

## Nanopartículas: Un sistema de entrega de antifúngicos

Laura Estela Castrillón Rivera\*, Alejandro Palma Ramos, Jorge Ismael Castañeda Sánchez, Violeta Espinosa Antúnez

Laboratorio de Inmunología, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, México

\*Autora de correspondencia: lcrivera@correo.xoc.uam.mx

Recibido: 7 de septiembre de 2023

Revisado: 10 de abril de 2024

Aceptado: 13 de abril de 2024

### RESUMEN

**Introducción:** El aumento en la incidencia de patologías en las que los hongos aparecen como patógenos emergentes, se asocia principalmente con hongos oportunistas así como con la susceptibilidad en pacientes con cierto grado de inmunodeficiencia debido a que presentan algunos factores de riesgo como son la neutropenia, diabetes, cirugías, abuso de tratamiento con antibióticos, enfermedades nosocomiales y pacientes transplantados entre otros. A la fecha la terapia antifúngica está muy lejos de ser ideal porque además de la resistencia a los antifúngicos, existe una limitación de su disponibilidad como consecuencia de su toxicidad, así como a la disminución de la efectividad del fármaco en forma libre, mínima penetración restringida a tejidos, disminución de la biodisponibilidad, pobre farmacocinética, falta de selectividad, efectos colaterales severos y baja solubilidad en agua: Por esta situación, se obliga a contar con nuevas medidas terapéuticas que sean eficientes para combatir principalmente a las micosis invasivas, de ahí el objetivo del presente trabajo de revisión para conocer el estado del arte de los diversos sistemas de entrega de antifúngicos. **Desarrollo del tema:** La presente revisión bibliográfica aborda los siguientes aspectos relacionados con: a) Tipos y estructura de los nanomateriales, b) Actividad antifúngica de nanopartículas y c) Evaluación in vivo y citotoxicidad de nanopartículas. **Conclusión:** El desarrollo de nuevas tecnologías y síntesis de nanomateriales surge como una posible alternativa para el tratamiento de las infecciones por hongos. En este trabajo se presentan los principales avances relacionados con nanomateriales diseñados como un posible sistema de entrega de antifúngicos.

*Palabras clave:* Nanotecnología, nanomateriales, nanopartículas, antifúngicos.

## SUMMARY

### Nanoparticles: A delivery system for antifungals

**Introduction:** The increase in the incidence of pathologies in which fungi appear as emerging pathogens is mainly associated with opportunistic fungi as well as susceptibility in patients with a certain degree of immunodeficiency because they present some risk factors such as neutropenia, diabetes, surgeries, abuse of antibiotic treatment, nosocomial diseases and transplant patients among others. To date, antifungal therapy is far from being ideal because in addition to resistance to antifungals, there is a limitation of their availability as a consequence of their toxicity, as well as the decrease in the effectiveness of the drug in free form, minimal restricted penetration to tissues, decreased bioavailability, poor pharmacokinetics, lack of selectivity, severe side effects and low water solubility: Due to this situation, it is necessary to have new therapeutic measures that are efficient to combat mainly invasive mycoses, hence the objective of this review work to know the state of the art of the various antifungal delivery systems. **Development of the topic:** This bibliographic review addresses the following aspects related to: a) Types and structure of nanomaterials, b) Antifungal activity of nanoparticles and c) *In vivo* evaluation and cytotoxicity of nanoparticles. **Conclusion:** The development of new technologies and synthesis of nanomaterials emerges as a possible alternative for the treatment of fungal infections. In this work, the main advances related to nanomaterials designed as a possible delivery system for antifungals are presented.

*Keywords:* Nanotechnology, nanomaterials, nanoparticles, antifungals.

## RESUMO

### Nanopartículas: um sistema de entrega antifúngico

**Introdução:** O aumento da incidência de patologias em que os fungos aparecem como patógenos emergentes está principalmente associado a fungos oportunistas bem como à suscetibilidade em pacientes com certo grau de imunodeficiência por apresentarem alguns fatores de risco como neutropenia, diabetes, cirurgias, abuso de tratamento com antibióticos, doenças nosocomiais e pacientes transplantados, entre outros. Até à data, a terapia antifúngica está longe de ser ideal porque além da resistência aos antifúngicos, existe uma limitação da sua disponibilidade em consequência da sua toxicidade, bem como a diminuição da eficácia do medicamento

na forma livre, penetração mínima restrita aos tecidos, diminuição da biodisponibilidade, má farmacocinética, falta de seletividade, efeitos colaterais graves e baixa solubilidade em água: Devido a esta situação, é necessário ter novas medidas terapêuticas que sejam eficientes para combater principalmente micoses invasivas, daí o objetivo deste revisar trabalhos para conhecer o estado da arte dos diversos sistemas de entrega de antifúngicos. **Desenvolvimento do tema:** Esta revisão bibliográfica aborda os seguintes aspectos relacionados a: a) Tipos e estrutura de nanomateriais, b) Atividade antifúngica de nanopartículas e c) Avaliação in vivo e citotoxicidade de nanopartículas. **Conclusão:** O desenvolvimento de novas tecnologias e síntese de nanomateriais surge como uma possível alternativa para o tratamento de infecções fúngicas. Neste trabalho são apresentados os principais avanços relacionados aos nanomateriais concebidos como um possível sistema de entrega de antifúngicos.

*Palavras-chave:* Nanotecnología, nanomateriais, nanopartículas, antifúngicos.

## INTRODUCCIÓN

La nanotecnología es el estudio, diseño, creación, síntesis, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales a través del control de la materia a nanos escala (de 1 a 100 nm) [1, 2]. Es una tecnología que manipula la estructura a nivel molecular de los materiales para cambiar sus propiedades intrínsecas y lograr comportamientos únicos, lo que ha permitido su aplicación en diversos campos industriales como son el de la construcción, electromecánica, alimentos, textil, farmacéutico y cosmético entre otros.

En el campo de la industria farmacéutica, esta tecnología tiene el potencial para optimizar los procesos industriales, crear productos innovadores y aportar soluciones a problemáticas críticas de solubilidad. Estos sistemas tienen como principal ventaja que mejoran los aspectos farmacológicos de las formulaciones convencionales, disminuyen sus efectos tóxicos y aumentan el tiempo de liberación y estabilidad porque pueden ser dosificados por diferentes vías de administración.

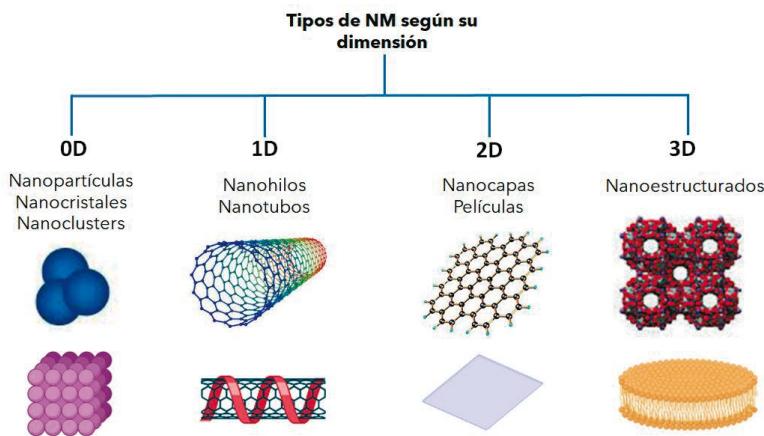
Los nanomateriales pueden tener diferentes tamaños, formas, naturaleza química y diferente procedencia. Estos pueden agruparse por varias categorías pero una de ellas depende de sus dimensiones, según lo siguiente [3]:

**Nanomateriales de dimensión 0:** Como son los fullerenos, nanopartículas metálicas como las de oro y plata, nanoarcillas, y “quantum-dots”. Todas sus dimensiones se encuentran dentro de la nanos escala y se les considera como nanopartículas.

**Nanomateriales unidimensionales 1D:** Poseen solo dos dimensiones dentro de la nanoescala como son los nanotubos y las nanofibras de carbono, tienen la finalidad de mejorar la conductividad eléctrica en adhesivos y pinturas.

**Nanomateriales bidimensionales 2D:** Poseen tres dimensiones dentro de la nanoescala entre los que se encuentran como monocapas, películas multicapa y el grafeno.

**Nanomateriales tridimensionales 3D:** Son materiales nanoestructurados como los policristales, nanobolas, nanobobinas y nanoflores.



**Figura 1.** Clasificación de nanomateriales según su dimensión.

Fuente: Modificado de Estrada-Flores *et al.* (2023) [3].

Otra clasificación de las nanopartículas (NPs) y nanomateriales (NMs) se basa en propiedades como el área superficial, la composición química, la química de superficie, el tamaño de partícula, distribución, morfología, carga superficial, formación de aglomerados, agregados, estructura cristalina, o la solubilidad [4].

En base a estas características, la clasificación de las NPs depende de su composición química, dividiéndose en NPs orgánicas, NPs poliméricas, dendrímeros, liposomas y micelas, y NPs inorgánicas, partículas de oro, plata, óxido de hierro, sílice mesoporo y nanotubos de carbono.

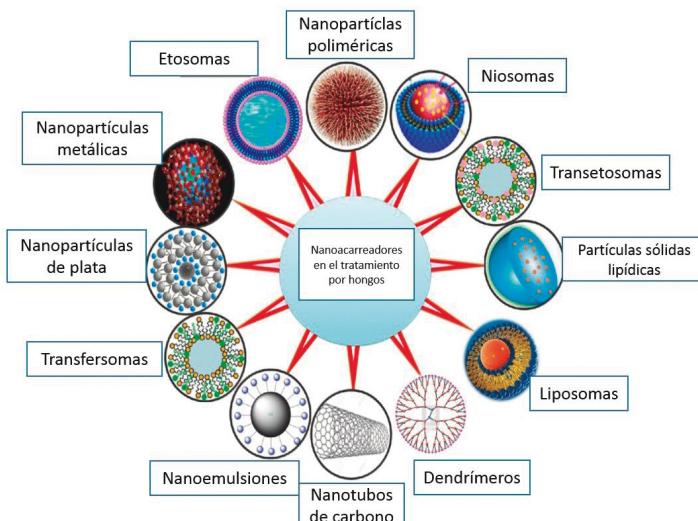
### Nanotransportadores

Existen aproximadamente 80 tipos de drogas antifúngicas que incluyen los polienos (anfotericina B), alilaminas, azoles (fluconazol, itraconazol, posaconazol etc.) análogos de pirimidina y equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) [5], sin

embargo, cada categoría tiene sus limitaciones relacionadas con su espectro de actividad, desarrollo de resistencia y toxicidad que en muchos casos está asociada con su baja solubilidad lo que puede manifestarse en una variedad de consecuencias no deseadas para la correcta administración de fármacos, afectando su biodisponibilidad, su liberación incompleta de la dosificación y la presencia de alta variabilidad de respuesta entre los pacientes.

Además del uso de las NPs mismas utilizadas como antifúngicos, la encapsulación de fármacos antimicóticos dentro de nanoestructuras utilizadas como vehículos de entrega, permite mejorar su solubilidad así como su actividad, tiempo de vida media, reducir sus efectos secundarios o adversos [5-9]. Por otra parte, la adición de antifúngicos a NPs puede beneficiar su eficacia porque aumenta su rugosidad y pueden generar daño mecánico en su célula blanco. Cuando los antifúngicos se encapsulan en NPs más que recubriendolas se puede reducir su toxicidad como se ha demostrado con la Anfotericina B [10, 11].

Se han estudiado diferentes nanoestructuras (Figura 2) para la entrega de estos fármacos que pueden ser útiles para enfermedades de la piel y micosis sistémicas, entre los que se encuentran [8, 12, 13]: *i*) los sistemas de vesículas: liposomas, transferosomas, etosomas, transetosomas y niosomas, *ii*) Nanopartículas: NP poliméricas, NP metálicas, *iii*) nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) transportadores lipídicos nanoestructurados (NLCs), *iv*) nanoemulsiones, *v*) nanotubos de carbón, y *vi*) dendrímeros.



**Figura 2.** Nanotransportadores diseñados para el tratamiento antifúngico.

Fuente: Modificado de Vijay *et al.* (2021) [8].

Las principales formulaciones diseñadas como transportadores de antifúngicos se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Antimicóticos evaluados como nanosistemas.

Nanoestructura	Mico	Eco	Keto	Clotr	Itrac	Fluc	Vori	Terb	Naft	Bute	Anfo	Nist	Sulc	Sert	Tebu	Nata	Anid	Tico
Niosomas	x	x	x	x	x	x			x			x						
SLN	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x				x		
Microemulsiones	x	x	x	x	x	x	x		x									
Liposomas	x	x	x	x	x	x		x			x	x				x		
Nanoemulsiones	x	x	x									x	x					
Nanoesponjas	x	x		x														
Transferosomas	x			x	x						x							
NLC		x	x	x	x	x						x						
Etosomas		x		x			x	x			x							
Trasetosomas		x					x											
Micelas poliméricas	x		x			x												
Spanlasticos			x	x	x	x					x							
Dendrímeros			x	x														
Emulgel polimérico				x		x							x					
Polimerosomas						x	x				x							
Nanopartículas sílica	x				x	x					x			x				
Microesponjas																		
Nanopartículas quitosán	x	x													x			
Nanopartículas metálicas					x	x					x	x						
PLGA						x					x							

**Mico:** Miconazol, **Eco:** Econazol, **Keto:** Ketoconazol, **Clotr:** Clotrimazol, **Itrac:** Itraconazol, **Fluc:** Fluconazol, **Vori:** Voriconazol, **Terb:** Terbinafina, **Naft:** Naftifina, **Bute:** Butenafina, **Anfo:** Anfotericina B, **Nist:** Nistatin, **Sulc:** Sulconazol, **Sert:** Sertaconazol, **Tebu:** Tebuconazol, **Nata:** Natamicina, **Anid:** Anidulafungina, **Tico:** Ticonazol. Fuente: Younus *et al.* (2022) [10], Fernández-García *et al.* (2017) [11], Sousa *et al.* (2020) [14], Jangiu *et al.* (2022) [15], Du *et al.* (2021) [16].

Las características estructurales y funcionales de estas formulaciones son:

#### *Liposomas:*

Estas estructuras fueron los primeros nanotransportadores empleados en la clínica, son estructuras vesiculares de entre 50 y 100 nm compuestas de una doble capa de fosfolípidos como la fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidiletanolamina y fosfatidilsísera, ofrecen protección contra la degradación y una liberación sostenida, presentan

muy baja toxicidad, sin embargo tienen baja eficiencia en la encapsulación, se fusionan fácilmente con las membranas y presentan fuga de fármaco para evitar esta situación se ha incorporado colesterol en su superficie favoreciendo así su estabilidad. Además se ha utilizado el polietilenglicol (PEG) en su superficie para crear un escudo protector que prolonga el tiempo de vida media de estas estructuras en la circulación sanguínea, formando una capa de hidratación que retrasa el reconocimiento y captura por el sistema reticulendoendotelial [17]. Se pueden sintetizar liposomas multilaminares resultado liposomas de diferentes tamaños de 20 a 300 nm, existe una relación directa entre el nivel de penetración de los liposomas y su tamaño, penetrando más cuanto menor sea su tamaño [18]. Se ha reportado que para los antifúngicos como croconazol, econazol, fluconazol, ketoconazol, hidrocloruro de terbinafina, tolnaftato y miconazol atrapados en nanoliposomas mejoran la penetración en piel y sus efectos biológicos [19].

#### *Transferosomas*

Son vesículas elásticas ultra-deformables y biocompatibles elaboradas con fosfolípidos naturales y surfactantes no iónicos. Debido a su estructura pueden “cargar” tanto moléculas hidrosolubles como liposolubles, tienen una alta velocidad de flujo y penetración a través de la piel [20].

#### *Etosomas*

Son vesículas suaves, no invasivas, maleables que permiten diseminar el fármaco en la circulación sanguínea y las capas profundas de la piel, están compuestas de lípidos, etanol (10-50%) y agua. Cuando las concentraciones de alcohol son altas, le confiere una carga negativa a la vesícula, reduciendo su tamaño y favoreciendo la biodisponibilidad terapéutica del fármaco [21].

#### *Transetosomas*

Son una combinación de transferosomas y etosomas ya que contienen fosfolípidos y alta concentración de alcohol (30-40%), emulsificantes y agua. Esta composición debilita la bicapa lipídica aumentando su deformabilidad y reduciendo la tensión interfacial favoreciendo la permeabilidad en piel por la capacidad del alcohol a intercalarse en los lípidos intercelulares aumentando la fluidez de los lípidos y disminuyendo la densidad de la capa lipídica. Se ha desarrollado una formulación con voriconazol demostrando su actividad contra *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus fumigatus* [22].

#### *Niosomas*

Son liposomas compuestos de surfactantes de cadena simple en combinación con colesterol, son no tóxicos, biodegradables y estables forman una bicapa en medio acuoso que resultan en la liberación controlada del fármaco. Estos sistemas pueden acarrear

moléculas lipofílicas e hidrofílicas. Pueden dosificarse por vía parenteral, oral y tópica. La revisión en la literatura demuestra las ventajas de los niosomas en la entrega de anti-fúngicos con superioridad sobre otros sistemas de nanotransportadores [23].

#### *Nanopartículas poliméricas*

Son estructuras sólidas con propiedades coloidales de tamaño de 10-1000 nm, el fármaco se distribuye en la matriz por lo que puede ser liberado de manera sostenida. Las NPs poliméricas que se forman por cadenas de estructuras químicas idénticas llamadas monómeros que pueden ser de origen natural o sintético como son el alginato, quitosano, PGLA (ácido glicólico/ácido láctico) o por PLC (policaprolactonas) lo que les permite ser biocompatibles y biodegradables [24].

La superficie de las NPs poliméricas también es el lugar para la conjugación de ligandos, con el objetivo de apuntar a receptores específicos de tejidos y órganos. La modificación de la superficie de las NPs, con proteínas específicas, anticuerpos y otras biomoléculas, se puede utilizar para diseñar fármacos que actúen selectivamente en tejidos particulares.

El tamaño de las NPs poliméricas utilizadas como sistemas de administración de fármacos debe ser lo suficientemente grande (diámetro de ~ 100 nm) para evitar su escape rápido de los capilares sanguíneos y la filtración renal, pero lo suficientemente pequeño (NP < 50 nm) para evitar la eliminación por el sistema de fagocitos mononucleares [6].

#### *Nanopartículas metálicas*

La actividad antimicrobiana de metales como plata (Ag), cobre (Cu), oro (Au), titanio (Ti), y zinc (Zn), cada uno con varias propiedades, mecanismos y espectros de acción, ha sido utilizada desde hace siglos [25]. Son las nanoestructuras mejor evaluadas ya que presentan propiedades ópticas, magnéticas y catalíticas únicas, la morfología y tamaño son muy importantes dependiendo de la aplicación final, formadas principalmente por oro (AuNPs), plata (AgNPs), cobre (CuNPs), titanio (TiNPs), níquel (Ni/NiONPs), óxido de silicio (SiO<sub>2</sub>NPs) y hierro (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)NPs, entre otras [26]. Las NPs metálicas se han propuesto para la liberación intracelular de fármacos. Su superficie puede ser funcionalizada con anticuerpos o fármacos para promover el reconocimiento, permanencia y acumulación de estos sistemas en el órgano blanco. Adicionalmente, puede ser posible dirigirlas a un órgano o tejido determinado por acción de un campo magnético exterior, para quedar desmagnetizadas una vez que el campo sea retirado.

#### *Nanopartículas lipídicas sólidas (SLN)*

Son una forma alternativa en la administración de fármacos lipofílicos con acción de liberación sostenida, están compuestas de lípidos en fase sólida a temperatura ambiente

y de surfactantes para su emulsificación, tienen una capacidad de carga limitada, son biodegradables y con buena tolerancia. Se han utilizado para los antimicóticos azoles que son extremadamente insolubles en agua y susceptibles a la degradación por oxidación e hidrólisis lo que limita su biodisponibilidad y por tanto su efecto. Al tener lípidos conjugados con fármacos es factible cargar tanto moléculas hidrofílicas como lipofílicas [12].

#### *Transportadores lipídicos nanoestructurados (NLCs)*

La adición de lípidos líquidos en los que el fármaco es más soluble genera nuevos sistemas nanoestructurados conocidos como transportadores lipídicos nanoestructurados, están compuestos de lípidos fisiológicamente compatibles, agua y agentes emulsificantes/surfactantes/cosurfactantes como aceites (cetilo V, aceite de coco), lípidos sólidos como cera de abeja, ácido palmítico), contraiones (hexaedecil fosfato, monodecil fosfato y como agentes emulsificantes (lecitina de huevo, alcohol polivinílico). La presencia de la mezcla de lípidos genera una estructura amorfa que mejora la capacidad de carga de fármacos lipofílicos.

#### *Nanoemulsiones*

Son partículas que transportan fármacos con arreglos moleculares coloidales de tamaños de 10 a 1000 nm. El fármaco liposoluble se incorpora en la fase oleosa o en la interface aceite-agua. Pueden ser gotas de lípidos de tamaño submicrónico (20-200 nm) con baja tensión superficial, estabilizadas con surfactantes que previenen la acumulación y coalescencia en una solución acuosa. Sus ventajas permiten aumentar la velocidad de absorción, ayudan a solubilizar fármacos liposolubles y pueden ser administrados por varias rutas aumentando la biodisponibilidad, son termodinámicamente estables, reducen la dosificación frecuente y los efectos adversos. Sin embargo se ha visto que expulsan el fármaco debido a reacomodo de lípidos durante su almacenamiento. Recientemente se ha reportado la actividad de estas nanoemulsiones con anfotericina B contra biopelículas del patógeno emergente *Candida auris* sugiriendo su posible uso terapéutico [27].

#### *Nanotubos de carbono (NTCs)*

Existen diferentes tipos de NTC's en función de las capas de grafito que los forman, pueden ser nanotubos de carbono de pared sencilla (SWCN T's por sus siglas en inglés) y nanotubos de carbono de pared múltiple (M'h'CNT 's) que pueden considerarse como capas de láminas de grafito enrolladas concéntricamente donde cada átomo de carbono está unido con otros tres mediante hibridación.

Algunos fármacos a base de proteínas necesitan ser administrados vía intravenosa ya que por vía oral el pH del estómago no es favorable para la biodistribución del fármaco. Este problema, ha servido de base en investigaciones donde los NTC's transportan este tipo de fármacos dentro de las célula. Tienen excelentes propiedades que pueden ser modificadas mediante la funcionalización química. Una de las propiedades físicas a modificar es su dispersión, lo que ayuda a que sus aplicaciones biológicas y médicas [28].

### *Dendrímeros*

Los dendrímeros son un tipo de macromoléculas poliméricas de tamaño nanométrico que se caracterizan por presentar una estructura muy bien definida, con baja polidispersidad y un exterior multivalente con posibilidad de funcionalización. Son nanoestructuras obtenidas empleando macromoléculas como la poliamidoamina (PAMAM), polipropilenimina y poliaril-éter. Son ampliamente ramificadas con un núcleo interno. Su tamaño va de 1-100 nm. Tienen un índice de polidispersabilidad, múltiples sitios de unión, tamaño bien definido y su estructura puede modificarse fácilmente para cambiar sus propiedades. Los dendrímeros son eficientes como transportadores de fármacos antimicóticos pero también muestran acción antifúngica *per se*. Se han evaluado tioconazol, nistatina, triclosan, terbinafina, anfotericina B, itraconazol, clotrimazol y griseofluvina [29].

A la fecha, los principales reportes en donde se han desarrollado nanomateriales como transportadores de antifúngicos se han evaluado en diversos microorganismos de interés en la clínica humana y veterinaria así como en hongos fitopatógenos. La mayor parte de los estudios se han realizado con liposomas y nanopartículas metálicas como AgNPs, AuNPs, ZnONPs, CuNPs. La aparición de nuevos nanosistemas genera numerosos reportes de su actividad biológica en donde se calculan la concentración mínima inhibitoria (MIC<sub>100</sub>, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> o MIC<sub>80</sub> mg/mL) y la concentración mínima fungicida (MFC), su actividad sobre biopelículas maduras o su capacidad de inhibición de su formación, actividad citotóxica y los posibles mecanismos de acción entre otras. Las especies fúngicas más reportadas se encuentran *Candida* y *Aspergillus*.

### **Actividad antifúngica de nanopartículas**

Las nanopartículas presentan un mecanismo de acción totalmente diferente a los antibióticos tradicionales, proporcionando así una nueva alternativa ante la creciente resistencia y aunque la actividad antimicrobiana se ha descrito ampliamente en bacterias [30, 31], sus propiedades pueden hacerlas útiles como agentes antimicóticos y su efectividad no solo depende de su estructura sino del tipo de patógeno contra el cual están formuladas (Tabla 2) [15].

**Tabla 2.** Especies fúngicas donde se han evaluado diversos nanomateriales utilizados como transportadores de antifúngicos [5, 7, 15, 16, 19, 32, 33]

Género	Especies
<i>Candida</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Candida dubliniensis</i> , <i>Candida auris</i> , <i>Candida guillermondi</i>
<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus terrus</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus brasiliensis</i> , <i>Aspergillus oryzae</i> , <i>Aspergillus aculeatus</i> , <i>Aspergillus nidulans</i> , <i>Aspergillus ochraceus</i>
<i>Fusarium</i>	<i>Fusarium solani</i> , <i>Fusarium moniliforme</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> , <i>Fusarium equistei</i> , <i>Fusarium graminearum</i> , <i>Fusarium culmorum</i> , <i>Fusarium poae</i>
<i>Trichosporon</i>	<i>Trichosporon beigelii</i> , <i>Trichosporon asahii</i>
<i>Trichophyton</i>	<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Trichophyton tonsurans</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>Cryptococcus</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Cryptococcus gatti</i>
<i>Microsporum</i>	<i>Microsporum canis</i> , <i>Microsporum gypseum</i>
<i>Penicillium</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i> , <i>Penicillium notatum</i> , <i>Penicillium expansum</i> , <i>Penicillium herquei</i> , <i>Penicillium expansum</i> , <i>Penicillium brevicompactum</i>
<i>Malassezia</i>	<i>Malassezia furfur</i> , <i>Malassezia pachydermatis</i>
<i>Alternaria</i>	<i>Alternaria alternate</i> , <i>Alternaria solani</i>
<i>Cladosporium</i>	<i>Cladosporium cladosporioides</i> , <i>Cladosporium herbarum</i>
Otros	<i>Sporothrix schenkii</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Botryos cinerea</i> , <i>Mucor plumbeus</i> , <i>Bipolaris sorokiniana</i> , <i>Chaetomium globosum</i> , <i>Magnaporthe grisea</i> , <i>Motierella alpina</i> , <i>Rizoctonia solani</i> , <i>Stachbotrys chartarum</i> , <i>Corticium salmonicolor</i> , <i>Puccinia graminis tritci</i> , <i>Curvularia lunata</i> , <i>Botrytis cinerea</i> , <i>Rhizopus solonifer</i> , <i>Erythricium salmonicolor</i> , <i>Phythium debaryanum</i> , <i>Trichoderma harzianum</i> , <i>Sclerotium rolfsii</i> , <i>Trichotecium roesum</i> , <i>Issaechenka orientali</i>

El tratamiento con NPs cargadas con antifúngicos ha demostrado ser efectivo en contraste con los antifúngicos utilizados en forma libre, ya que son capaces de mostrar capacidad citotóxica hacia hifas o levaduras y que se requieren de concentraciones bajas para alcanzar el mismo efecto.

La exposición de NPs en la pared celular del hongo produce la reducción de su superficie por encogimiento, agregación celular, formación de marcas y poros y deformación en general. Las NPs se incrustan en la pared celular durante la adsorción, las membranas internas sufren distorsión, con deposito alterado de organelos (aumentan las vesículas y vacuolas y disminuye su contenido citoplásmico).

Los principales mecanismos asociados con la actividad antimicrobiana de NPs son [32, 33]: *i*) estrés oxidativo: Las NP atraviesan la membrana y al interior celular ocurre un desbalance oxidativo elevando la concentración de radicales libres de oxígeno (ROS) y con ello el daño a la membrana y ácidos nucléicos ocasionando con la muerte celular; *ii*) iones metálicos: son liberados por las NPs y absorbidos por las membranas celulares ocasionando una alteración del pH y con ello los grupos funcionales modificando la actividad enzimática y cambios estructurales que resultan en daños fisiológicos; y, *iii*) mecanismos no oxidativos: como son la disminución en el metabolismo energético de aminoácidos, carbohidratos y nucleótidos por desregulación enzimática.

### **Evaluación *in vivo* de formulaciones antifúngicas con nanosistemas**

La evaluación de nanosistemas con antimicóticos se ha realizado principalmente en modelos animales (murinos, rata, cobayo o conejo) para candidiasis, aspergilosis, coccidioidomicosis, mucormicosis y criptococosis [34, 35], siendo las NPs metálicas y los liposomas los mejor estudiados.

Para el caso de los reportes en humanos se han presentado con las formulaciones con anfotericina B complejo lipídico de anfotericina B (ABLC), dispersión coloidal de anfotericina B (ABCD), deoxicolato de anfotericina B (D-AmB) o anfotericina B liposomtal (L-AmB) las cuales son las únicas que están disponibles en forma comercial como Fungizone®, Abelcet®, AmBisome®, Amphocil/Ampotec® [11, 14, 16, 36].

### **Citotoxicidad de nanopartículas**

La comprensión de las propiedades de las NPs y su efecto sobre el organismo es crucial antes de su uso clínico, por tanto, la toxicidad debe ser considerada como un factor crítico que para evaluar su uso potencial [37, 38].

La toxicidad es inversamente proporcional al tamaño de las NPs porque se ha demostrado que las de menor tamaño son más tóxicas aún en concentraciones bajas, esto se debe a que tienen mayor área superficial y permite que más moléculas se expongan y por tanto, al haber mayor interacción celular se intensifica su efecto biológico pero también se pueden alcanzar concentraciones que resulten en daño celular, además existe una mayor captación transcelular a través de los epitelios [39].

La actividad y citotoxicidad de las NPs pueden afectar su comportamiento en entornos biológicos, por ejemplo, las NPs biodegradadas y pequeñas causan endocitosis sin dañar la pared celular del hongo, pueden acumularse dentro de la célula y ocasionar cambios intracelulares como alteración de la integridad de los organelos o del genoma [40], esto depende de la toxicidad intrínseca de NPs asociada con su tamaño, forma, área superficial, hidrofobicidad, grado de agregación, rugosidad, composición, partícu-

las utilizadas para su recubrimiento, liberación de la eficiencia de los iones que las forman, tipo de agentes reductores utilizados y el proceso sintético de origen entre otras.

Se ha demostrado la capacidad citotóxica de las nanopartículas de plata (Ag NPs) en diferentes líneas de mamífero reportando un elevado porcentaje de muerte sobre las células humanas THP-1 (“Human leukemia monocytic cell”), MCF7 (“breast cancer cell”), y en las células VERO (riñón de mono), MRC5 (“human fetal lung fibroblast cells”), HUVECs (“Human umbilical vein endothelial cells”) y CHO (“Chinese hamster ovary cells”) demostrando la inhibición de su crecimiento en diferentes porcentajes evitando con ello su uso para la terapéutica por lo que su aplicación clínica aún requiere de mayores estudios [5].

En los últimos años se han reportado los efectos toxicológicos, ecotoxicológicos y genotóxicos de los nanomateriales principalmente en modelos animales y en plantas, lo que genera riesgos potenciales para la salud, la agricultura y para el ambiente. Esta situación ha generado el desarrollo de una nueva disciplina científica denominada nanotoxicología [41].

Se debe reconocer que los estudios de toxicología convencional no aplican para las nanopartículas debido a sus propiedades particulares de estos materiales porque en la actualidad no se cuenta con metodologías estandarizadas que permitan conocer su distribución, eliminación y efectos colaterales asociados con su uso así como su efecto en el ambiente.

El conocimiento de los mecanismos involucrados, los efectos de la acumulación de estos materiales dependiente de su uso a largo plazo y la relación dosis-respuesta aún es desconocida, por tanto, estos nuevos materiales deben ser evaluados de manera exhaustiva que aseguren su inocuidad y actividad y en caso de presentarse efectos adversos contar con alternativas de tratamiento.

## CONCLUSIÓN

El desarrollo de nuevas tecnologías y síntesis de nanomateriales surge como una posible alternativa para el tratamiento de las infecciones por hongos, debido a que el principal objetivo de los sistemas nanoestructurados consiste en la reducción de los efectos indeseables que están relacionados con los sistemas farmacéuticos convencionales y que gracias a sus propiedades fisicoquímicas, permiten ya sea por la composición de sus componentes iónicos los cuales poseen capacidad citotóxica, o bien, sean utilizados como transportadores de fármacos antifúngicos controlando en consecuencia, un sistema de entrega de drogas que puede mejorar el tratamiento de las micosis sin alterar la

calidad de vida del paciente [12]. Sin embargo, como en el caso de todas las nuevas tecnologías, se deben realizar estudios profundos sobre el posible impacto en la salud que podrá tener la implementación de estas nuevas tecnologías antes de ser comercializadas [42].

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del estudio manifestamos no presentar ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. C.G. Lizarazo-Salcedo, E.E. González-Jiménez, C.Y. Arias-Portela, J. Guaraguati-Ariza, Nanomateriales: un acercamiento a lo básico, *Medicina y Seguridad del Trabajo*, **64**(251), 109-118 (2018). URL: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0465-546X2018000200109](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0465-546X2018000200109)
2. F. Diaz del Castillo-Rodríguez, *Lecturas de Ingeniería 20. Introducción a los nanomateriales*, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Izcalli, UNAM, México, 2012, 82 p. URL: [http://olimpia.cuautitlan2.unam.mx/pagina\\_ingenieria/mecanica/mat/mat\\_mec/m6/Introduccion%20a%20los%20nanomateriales.pdf](http://olimpia.cuautitlan2.unam.mx/pagina_ingenieria/mecanica/mat/mat_mec/m6/Introduccion%20a%20los%20nanomateriales.pdf)
3. S.L. Estrada-Flores, C. García-Morales, C.M. Pérez-Berumen, L. Cantu-Sifuentes, Nanomateriales conceptos, aplicación en nanoterapia y regulaciones, *Química Viva*, **22**(1), E0242 (2023). URL: <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/v22n1/E0242.html>
4. T.P.J. Linsinger, G. Roebben, C. Solans, R. Ramsch, Reference materials for measuring the size of nanoparticles, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **30**(1), 18-27 (2011). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.09.005>
5. T. Huang, X. Li, M. Maier, N.M. O'Brien-Simpson, D.E. Heath, A.J. O'Connor, Using inorganic nanoparticles to fight fungal infections in the antimicrobial resistant era, *Acta Biomaterialia*, **158**, 56-79 (2023). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.01.019>
6. S. Onoue, S. Yamada, H.-K. Chan, Nanodrugs: pharmacokinetics and safety, *International Journal of Nanomedicine*, **9**, 1025-1037 (2014). Doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S38378>

7. S. Nami, A. Aghebati-Maleki, L. Aghebati-Maleki, Current applications and prospects of nanoparticles for antifungal drug delivery, *EXCLI Journal*, **20**, 562-584 (2021). Doi: <https://doi.org/10.17179/excli2020-3068>
8. M. Vijay, M. Singh, Y. Mishra, N. Charbe, P. Nayak, K. Sudhakar, A.A. Aljabali, H.S. Shahcheraghi, H. Bakshi, A. Serrano-Aroca, *et al.*, Nanoarchitectures in management of fungal diseases: An overview, *Applied Sciences*, **11**(15), 7119 (2021). Doi: <https://doi.org/10.3390/app11157119>
9. S. Alcalá-Alcalá, D. Quintanar-Guerrero, La terapia a nanoescala: ensamble de estructuras liberadoras de fármacos, *Mundo Nano*, **7**(12), 32-48 (2014). URL: <https://www.scielo.org.mx/pdf/mn/v7n12/2448-5691-mn-7-12-32.pdf>
10. I. Younus, J.S. Khan, S. Maqbool, Z. Begum, Antifungal therapy via incorporation of nanostructures: A systematic review for new dimensions, *Physica Scripta*, **97**, 012001 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1088/1402-4896/ac445d>
11. R. Fernández-García, E. de Pablo, M.P. Ballesteros, D.R. Serrano, Unmet clinical needs in the treatment of systemic fungal infections: The role of amphotericin B and drug targeting, *International Journal of Pharmaceutics*, **525**(1), 139-148 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.013>
12. L.E. Castrillón-Rivera, A. Palma-Ramos, Actividad antimicótica de nanopartículas, *Mundo Nano*, **7**(12), 6-18 (2014). URL: <http://www.mundonano.unam.mx/ojs/index.php/nano/article/view/49099/44150>
13. S. Vermaa, P. Utrejab, Vesicular nanocarrier based treatment of skin fungal infections: Potential and emerging trends in nanoscale pharmacotherapy, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **14**(2), 117-129 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.05.007>
14. F. Sousa, D. Ferreira, S. Reis, P. Costa, Current insights on antifungal therapy: Novel nanotechnology approaches for drug delivery systems and new drug from natural sources, *Pharmaceuticals*, **13**(9), 248 (2020). Doi: <https://doi.org/10.3390/ph13090248>
15. A. Jangjou, Z. Zareshahrabadi, M. Abbasi, A. Talaiekhozani, H. Kamyab, S. Chelliapan, A. Vaez, A. Golchin, L. Tayebi, E. Vafa, *et al.*, Time to conquer fungal infectious diseases: Employing nanoparticles as powerful and versatile antifungal nanosystems against a wide variety of fungal species, *Sustainability*, **14**(19), 12942 (2022). Doi: <https://doi.org/10.3390/su141912942>

16. W. Du, Y. Gao, L. Liu, S. Sai, C. Ding, Striking back against fungal infections: The utilization of nanosystems for antifungal strategies, *International Journal of Molecular Sciences*, **22**(18), 10104 (2021). Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms221810104>
17. M.L. Immordino, F. Dosio, L. Cattel, Stealth liposomes: Review of the basic science, rationale and clinical applications, existing and potential, *International Journal of Nanomedicine*, **1**(3), 297-315 (2006). URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.2147/DIJN.1.S633>
18. A. Jersoka, O. Orwar, Liposomes: Technologies and analytical applications, *Annual Review of Analytical Chemistry*, **1**, 801-832 (2008). Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.anchem.1.031207.112747>
19. P. Asadi, A. Mehravar, N. Soltanloo, M. Abastabar, J. Akhtari, Nanoliposome-loaded antifungal drugs for dermal administration: A review, *Current Medical Mycology*, **7**(1), 71-78 (2021). Doi: <https://doi.org/10.18502/cmm.7.1.6247>
20. B. Das, K.A. Nayak, S. Mallick, Chapter 7: Transferosomes: a novel nanovesicular approach for drug delivery, en: A.K. Nayak, M.S. Hasnain, T.M. Aminabhavi, V.P. Torchilin (editores), *Systems of Nanovesicular Drug Delivery*, Academic Press, 2022, pp. 103-114. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91864-0.00022-X>
21. M.K. Bhalaria, S. Naik, A.N. Misra, Ethosomes: a novel delivery system for antifungal drugs in the treatment of topical fungal diseases, *Indian Journal of Experimental Biology*, **47**(5), 368-375 (2009). URL: <https://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/4209/1/IJEB%2047%285%29%20368-375.pdf>
22. M. Farooq, F. Usman, S. Zaib, S.H. Shah, Q.A. Jamil, F.A. Sheikh, A. Khan, S. Rabea, S.A.A. Hagra, G.E.-S. Batiha, *et al.*, Transethosomes for enhancing antifungal and antileishmanial activity, *Molecules*, **27**(10), 3347 (2022). Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27103347>
23. M. Osanloo, S. Assadpour, A. Mehravar, M. Abastabar, J. Akhtari, Niosome-loaded antifungal drugs as an effective nanocarrier system: A mini review, *Current Medical Mycology*, **4**(4), 31-36 (2018). Doi: <https://doi.org/10.18502/cmm.4.4.384>

24. S. Wu, W. Guo, B. Li, H. Zhou, H. Meng, J. Sun, R. Li, D. Guo, X. Zhang, R. Li, W. Qu, Progress of polymer-based strategies in fungal disease management: Designed for different roles, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, 1142029 (2023). Doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1142029>
25. C. Malarkodi, S. Rajeshkumar, K. Paulkumar, M. Vanaja, G. Gnanajobitha, G. Annadurai, Biosynthesis and antimicrobial activity of semiconductor nanoparticles against oral pathogens, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, **2014**, 347167 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1155/2014/347167>
26. M.K. Gregorio-Jáuregui, J.E. Rivera-Salinas, H. Saade-Caballero, G.R. López-Campos, L.J. Martínez-Hernández, A. Ilina, *Las nanopartículas magnéticas y sus múltiples aplicaciones*, Universidad Autónoma de Coahuila, México, pp. 397-411. URL: <https://ciqa.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1025/494/1/Las%20nanopart%C3%ADculas%20magn%C3%A9ticas%20y%20sus%20m%C3%BAltiples%20aplicaciones.pdf>
27. G.D. Marena, A. Ruiz-Gaitán, V. García-Bustos, M.A. Tormo-Mas, J.M. Pérez-Royo, A. López, P. Bernarbe, M.D. Pérez Ruiz, L. Zaragoza-Macian, C. Vicente-Saez, *et al.*, Nanoemulsion increases the antifungal activity of Amphotericin B against four *Candida auris* clades: *In vitro* and *in vivo* assays, *Microorganisms*, **11**(7), 1626 (2023). Doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms110716264>
28. M.L. Andrade-Cuel, L.I. López-López, A. Sáenz-Calindo, Nanotubos de carbono: funcionalización y aplicaciones biológicas, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, **43**(3), 9-18 (2012). URL: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v43n3/v43n3a2.pdf>
29. T.D. Mlynarczyk, J. Dlugaszewska, A. Kaluzna-Mlynarczyk, T. Goslinski, Dendrimers against fungi - A state of the art review, *Journal of Controlled Release*, **330**, 599-617 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.12.021>
30. L. Wang, C. Hu, L. Shao, The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future, *International Journal of Nanomedicine*, **12**, 1227-1249 (2017). Doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S121956>
31. J.Y. Slavin, J. Asnis, U.O. Hafeli, H. Bach, Metal nanoparticles: understanding the mechanisms behind antibacterial activity, *Journal of Nanobiotechnology*, **15**, 65 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12951-017-0308-z>

32. M. Nagpal, M. Kaur, Nanomaterials for skin antifungal therapy: An updated review, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **11**(Supp 1), 15-25 (2021). Doi: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2021.11s102>
33. A.R. Cruz-Luna, H. Cruz-Martínez, A. Vásquez-López, D.I. Medina, Metal nanoparticles as novel antifungal agents for sustainable agriculture: Current advances and future directions, *Journal of Fungi*, **7**(12), 1033 (2021). Doi: <https://doi.org/10.3390/jof7121033>
34. M.A. Hady, A.B. Darwish, M.S. Abdel-Aziz, O.M. Sayed, Design of transfersomal nanocarriers of nystatin for combating vulvovaginal candidiasis; A different prospective, *Colloids and Surfaces B: Interfaces*, **211**, 112304 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112304>
35. L.A. Buitimea, J.A. Garza-Cervantes, D.Y. Gallegos-Alvarado, M. Osorio-Concepción, J.R. Morones-Ramirez, Nanomaterial-based antifungal therapies to combat fungal diseases aspergillosis, coccidioidomycos, mucormycosis, and candidiasis, *Pathogens*, **10**(10), 1303 (2021). Doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens10101303>
36. A. Voltan, G. Quindós, K. Alarcón, A.M. Fusco-Almeida, M.J. Mendes-Giannini, M. Chorilli, Fungal diseases: Could nanostructured drug delivery be a novel paradigm for therapy? *International Journal of Nanomedicine*, **11**, 3715-3730 (2016). Doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S93105>
37. Y.N. Slavin, H. Bach, Mechanisms of antifungal properties of metal nanoparticles, *Nanomaterials* (Basel), **12**(24), 4470 (2022). Doi: <https://doi.org/10.3390/nano12244470>
38. A.C.O. Souza, A.C. Amaral, Antifungal therapy of systemic mycosis and the nanobiotechnology era: Improving efficacy, biodistribution and toxicity, *Frontiers in Microbiology*, **8**, 336 (2017). Doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00336>
39. R.A. Petros, J.M. Desimone, Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications, *Nature Reviews Drug Discovery*, **9**(8), 615-627 (2010). Doi: <https://doi.org/10.1038/nrd2591>
40. N. Lewinski, V. Colvin, R. Drezek, Cytotoxicity of nanoparticles, *Small*, **4**(1), 26-49 (2008). Doi: <https://doi.org/10.1002/smll.200700595>

41. A. Zielińska, B. Costa, M.V. Ferreira, D. Miguéis, J.M.S. Louros, A. Durazzo, M. Lucarini, P. Eder, M.V. Chaud, M. Morsink, *et al.*, Nanotoxicology and nanosafety: Safety-by-design and testing at a glance, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**(13), 4657 (2020). Doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17134657>
42. M. Mogharabi, M. Abdollahi, M.A. Faramarzi, Toxicity of nanomaterials; an undermined issue, *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, **22**(1), 59 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1186/s40199-014-0059-4>

## COMO CITAR ESTE ARTÍCULO

L.E. Castrillón-Rivera, A. Palma-Ramos, J.I. Castañeda-Sánchez, V. Espinosa-Antúnez, Nanopartículas: Un sistema de entrega de antifúngicos, *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **53**(2), 537-555 (2024). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v53n2.114456>