

Toxicidad y nanomedicina

Pablo Ezquerro

Licenciatura de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid
ezk_79@hotmail.com

Paulina Bermejo Benito

Dpto Farmacología.Facultad de Farmacia. Universidad Complutense
naber@farm.ucm.es

Resumen: La Nanotecnología está explorando nuevos caminos en muchos campos de la ciencia y la medicina es uno de ellos. Estos nuevos materiales, las nanopartículas (NPs), ofrecen prometedores resultados en investigaciones *in vitro* e *in vivo* con respecto a mejorar considerablemente la liberación de fármacos muy tóxicos y pueden ser muy interesantes en tratamientos de algunos tipos de cáncer. Las nanopartículas podrían potencialmente inducir toxicidad, debido principalmente al aumento de superficie, de reactividad, al incremento de movilidad y a su paso por las barreras celulares. Conocer su toxicidad intrínseca y la toxicidad debido a la exposición de estos materiales es de gran interés sanitario. Esta revisión quiere dar un amplio punto de vista sobre los materiales más estudiados hasta la fecha, sus usos terapéuticos y los mecanismos por los que presentan citotoxicidad. Otro de los usos serán las aplicaciones de las nanopartículas como sistemas de liberación de fármacos, enfocándose a la administración dirigida a tejidos específicos para alcanzar la concentración adecuada y disminuir la toxicidad de los fármacos. La realización de este trabajo se ha llevado a cabo consultando las bases de datos disponibles desde el entorno de la UCM haciendo hincapié en revisiones y artículos científicos completos proporcionados por la biblioteca general de la UCM.

Palabras clave: Toxicidad. Nanopartículas. Nanomedicina. Polímeros nanoparticulados.

INTRODUCCIÓN

El término de nanopartícula (NP) se aplica en Tecnología Farmacéutica a las partículas que tienen un diámetro de esfera entre los 10 y 100 nm ^(1,2). La principal diferencia entre NPs y micropartículas no recae sólo en su tamaño, sino además en la habilidad de poder encapsular e incrementar la biodisponibilidad del fármaco en el organismo. La necesidad de traspasar las barreras biológicas para llegar a un tejido concreto se requiere para que muchos tratamientos tengan éxito y las NPs es una buena herramienta para conseguirlo. ⁽³⁾

La Nanotecnología es una de las ramas más prometedoras del siglo XXI de la ingeniería. La medicina, más en concreto la Nanomedicina, se puede beneficiar en la búsqueda de nanomateriales, usando fármacos ya conocidos de un tamaño y en dosis inferiores a las administradas de forma normal⁽⁴⁾. Patologías como el cáncer, enfermedades crónicas o infecciones resistentes tienen grandes expectativas en estos materiales. Contra el cáncer se ha visto que las NPs tienen el rol de poder matar directamente células tumorales, al producir cambios fisiológicos o actuando como transportador de las propias moléculas activas^(3,5,6). Así mismo se está evaluando la acción de algunos metales, formulados en NPs, como antimicrobianos frente a tuberculosis, el crecimiento bacteriano se inhibe por alteraciones en sus membranas o por daño citoplasmático debido a la unión a enzimas o proteínas estructurales^(2,7).

Durante estos últimos años, formulaciones de NPs de metales y de polímeros capaces de englobar en su interior otros fármacos han sido probadas en numerosos ensayos farmacológicos *in vitro* e *in vivo*, comprobando su biodistribución, actividad y excreción como paso previo para diseñar ensayos clínicos. La principal preocupación es caracterizar la toxicidad inherente a estos materiales y el daño celular que puede aparecer en dosis prolongadas debido a la acumulación de estos materiales. Los perfiles farmacológicos, rutas de administración, patrones de biodistribución y dosificación son importantes para completar esta información.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos incluidos en esta revisión se han obtenido por consulta a las bases de datos *Pubmed* de la Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU Con el apoyo de la Biblioteca General de la UCM que nos ha proporcionado revisiones y artículos completos de los trabajos.

RESULTADOS

Comportamiento in vivo

Las nanopartículas tienen una composición química, tamaño, forma, solubilidad, carga eléctrica y estructura superficial (envoltura orgánica o inorgánica, reactividad de grupos funcionales) que les permite atravesar fácilmente de membranas o unirse a proteínas, por lo que la acción farmacológica es muy superior en comparación con micropartículas de esas mismas moléculas. Sin embargo, también significa que el daño que hacen a las células se ve incrementado proporcionalmente. La biocinética de las NPs obliga a ajustar las dosis del tratamiento y saber con exactitud la cantidad de material que llega a los órganos diana. Una dosis de un fármaco encapsulado en NPs puede llevar a la aparición de efectos secundarios más graves que la misma dosis en una formulación más común⁽¹⁾.

NPs entre 10 a 20 nm y de más de 500 nm no son adecuadas ya que no se alcanzarían niveles sistémicos adecuados o bien el sistema fagocitario las eliminaría por lo cual el tamaño eficaz serían entre los 50 y 200 nm, en la formulación de antitumorales⁽⁶⁾. De entre los efectos tóxicos que producen las NPs, el más usual y el que más se describe en los estudios es la muerte celular por apoptosis y la inflamación que se produce en dosis prolongadas por la acumulación de los metales o demás fármacos, ya sea dentro de las células o por fagocitosis de macrófagos o monocitos^(4,7,8)

Nanomateriales más estudiados en terapéutica

- **Partículas de Oro (AuNP)**

Sales de oro en NPs está siendo usado como agente antitumorales gracias a la vascularización en estas células, partículas con un tamaño ~ 130 nm pueden atravesar los vasos cuando en el resto de tejidos sanos tendrían más problemas en atravesarlos⁽⁵⁾. Cuando las AuNPs llegan al tumor, liberan los principios activos o también ser calentadas por una fuente externa de infrarrojos, que hace calentar los átomos de Au destruyendo las células. Tienen también la capacidad de encapsular en su interior diferentes tipos de moléculas^(5,6,9).

Los resultados de citotoxicidad⁽⁴⁾ para estas partículas a nivel pulmonar no hay una respuesta clara, sería necesaria una concentración muy alta para producir inflamación alveolar. A nivel dérmico, cuanto más pequeña sea la NP tiene mayor poder de penetrabilidad. En general, se consideran relativamente seguros, producen cambios metabólicos cuando se acumulan en las células y a nivel hepático, en ratones NPs de tamaño entre 8-40nm, inducían efectos adversos severos a nivel sistémico como fatiga, pérdida de apetito, peso y cambio del color del pelo. La anatomopatología determina una inflamación aguda de los hepatocitos debido a una activación de las células Kupffer.

- **Partículas de Plata (AgNP)**

La plata (Ag) se utilizaba como antiinfeccioso antes de la aparición de los antibióticos. También tiene propiedades antiinflamatorias, antineoplásicas y se ha usado como abortivo⁽⁷⁾. Estudios con AgNPs demuestran que tienen una fuerte actividad antibacteriana. El mecanismo postulado es que en presencia de agua liberan iones de plata (Ag^+) que a nanoescala pueden penetrar la pared bacteriana y destruirla fácilmente, alterando su permeabilidad. Los iones Ag^+ tienen gran afinidad por los grupos tiol de residuos proteicos de L-cisteína, por ello inhibe la actividad de muchas enzimas citosólicas.

Los ensayos de toxicidad con AgNPs⁽⁴⁾ a nivel pulmonar derivan de la inhalación cuando se manipula este material. El límite de partículas en el aire es de $100\mu\text{g}/\text{m}^3$. Cuando se está expuesto a concentraciones más altas durante un periodo de tiempo prolongado, aparece un descenso de la actividad de los

pulmones debido a una inflamación alveolar aguda. A nivel dérmico, tanto la aplicación tópica o la ingestión provoca la aparición de una coloración gris azulada por la acumulación de iones del metal en la membrana basal de la dermis que conlleva generación de ROS, estrés oxidativo y muerte celular por apoptosis. A nivel hepático, los hepatocitos son susceptibles de la acumulación de iones de plata que provenga del sistema circulatorio, los mecanismos anti-oxidantes se ven saturados habiendo acumulación de ROS. Y a nivel cerebral, podrían producir neurodegeneración por formación de edemas.

- **NPs como transportadores de fármacos**

Los polímeros nanoparticulados como transportadores de fármacos tienen una gran versatilidad estructural y en características fisicoquímicas. Los monómeros que los forman, son moléculas antipáticas (parte polar y apolar) que al agregarse forman esferas con un interior hidrófilo o lipófilo. Esto genera la posibilidad de introducir cualquier molécula dentro de ellos ^(6,10). Las propiedades físico-químicas de estos polímeros (tamaño, características superficiales) son las que condicionan la distribución del fármaco en el organismo y su concentración en su lugar de acción. Una vez alcanzada el órgano enfermo las NPs transportadoras de fármaco deben controlar la liberación de su contenido. El hecho de poder concentrar el fármaco en su lugar de acción o de absorción ofrece la posibilidad de minimizar los efectos secundarios y aumentar el índice terapéutico de la molécula en cuestión.

El problema de su toxicidad llega a la hora de la respuesta inmunitaria frente a estas moléculas extrañas. La respuesta puede ser por medio de anticuerpos que se acoplen a dominios proteicos extraños; o a la opsonización de células blancas como monocitos o macrófagos por medio de la fagocitosis. La opsonización deriva a una mayor toxicidad de bazo e hígado por acumulación del material componente de las NPs. Se ha observado que el recubrimiento de las NPs con diferentes elementos como Polientilenglicol evita la opsonización e introducir proteínas de albúmina evita además el aclaramiento renal y favorece la internalización en tejidos⁽⁴⁾.

CONCLUSIÓN

La elección del tamaño de partícula va a condicionar el comportamiento final del fármaco, prefiriéndose entre 50-200 nm, de esa forma se evita que por aclaramiento renal no se alcancen niveles plasmáticos adecuados o que sean opsonizadas por macrófagos. Los efectos tóxicos de las NPs, derivan de la muerte celular por apoptosis y la generación de especies reactivas de oxígeno, anión superóxido, agua oxigenada, y radicales hidroxilo, en la membrana mitocondrial. El aumento del estrés oxidativo modifica proteínas y DNA. Si el daño es continuado la propia célula pondrá en marcha finalmente el mecanismo de muerte inducida o apoptosis.

A dosis prolongadas la acumulación de los metales o demás fármacos, ya sea dentro de las células o por fagocitosis de macrófagos o monocitos puede desencadenar inflamación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mostafalou S, *et al.*. Different biokinetics of nanomedicines linking to their toxicity; an overview. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences* . 2013,21(1):14.
2. Pandey R, Ahmad Z. Nanomedicine and experimental tuberculosis: facts, flaws, and future. *Nanomedicine nanotechnology biology and medicine* 2011,7(3):259–72.
3. Adeli M, *et al.* Synthesis of new hybrid nanomaterials: promising systems for cancer therapy. *Nanomedicine nanotechnology biology and medicine* 2011,7(6):806–17.
4. Yildirimer L, *et al.*. Toxicology and clinical potential of nanoparticles. *Nano today* [Internet]. 2011 Dec [cited 2013 Feb 27];6(6):585–607.
5. Desai N. Challenges in development of nanoparticle-based therapeutics. *The AAPS Journal*, 2012,14(2):282–95.
6. Webster DM, Sundaram P, Byrne ME. Injectable nanomaterials for drug delivery: Carriers, targeting moieties, and therapeutics. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* [Internet]. 2013 Jan 8 [cited 2013 Mar 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313176>.
7. You C, *et al.* The progress of silver nanoparticles in the antibacterial mechanism, clinical application and cytotoxicity. *Molecular Biology Reports*. 2012, 39(9):9193–201.
8. Kong B, *et al.* Experimental considerations on the cytotoxicity of nanoparticles. *Nanomedicine London England* [Internet]. 2011;6(5):929–41.
9. Simpson C A *et al.* In vivo toxicity, biodistribution, and clearance of glutathione-coated gold nanoparticles. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. 2013 ,9(2):257–63.

10. Wang M, *et al.* Upconversion nanoparticles: synthesis, surface modification and biological applications. *Nanomedicine nanotechnology biology and medicine* 2011, 7(6):1–20.

RECURSOS ELECTRÓNICOS

Pubmed - A service of the US NIH. Fecha de consulta: 5 Marzo 2013. Disponible en:
<http://>

Recibido: 7 noviembre 2013.

Aceptado: 24 febrero 2014.