

Medicamentos, ¡mejor acompañados!

Javier García

Becario predoctoral del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica. Universidad de Málaga.
jandrovil@hotmail.com

Debido a la intensa revolución tecnológica de las últimas décadas se ha avanzado en muchas áreas del conocimiento, pero es de especial mención el avance alcanzado en el desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas destinadas a tratar patologías o afecciones en la salud humana. Hoy en día no es raro oír hablar de extremidades biónicas, que son controladas por impulsos eléctricos emitidos por los músculos y que sustituyen así la funcionalidad de una extremidad amputada; tampoco de dispositivos que suministran de forma autónoma las dosis apropiadas de insulina a enfermos de diabetes; o incluso de trasplantes de cara entre individuos (¿alguien se acuerda del conocido largometraje "Cara a cara"?). También hemos escuchado hablar de corazones completamente artificiales, aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos en 2006, y que permanecen como implantes permanentes y desde hace ya unas décadas, sabemos que se investiga sobre formas óptimas para suministrar medicamentos, de forma controlada y dirigida sobre el foco de afección.

En la actualidad, los avances técnico-sanitarios están encaminados a seguir directrices que procuran hallar tratamientos poco invasivos y muy específicos para no producir daños colaterales en otros tejidos. Una de las principales metodologías enfocada a tal objetivo reside en el desarrollo de los llamados nanosistemas. Pero, ¿qué son los nanosistemas? Los nanosistemas no son más que estructuras de escala nanométrica (recuérdese que el nanómetro es la milmillonésima del metro) que presentan la capacidad de interactuar con componentes celulares y moleculares de forma altamente específica.

Los nanosistemas desarrollados y propuestos hasta el momento para su utilización biomédica, son los siguientes:

i) *Liposomas*: Vesículas compuestas por una membrana fosfolipídica de composición y proporciones semejantes a la de las membranas celulares. Este nanosistema presenta un gran volumen acuoso en el que, generalmente, contiene un compuesto activo.

ii) *Puntos cuánticos*: Esferas de tamaño comprendido entre 2 a 8 nm, que tienen un núcleo sintetizado por la combinación de elementos de los grupos II y III con elementos de los grupos VI y V de la tabla periódica de los elementos químicos, respectivamente. Estas esferas presentan una cubierta de solventes no polares o solubles en medio acuoso a la que se puede incorporar ligandos u otros componentes.

iii) *Dendrimeros*: Son moléculas poliméricas esféricas, compuestas por un núcleo central y capas alternantes de monómeros.

iv) *Nanotransportadores*: Partículas sintetizadas con polímeros naturales, sintéticos o semisintéticos, capaces de albergar la sustancia activa, ya sea en su superficie o en su interior, para transportarlo hacia una diana específica.

No todos los nanosistemas cumplen los propósitos para los que fueron desarrollados, de tal manera que no ofrecen la misma versatilidad para el desarrollo de distintos tratamientos. No obstante, el sistema de nanotransportadores es el que ha despertado mayores expectativas en cuanto a su potencial para desarrollar la nueva tecnología para la administración de medicamentos.

Las características que debe poseer un nanotransportador para garantizar una terapia eficiente, son:

1. Poder transportar, de forma eficiente, gran cantidad de medicamento.
2. Ser capaz de liberar de forma controlada el medicamento, evitando una liberación masiva durante los primeros minutos.
3. Que el nanotransportador sea capaz de degradar el medicamento de forma controlada.
4. Permitir el diseño de superficies para controlar el destino de la liberación *in vivo*.
5. Poseer propiedades que faciliten el análisis visual de la dinámica del fármaco a través de técnicas de imagen, lo que resulta muy útil para el diagnóstico.

Los nanotransportadores están constituidos por iones metálicos, que establecen enlaces químicos con moléculas orgánicas, dando lugar a estructuras tridimensionales con aspecto de poros interconectados entre sí mediante enlaces muy flexibles. Debido a esta flexibilidad, los poros al hidratarse aumentan de tamaño y se abren facilitando el acceso al interior del nanotransportador de las moléculas de una disolución. De esta forma, la estructuras aumentan de tamaño sin romper ningún enlace y manteniendo la estructura cristal del material, que por lo tanto conserva intacta su funcionalidad.

Este tipo de nanosistemas posee mayor capacidad para transportar medicamentos, pues, además de incorporar dichos medicamentos, también es capaz de adsorber moléculas del medicamento en la superficie del nanotransportador. Una vez incorporado el medicamento en los nanotransportadores, éstos son sometidos a un tratamiento en el que se le añaden capas hidrofílicas que favorecen su solubilidad en el medio acuoso y evitan su agregación, favoreciendo su distribución. Uno de los polímeros sintéticos más utilizados para esta finalidad es el polietilenglicol, polímero que ejerce una repulsión estérica entre proteínas y células sanguíneas, lo que lo convierte en hematocompatible.

Dentro de la categoría de los nanotransportadores, existe gran variedad de materiales que han sido utilizados para dirigir de forma específica medicamentos hacia una diana terapéutica concreta, pero la gran mayoría presentan limitaciones. En cambio, los nanotransportadores fabricados con moléculas de carboxilato de hierro (III) enlazadas entre sí mediante moléculas orgánicas, tales como fumaratos, tetrametileraftalato, trimesato, entre otras, son un tipo de nanotransportador muy prometedor. Dependiendo



del tipo de molécula orgánica que se una a las moléculas de carboxilato de hierro (III), los nanotransportadores, adquieren distinta topología y morfología, lo que determinará muchas otras de sus características. En general son partículas de naturaleza no tóxica, ventaja a la que se le suma la gran capacidad que presentan para incorporar distintos tipos de medicamentos.

Ante las buenas expectativas que se pronostican para el uso farmacológico de los nanotransportadores de carboxilato de hierro (III), los miembros de un grupo de investigación del Instituto Lavoisier de la Universidad de Versalles realizaron experimentos utilizando este sistema de transporte de drogas para evaluar su eficiencia en sistemas biológicos complejos. En primer lugar, realizaron estudios de citotoxicidad *in vitro* sobre cultivos celulares en macrófagos de ratón, experimentos que confirmaron que los nanotransportadores de carboxilato de hierro (III) presentan baja citotoxicidad. También, se investigó la naturaleza biodegradable de estos nanotransportadores *in vitro*. Los resultados determinaron que los nanotransportadores que eran más fácilmente degradados eran aquellos constituidos por moléculas orgánicas enlazantes de fumarato y trimesato, de forma tal que tras 7 días de incubación a 37 °C las partículas perdían su cristalización, indicando una degradación razonable de los nanotransportadores en condiciones *in vitro*.

Dados los buenos resultados de estas aproximaciones *in vitro*, los científicos anteriormente citados realizaron ensayos de toxicidad *in vivo*. Para ello, usaron como modelo de estudio ratas hembras Wistar, a las que se le administraron durante un mes, mediante vía intravenosa, soluciones de distintos tipos de nanotransportadores de carboxilato de hierro (III).

Al comparar la población de ratas control con la población de ratas tratadas con inyecciones que contenían nanotransportadores, no se observaron diferencias significativas en los diferentes indicadores analizados, a excepción del peso del hígado y del bazo. Transcurridos entre uno y tres meses tras la última administración intravenosa de nanotransportadores, tanto el hígado como el bazo, recuperaron el peso normal, lo que indica que la acumulación de nanotransportadores en el organismo es un proceso reversible. Otro resultado probado tras la inyección de nanotransportadores fue la ausencia de respuesta

inmune y reacciones inflamatorias, hecho que manifiestan la ausencia de toxicidad *in vivo*. La nula toxicidad de estas partículas se ve también apoyada por la ausencia de activación del citocromo P-450 (una molécula esencial en el procesado oxidativo de múltiples sustratos y un "sensor" molecular de la actividad de diversos fármacos), lo que sugiere la excreción directa de estas partículas.

Estos sistemas, además de dirigir los medicamentos de forma específica, favorecen la estabilidad de algunos medicamentos en soluciones acuosas, como es el caso del *busulfan*, un medicamento utilizado para tratar la leucemia. Debido a la escasa estabilidad en agua de este medicamento, se administra disuelto en un solvente orgánico tóxico (N,N'-dimetilacetamida) que microcristaliza en los vasos venosos de pequeño tamaño en el hígado, de forma que puede provocar enfermedades por oclusión del sistema venoso de este órgano.

La comparación de la cinética de la liberación del medicamento frente al perfil de degradación de los nanotransportadores indica que la liberación del medicamento está gobernado, principalmente, por la difusión a través de los poros junto con la interacción del medicamento con la matriz extracelular y no por la degradación de los nanotransportadores. De esta forma, el medicamento se libera de forma progresiva y en su forma activa. También se realizaron estudios similares para otros tipos de medicamentos, en los que se obtuvieron perfiles semejantes. Los nanotransportadores actúan a modo de esponjas moleculares, creando un microambiente favorable para los medicamentos, a la vez que favorecen su lenta liberación, acción que favorece la llegada del medicamento al foco diana sin perder su actividad ni ser degradado en otros tejidos u órganos. Junto a la posibilidad de dirigir medicamentos de forma específica y localizada, los nanotransportadores también pueden ser utilizados para obtener imágenes de resonancia magnética nuclear, gracias a que en su estructura molecular presentan átomos de hierro, que actúan como agentes de contraste para esta técnica de diagnóstico.

Lecturas recomendadas para saber más:

- Davda J, Labhasetwar V (2002). Characterization of nanoparticle up take by endothelial cells. *International Journal Pharmacology* 233: 51-59
- Horcajada P, Chalati T, Christian Serre C, Gillet B, Sebric C, Baati T, F. Eubank J, Heurtaux D, Clayette P, Kreuz C, Chang J, Hwang YK, Marsaud V, Bories P, Cynober L, Gil S, Férey G, Couvreur P, Gref R (2010). Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nature Materials* 9:172-178
- Kreuter J (1991). Liposomes and nanoparticles as vehicles for antibiotics. *Infection* 4: S224-S228.