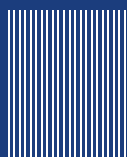



Recibido: 28.05.2018 | Aceptado: 19.07.2018

Palabras clave: Ensayo clínico, medicina, nanopartículas y tratamiento.

Las nanopartículas: un futuro prometedor en la medicina



MARCO FELIPE SALAS OROZCO

marcosalasz@gmail.com

PEDRO ROSALES GARCÍA

ANA GABRIELA SÁNCHEZ MEDRANO

DOCTORADO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS, FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA, UASLP

Los nanomateriales representan un nuevo y reciente campo de estudio, su aplicación en la medicina da origen a la nanomedicina, la cual se emplea como alternativa para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades, así como para el combate de infecciones resistentes a los antibióticos. Esto generalmente se logra usando las nanopartículas como vehículo de medicamentos o en combinación con estos para mejorar su eficacia. A pesar de esto, son pocas las aplicaciones desarrolladas a las que se les permite su uso en humanos.

Pero, ¿por qué? Es complicado debido a los estudios previos que deben hacerse para estudiar sus mecanismos de acción, consecuencias e interacciones con los fluidos, células y órganos del cuerpo. Además, las diversas características y propiedades presentes en los diferentes tipos de nanopartículas influyen en su interacción con el ambiente biológico del cuerpo humano.

Tamaño de las nanopartículas

Los nanomateriales abarcan tamaños de 1 a 100 nanómetros (nm). Se sabe que las nanopartículas de alrededor de 50 nm son las que más rápido absorben células, las mayores a 50 nm generalmente tienen tiempos de penetración más elevados y las menores a 25 nm requieren de mayor concentración para poder ingresar en las células blancas. El tipo de célula al cual van dirigidas también influye con respecto al tamaño usado. De igual forma, el tamaño de nanopartícula influye en el tipo de mecanismo que usará la célula para internalizarla.

Pueden ser sintetizadas de tal manera que adquieran una forma específica. Estas formas pueden incluir: esferas, barras, estrellas y tubos. En general, las de forma esférica son las que poseen la mayor capacidad de penetración en las células blancas en comparación con las demás.

Nanomateriales para uso médico

Después de la invención o síntesis de un nuevo nanomaterial con posible aplicación médica, deben realizarse estudios para evaluar los efectos de las características antes menciona-

das, una vez hecho esto, se pasa a la fase de estudios preclínicos, los cuales normalmente se hacen en animales con el fin de evaluar su eficacia, seguridad, toxicidad y determinar las dosis adecuadas para su uso. Todas estas etapas de estudio suelen tardar de 10 a 15 años y cuestan grandes cantidades de dinero para poder pasar a la fase de estudios clínicos en humanos. Una vez aceptado el inicio de éstos para la nueva nanomedicina, ésta debe pasar por tres fases más de aprobación: Fase I, que implica su estudio y aplicación en personas sanas; Fase II, incluye su estudio y aplicación en personas con la enfermedad que se pretende tratar; y la Fase III es el estudio y aplicación de forma controlada en personas sanas y enfermas. Al terminar la última etapa, la nueva nanomedicina puede ser aprobada para su uso comercial. Esto también incluye una fase de estudio de la nanomedicina después del inicio de su uso comercial llamada Fase IV.

Nanopartículas poliméricas

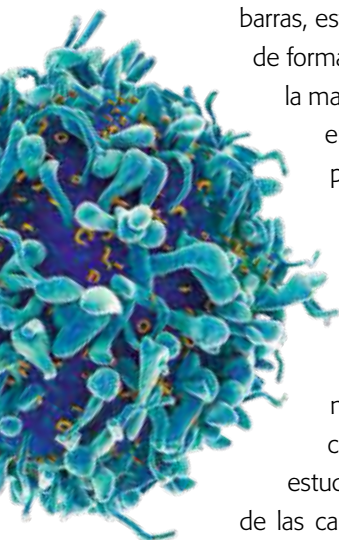
Son nanopartículas creadas a partir de compuestos biodegradables y generalmente compatibles con el cuerpo humano como las proteínas (albúmina), grasas (fosfolípidos, ácidos grasos) y los polímeros naturales (quitosano), semisintéticos (celulosa) o sintéticos (acrilatos). La mayoría de las nanomedicinas aprobadas en Estados Unidos de América para la fase de ensayos clínicos por la Food and Drug Administration (FDA) corresponden a esta categoría. Estos medicamentos generalmente se enfocan en aumentar el tiempo de actividad de otros o como medios de administración continua. Un ejemplo de este tipo de nanomedicinas es el Copaxone®, aprobado para

su distribución comercial en 1996. Este fármaco ayuda a mejorar la respuesta inmune de los pacientes con esclerosis múltiple (Eifler y Thaxton, 2011).

Un ejemplo de nanopartículas sintetizadas a partir de ácidos grasos y fosfolípidos son las nanopartículas ribosómicas, diseñadas para imitar una membrana celular que rodea el medicamento de interés y le permite fusionarse con la membrana de las células, así facilita su transporte al interior de las mismas. También simplifican la administración de medicamentos con cierto grado de toxicidad, así evitan que ejerzan sus efectos dañinos al rodearlos, liberándolos sólo al llegar al sitio de interés dentro del cuerpo. Cabe señalar que las nanopartículas por sí mismas no tienen la capacidad de localizar el órgano en el que actuarán; para esto se les deben agregar ligandos específicos a las nanopartículas, que serán reconocidos por las células del órgano destinado en el cual realizarán su efecto. El medicamento Onivyde® es un ejemplo de este tipo de nanomedicina, es un inhibidor de la topoisomerasa I para el tratamiento del cáncer de páncreas.

Nanopartículas inorgánicas

Este tipo de nanopartículas son sintetizadas a partir de metales u óxidos metálicos como cobre, oro, plata, hierro, zinc y titanio. Se usan como tratamientos o para mejorar el diagnóstico de algunas enfermedades a través de imágenes. Un ejemplo de este tipo de nanomedicinas son el Venofer® y el Ferrlecit®, usados para tratar la anemia causada por la enfermedad renal crónica. Funcionan al crear nanopartículas con un núcleo de hierro y una cápsula de azúcar. Esto causa una dilución lenta



del hierro del núcleo después de ser inyectadas, lo que permite dosis altas de este elemento sin aumentar su concentración a niveles tóxicos en la sangre.

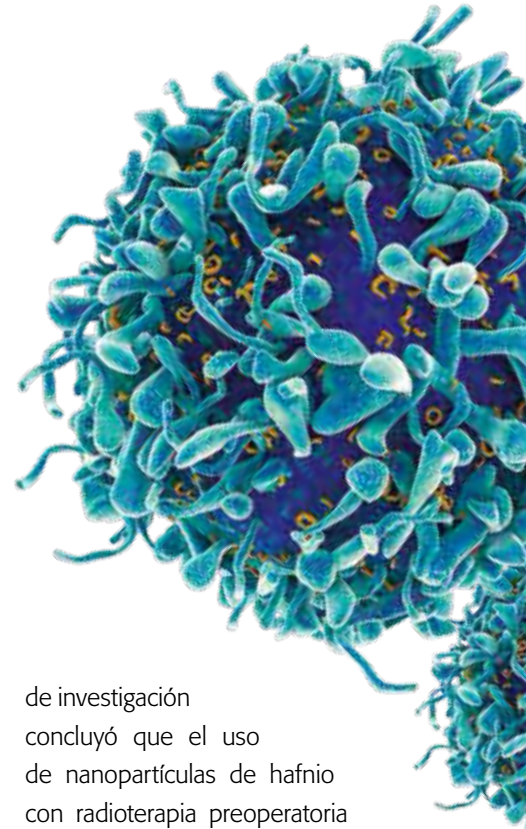
Ensayos clínicos recientes

Existe una búsqueda constante para aumentar la efectividad del fármaco y minimizar las reacciones adversas mediante el empleo de nanopartículas; el estudio de Pimolphan Pisetpackdeekul *et al.* se enfocó en mejorar la irritación cutánea relacionada con la dosis por uso de retinoides en el tratamiento de acné y rosacea; se desarrollaron nanopartículas proretinol (NPR) con una liberación controlada de retinol, que se administra continuamente en la piel, éstas pueden mantenerse en agua durante ocho meses con una mínima degradación. Las NPR mostraron la liberación sostenida de retinol en el sebo sintético humano y no produjeron signos de irritación cuando se aplicaron diariamente sobre la piel de ratas durante cuatro semanas, mientras que aquellas aplicaciones tópicas con retinoides en la misma dosis causaron irritación severa. Además, se observó que la proliferación epidérmica de las pieles de ratas tratadas con NPR fue significativamente más rápida y más pronunciada que en las tratadas con retinoides. Cuando se probó en humanos voluntarios durante 12 semanas, se observó irritación cutánea insignificante, lo que indica una mejor eficacia anti-vejecimiento de las nanopartículas en comparación con el retinol convencional (Pisetpackdeekul *et al.*, 2016).

Otro campo a explorar en el área de la medicina, son los fármacos con nanopartículas para el tratamiento contra el cáncer, un tipo de estos agentes quimioterapéuticos es el docetaxel (DTX), utili-

zado efectivamente contra una amplia variedad de cánceres en diversas etapas, pero que no deja de poseer efectos adversos citotóxicos. El estudio de Si Yeol Song *et al.* evaluó la eficacia de las nanopartículas poliméricas contenida con docetaxel (NPP-DTX) contra el adenocarcinoma de páncreas injertado en un modelo animal de ratón, inyectando las NPP-DTX por vía intravenosa a diferentes dosis para evaluar la respuesta tumoral y toxicidad. Los resultados sobre la línea celular revelaron un efecto citotóxico más potente de las PNP-DTX que el DTX, conservando el modo de acción original. En una segunda fase, se estudiaron los efectos en 18 pacientes con diversas neoplasias (colón, recto, mama, riñón y páncreas) que aceptaron participar en el estudio, ellos presentaban una expectativa de vida baja. Los resultados mostraron que después del segundo ciclo de tratamiento, cuatro sujetos respondieron con una disminución parcial del tumor, seis se estabilizaron y ocho progresaron con la enfermedad (Li *et al.*, 2016).

En 2015, el Instituto Gustave Roussy en Francia se propuso determinar la dosis recomendada y la factibilidad de un procedimiento que combinaba una inyección intratumoral de nanopartículas de óxido de hafnio conjugada con radioterapia para el tratamiento preoperatorio del sarcoma avanzado de tejidos blandos en adultos. Después de 24 horas de la inyección, se inició el tratamiento con radioterapia durante cinco semanas, el cual finalizó con una cirugía de extirpación. Con una dosis de 10 por ciento se observó dolor en el sitio de la inyección, necrosis postoperatoria de la cicatriz, así como contracción del tumor de 40 por ciento. El grupo



de investigación concluyó que el uso de nanopartículas de hafnio con radioterapia preoperatoria fue técnicamente factible y con toxicidad manejable (Bonvalot *et al.*, 2015).

Otros fármacos con actividad quimioterapéutica son el nedaplatin y el paclitaxel; en 2016 el Departamento de Oncología Ginecológica en Beijing, China, evaluó pacientes con cáncer cervicouterino en estado avanzado, a quienes se les administró nanopartículas de paclitaxel y nedaplatin cada 21 días, con ello se logró una supervivencia de 9.1 meses libres de progresión de la enfermedad; no se encontró ningún caso de hipersensibilidad; sin embargo, se presentaron durante toda la fase del ensayo reacciones adversas: gastrointestinales, fatiga, neuropatía periférica, náuseas y vómitos (Li *et al.*, 2016).

El Centro de Cancerología de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia, EUA, y la Escuela de Medicina de la Universidad de Durham, Inglaterra, implementaron



un ensayo clínico para evaluar los efectos de la terapia dirigida de nanopartículas de camptotecina y bevacizumab como agente antiproliferativo y antiangiogénico, respectivamente, en pacientes con cáncer renal, a diferentes dosis e intervalos de tiempo. Se encontró que no existen reacciones tóxicas relacionadas con las dosis, las que con mayor frecuencia se presentaron fueron inflamación de la vejiga urinaria, fatiga, anemia, diarrea y mareos; 55 por ciento de los pacientes lograron una supervivencia mayor a cuatro meses, libres de progresión tumoral (Keefe *et al.*, 2016).

El cáncer de tiroides es la neoformación maligna más común del sistema endocrino.

Debido al creciente número de casos reportados de este padecimiento, su mayor complicación es la extirpación accidental de la glándula paratiroides. Esto tiene consecuencias en el metabolismo del calcio. El Centro de Oncología Anderson de la Universidad de Houston, Texas, EUA, investigó la relevancia clínica de la aplicación de nanopartículas de carbono en la protección de las glándulas paratiroides durante la remoción quirúrgica de la glándula tiroides con diagnóstico maligno. Durante la intervención, las nanopartículas se inyectaron directamente a los tejidos circundantes con el fin de teñir sólo a la glándula tiroides y así no afectar la función paratiroidea. Los hallazgos encontrados fueron que no se presentó toxicidad en ningún caso; se produjo un aumento de 51 por ciento en la tasa de identificación de las glándulas paratiroides, lo cual se reflejó en una disminución de la remoción accidental de la misma. Por lo tanto, se considera que

las nanopartículas de carbono pueden tener un potencial prometedor para la protección de las glándulas paratiroides (Yu *et al.*, 2016).

Consideraciones futuras

En la actualidad, la nanotecnología es un área ampliamente estudiada en la mayoría de las disciplinas para mejorar la calidad de vida y entorno de los seres humanos. En el campo de la medicina se ha orientado su aplicación hacia el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, como el combate contra el cáncer y la búsqueda continua del medicamento ideal con mínimos efectos adversos para el organismo. Otra alternativa es administrar y direccionar medicamentos, donde la liberación de fármacos es dirigida a las células tumorales o específicas reduciendo el acúmulo de fármacos en las células sanas. Este tipo de aplicaciones deben cumplir ciertas características como la baja toxicidad, propiedades óptimas para el transporte, liberación del fármaco y una larga vida media en el organismo; sin embargo, es necesario el continuo estudio de las interacciones que pudieran presentarse entre las nanopartículas y los medios biológicos. **UP**

Referencias bibliográficas:

- Bobo, D., Robinson, Islam, J., Thurecht, K. J. y Corrie, S. R. (2016). Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharmaceutical Research*, 33(10), pp. 2373-2387.
- Bonvalot, S. *et al.* (2015). First Human Study Testing a New Radio Enhancer Using Nanoparticles (NBXR3) Activated by Radiation Therapy in Patients with Locally Advanced Soft Tissue Sarcomas. *Clinical Cancer Research*.
- Eifler, A. C. y C. S. Thaxton (2011). Nanoparticle Therapeutics: FDA Approval, Clinical Trials, Regulatory Pathways and Case Study. *Biomedical Nanotechnology: Methods and Protocols*. S. J. Hurst. Totowa, NJ, Humana Press, pp. 325-338.
- Keefe, S.M. *et al.* (2016). Efficacy of the nanoparticle–drug conjugate CRLX101 in combination with bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: results of an investigator-initiated phase I–IIa clinical trial. *Annals of Oncology*, 27, pp. 1579-1585.
- Li, Y. *et al.* (2016). A Phase 2 Study of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Plus Nedaplatin for Patients With Advanced, Recurrent, or Metastatic Cervical Carcinoma. *Cancer*, 123, pp. 420-425.



MARCO FELIPE SALAS OROZCO

Es maestro en ciencias biomédicas básicas por la Facultad de Medicina de la UASLP. Estudia el Doctorado en Ciencias Odontológicas en la Facultad de Estomatología de la UASLP, en donde desarrolla el proyecto "Resistencia de bacterias para nanopartículas de plata".

