV, Li D et al. Antimicrobial nanomaterials for water disinfection and microbial control: potential applications and implications. *Water Res.* 2008; 42:4591–4602.

LiPuma JJ, Rathinavelu S, Foster BK, Keoleian JC, Makidon PE, Kalikin LM et al. In vitro activities of a novel nanoemulsion against Burkholderia and other multidrug-resistant cystic fibrosis-associated bacterial species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53(1):249-255.

Liu Y, He L, Mustapha A, Li H, Hu ZQ, Lin M. Antibacterial activities of zinc oxide nanoparticles against Escherichia coli O157:H7. *J. Appl. Microbiol.* 2009; 107:1193–1201.

Mah TFC, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol.* 2001; 9:34–39

Makita-Chingombe F, Kutscher HL, DiTursi SL, Morse GD, Maponga CC. Poly(lactic-co-glycolic) Acid-Chitosan Dual Loaded Nanoparticles for Antiretroviral Nanoformulations. *J. Drug Deliv.* 2016; 2016: 3810175. doi: 10.1155/2016/3810175

Markovic Z, Todorovic-Markovic B, Kleut D, Nikolic N, Vranjes-Djuric S, Misirkic M et al. The mechanism of cell-damaging reactive oxygen generation by colloidal fullerenes. *Biomaterials.* 2007; 28(36):5437-5448.

Mody VV, Siwale R, Singh A, Mody HR. Introduction to metallic nanoparticles. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2010; 2:282–289.

MuÈller RH, MaÈder K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery—a review of the state of the art. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 50(1):161-177.

Negroni M. Antimicrobianos, Antimicòticos, Antiparasitarios y Antivirales. En: Negroni M, ed. *Microbiología Estomatológica: fundamentos y guía práctica*. 2ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009. p.123-132

Organización Mundial de la salud. Las 10 causas principales de defunción en el mundo.

Nota descriptiva nº 310. Centro de prensa: 2014 [en línea]. [Consultado en Abril 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/> .

Organización Mundial de la salud. Resistencia a los antimicrobianos. Nota descriptiva nº 194. Centro de prensa: 2015 [en línea]. [Consultado en Abril 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>

Pandey R, Khuller GK. Solid lipid particle-based inhalable sustained drug delivery system against experimental tuberculosis. *Tuberculosis*. 2005; 85(4):227-234.

Patel PA, Patravale VB. AmbiOnp: solid lipid nanoparticles of amphotericin B for oral administration. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2011; 7(5):632-639.

Petros RA, DeSimone JM. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9:615–627.

Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol. Adv.* 2009; 27:76–83.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacología*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008

Saupe A, Rades T. Solid lipid nanoparticles. En: Reza M, ed. *Nanocarrier Technologies*. New Zealand: Springer Netherlands; 2006. 41-50.

Seleem MN, Munusamy P, Ranjan A, Alqublan H, Pickrell G, Sriranganathan N. Silica-antibiotic hybrid nanoparticles for targeting intracellular pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53:4270–4274.

Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for Antibiotic-Associated Adverse Events. *Infect Dis.* 2008; 47(6):735-743

Smith AW. Biofilms and antibiotic therapy: is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems? *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57:1539–1550.

Sommer MOA, Dantas G. Antibiotics and the resistant microbiome. *Curr. Opin. Microbiol.* 2011; 14:556-563

Suk JS, Lai SK, Wang YY, Ensign LM, Zeitlin PL, Boyle MP et al. The penetration of fresh undiluted sputum expectorated by cystic fibrosis patients by non-adhesive polymer nanoparticles. *Biomaterials* 2009; 30:2591–2597.

Taubes G. The bacteria fight back. *Science*. 2008; 321:356-361

Usman MS, El Zowalaty ME, Shameli K, Zainuddin N, Salama M, Ibrahim NA. Synthesis, characterization, and antimicrobial properties of copper nanoparticles, *Int. J. Nanomedicine* 2013; 8:4467–4479.

Xie J, Lee S, Chen X. Nanoparticle-based theranostic agents. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010; 62(11):1064-1079.

Xie S, Tao Y, Pan Y, Qu W, Cheng G, Huang L et al. Biodegradable nanoparticles for intracellular delivery of antimicrobial agents. *J. Control. Release.* 2014; 187:101–117.

Xiong MH, Bao Y, Yang XZ, Zhu YH, Wang J. Delivery of antibiotics with polymeric particles. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014; 78:63-76

Zazo H, Colino CI, Lanao JM. Current applications of nanoparticles in infectious diseases. *J. Control. Release.* 2016; 224:86–102

Zhang L, Pornpattananangkul D, Hu CM, Huang CM. Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17(6):585-594.