



# **NANOANTIBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO VIABLE EN LOS CASOS DE INFECCIONES BACTERIANAS MULTIRRESISTENTES**

**Crystian Manuel Morantes Caicedo**

**Julián Mauricio Lancheros Serrato**

**Universidad El Bosque**

**Facultad de Ciencias - Programa de Química Farmacéutica**

**Bogotá DC. – Octubre del 2023**

# **NANOANTIBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO VIABLE EN LOS CASOS DE INFECCIONES BACTERIANAS MULTIRRESISTENTES**

**Crystian Manuel Morantes Caicedo**

**Julián Mauricio Lancheros Serrato**

**Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:**

**Químico Farmacéutico**

**Modalidad: Monografía**

**Director: German David Castillo**

**Universidad El Bosque**

**Facultad de Ciencias - Programa de Química Farmacéutica**

**Bogotá DC. – Octubre del 2023**

## **Dedicatoria**

A mis padres, por su amor incondicional, apoyo constante y la creencia en mis capacidades. Sin su aliento, este logro no sería posible.

A mis profesores y mentores, por su sabiduría compartida, orientación y paciencia mientras recorría este camino de aprendizaje y descubrimiento.

A mis amigos y seres queridos, por su comprensión, ánimo y alegría en los momentos más desafiantes.

A todos aquellos que participaron en esta investigación y contribuyeron con su tiempo y conocimiento, su colaboración ha enriquecido este trabajo.

Dedico este trabajo a todos los que han sido parte de mi vida, de una forma u otra, y me han ayudado a alcanzar esta meta. Su apoyo ha sido mi mayor inspiración.

¡Gracias a todos!

# Agradecimientos

Quiero expresar mi sincera gratitud a todas las personas e instituciones que han sido fundamentales en la realización de esta tesis. Sus contribuciones y apoyo han sido esenciales en este largo y desafiante viaje académico.

En primer lugar, deseo agradecer a mi director de tesis, German David Castillo, por su orientación experta, su paciencia incansable y su dedicación a lo largo de este proceso. Sus valiosos consejos y conocimientos han sido una fuente constante de inspiración.

Agradezco a mi familia por su amor incondicional, apoyo y comprensión a lo largo de los años de estudio. Su aliento constante me ha dado la fuerza necesaria para seguir adelante en los momentos difíciles.

Finalmente, quiero agradecer a todas las personas que, de una u otra manera, contribuyeron a este trabajo. Sus palabras de aliento y apoyo moral fueron motivación constante.

Gracias a todos los mencionados anteriormente y a aquellos que no mencioné, su ayuda fue inestimable en la culminación de este proyecto académico.

# Tabla de contenido

Listado de tablas.....	7
Listado de figuras .....	8
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	9
Resumen.....	10
1. Introducción .....	12
2. Planteamiento del problema .....	13
3. Pregunta de investigación .....	14
4. Justificación .....	15
5. Objetivos de investigación .....	17
5.1 Objetivo general.....	17
5.2 Objetivos específicos.....	17
6. Marco teórico.....	18
6.1 Resistencia a los Antimicrobianos (RAM).....	18
6.2 Mecanismos de resistencia bacteriana .....	19
6.2.1 Modificaciones de la Molécula de Antibiótico .....	19
6.2.2 Alteraciones Químicas del Antibiótico: .....	19
6.2.3 Destrucción de la Molécula Antibiótica: .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Disminución de la Penetración y el Flujo de Antibióticos .....	19
6.2.4 Disminución de la Permeabilidad.....	19
6.2.5 Bombas de Eflujo:.....	20
6.3 Nanoantibióticos .....	20
6.3.1 Propiedades de los Nanoantibióticos:.....	20
7. Metodología .....	22
7.1. Tipo de estudio.....	22
7.2 Criterios de inclusión.....	22
7.3 Criterios de exclusión .....	22
7.4 Metodología de búsqueda de la literatura .....	23
<i>Algoritmos en ingles</i> .....	24
7.5 Selección de la literatura.....	24
7.5.1 Parámetros de Selección de Títulos .....	24
7.5.2 Criterios de Selección a través de Resúmenes.....	25
Diagrama de Prisma .....	26

8. Resultados y análisis.....	27
8.1 Características generales de los nanosistemas .....	27
8.1.1 Potencial Z .....	29
8.1.2 Eficiencia de encapsulación (%) .....	30
8.1.3Tamaño de Partícula .....	30
8.1.4 Polidispersividad .....	31
8.2 Mecanismos de entrega de los nanoantibióticos para combatir la resistencia bacteriana.....	33
8.2.1 Entrega intracelular.....	33
8.2.2 Generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) .....	34
8.2.3 Liberación sostenida.....	36
8.2.4 Protección contra la inactivación enzimática.....	37
8.2.5 Actividad antibioflim .....	38
8.2.6 Mecanismo de bloqueo de bombas de eflujo.....	41
8.3 Perfil de seguridad y actividad antibacteriana .....	45
9. Conclusiones.....	52
10. Anexos .....	53
No aplica.....	53
11. Referencias.....	54

## Listado de tablas

	<b>Nombre</b>	<b>Pág.</b>
Tabla 1	Aplicación de la estrategia PICO	23
Tabla 2	Términos normalizados por tesauros	24
Tabla 3	Características generales de los nanosistemas	27-29
Tabla 4	Mecanismo de entrega nanoantibióticos en la literatura	42-45
Tabla 5	Perfil de seguridad y eficacia de nanoantibióticos en la literatura	45-49

## Listado de figuras

	Nombre	Pág.
Figura 1	<i>Diagrama de prisma</i>	26
Figura 2	<i>Formación de la vesícula y mecanismo del nanoantibiótico</i>	33
Figura 3	<i>Generación de especies reactivas de oxígeno (ROS)</i>	35
Figura 4	<i>Liberación sostenida</i>	36
Figura 5	Protección contra degradación e inactivación enzimática	38
Figura 6	Actividad antibioflim	40
Figura 7	Bloqueo de bombas de eflujo	42

# Lista de Símbolos y abreviaturas

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**RAM:** Resistencia Antimicrobiana

**BLEE:**  $\beta$ -lactamasas de Espectro Extendido

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

***E. coli:*** Escherichia coli

**GLASS:** Sistema Mundial de Vigilancia del Uso y la Resistencia a los Antimicrobianos

**SARM:** Staphylococcus aureus resistente a meticilina

**ERV:** Enterococcus spp resistente a la vancomicina

**CDC:** Centros para el Control y Prevención de Enfermedades

**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico

**MIC:** Concentración Mínima Inhibitoria

**PBP:** Proteínas de Unión a Penicilina

**OMV:** Vesículas de Membrana Externa Bacteriana

**ECRT:** Escherichia coli resistente a tetraciclina

**ARN:** Ácido Ribonucleico

**NP:** Nanopartículas

**ROS:** Especies Reactivas de Oxígeno

**PLGA:** poli(ácido láctico-co-glicólico)

**NGO:** Nanotúbulos de carbono funcionalizados con óxido de grafeno

**SBA:** Sustancia Biológicamente Activa

**AAB:** Actividad Antibacteriana

**AB:** Antibiótico

## Resumen

Esta investigación consistió en una exhaustiva revisión de la literatura con un enfoque sistemático, centrándose en el análisis de los nanoantibióticos como una prometedora alternativa para abordar el desafío de las bacterias multirresistentes. El objetivo principal fue identificar los diversos mecanismos de entrega y ventajas que esta innovadora tecnología ofrecía en el contexto de la resistencia bacteriana, una amenaza global que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se posicionaba entre las diez principales preocupaciones de salud pública y resultaba en más de 700,000 muertes anuales en todo el mundo. La investigación obtuvo como resultado que los nanoantibióticos presentaban una baja toxicidad celular y, gracias a su capacidad para lograr una entrega intracelular efectiva, protegerse de la degradación enzimática y bloquear las bombas de eflujo, entre otros mecanismos, permitían reducir de manera significativa la concentración mínima requerida tanto en bacterias resistentes como no resistentes. Estos hallazgos generan esperanzas para hacer frente a la creciente amenaza de la resistencia a los antibióticos. Sin embargo, es importante destacar que, a pesar de estos descubrimientos alentadores, se requieren investigaciones adicionales antes de implementar los nanoantibióticos en seres humanos. La información disponible hasta el momento es limitada, y la mayoría de las investigaciones se han realizado en cepas *in vitro*, lo que plantea incertidumbres sobre su efectividad en humanos.

**Palabras Clave:** Nanoantibióticos, multirresistentes, salud pública, antibióticos

## Abstract

This research consisted of a comprehensive literature review with a systematic focus, centering on the analysis of nanoantibiotics as a promising alternative to address the challenge of multidrug-resistant bacteria. The main objective was to identify the various delivery mechanisms and advantages that this innovative technology offered in the context of bacterial resistance, a global threat that, according to the World Health Organization (WHO), ranked among the top ten multidrug-resistant bacteria concerns and resulted in over 700,000 annual deaths worldwide. The research revealed that nanoantibiotics exhibited low cellular toxicity and, thanks to their ability to achieve effective intracellular delivery, protect themselves from enzymatic degradation, and block efflux pumps, among other mechanisms, allowed for a significant reduction in the minimum inhibitory concentration required in both resistant and non-resistant bacteria. These findings hold promise in addressing the growing threat of antibiotic resistance. However, it is important to note that, despite these encouraging discoveries, further research is required before implementing nanoantibiotics in humans. The information available thus far is limited, and most studies have been conducted on *in vitro* strains, which raise uncertainties about their effectiveness in humans.

**Keywords:** nanoantibiotics, multidrug-resistant bacteria, antibiotics and minimum inhibitory concentration

# 1. Introducción

La resistencia microbiana se refiere a la capacidad de un microorganismo de resistir los efectos de un antibiótico, limitando las opciones terapéuticas disponibles para combatir una infección. Conforme las bacterias desarrollan una mayor capacidad para contrarrestar la acción de los antibióticos, se convierte en un desafío global que requiere la acción de gobiernos y entidades internacionales para atenuar su impacto en la población en general. A pesar de la dificultad de llevar a cabo un censo estadístico completo, se sabe que la resistencia a los antibióticos es más común en áreas densamente pobladas, como Estados Unidos, Italia y Grecia, lo que afecta la calidad de vida y aumenta la transmisión de microorganismos resistentes a otras regiones (1,2). La RAM varía significativamente entre países de altos ingresos (17.53%) y bajos ingresos (58.3%). En conjunto, el informe resalta una creciente y preocupante problemática de RAM a nivel global en diversos tipos de infecciones (3).

En Colombia, se enfrenta un preocupante panorama de resistencia antimicrobiana, con la detección de mecanismos de resistencia inusuales en América Latina, como el *cfr* en *Staphylococcus epidermidis* y la coproducción *poxtA-optrA* en *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* (4). Estos mecanismos generan resistencia a antibióticos críticos, como la linezolid y tedizolid. Además, un estudio en Cali revela altos niveles de resistencia en bacterias comunes, como *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, a varios antibióticos. La resistencia a carbapenémicos también está en aumento. Además, persiste el desafío de la tuberculosis multirresistente, presentando una tasa de mortalidad con 1.72 casos por cada 100,000 habitantes (5). Estos hallazgos destacan la urgencia de abordar la resistencia antimicrobiana en Colombia debido a su impacto en la salud pública.

Los nanoantibióticos son una tecnología emergente que ha ganado relevancia debido a su potencial para abordar la resistencia antimicrobiana (RAM)(6,7). Estos nanosistemas actúan como portadores de bactericidas y pueden llegar a lugares específicos dentro de las células microbianas, evitando mecanismos de defensa y perturbando su funcionamiento, con la ventaja de poseer múltiples mecanismos de entrega que minimizan el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana. Aunque algunos estudios han evaluado nanosistemas en aplicaciones clínicas, la mayoría se encuentra en etapas preclínicas o *in vitro*, pero ofrecen una perspectiva prometedora al mostrar una mayor eficacia en comparación con los antibióticos convencionales (8).

## 2. Planteamiento del problema

Los antibióticos son medicamentos cuya finalidad es inhibir o matar microorganismos específicos (9), por lo que son ampliamente utilizados en la actualidad, sin embargo, al pasar de los años se ha evidenciado que algunos de estos microorganismos han desarrollado nuevas características (ya sea por factores naturales o adquiridos) que les permiten sobrevivir ante los fármacos diseñados para matarlos, generando de esta forma una resistencia hacia los antibióticos. Dicha resistencia es una problemática a nivel mundial, pues según la OMS, se encuentra como una de las 10 principales amenazas de salud pública. Aunado a esto, en Colombia el panorama no es alentador, pues de acuerdo con la circular de alerta No 23 emitida por el ministerio de salud, se comunica la aparición de mecanismos de resistencia *cfr* en *Staphylococcus epidermidis*, *postA* en *Enterococcus faecium* y la coproducción *poxtA-optrA* en *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* en el territorio nacional.

En los últimos años se han desarrollado estrategias para combatir esta creciente amenaza, siendo una de estas los nanoantibióticos, los cuales permite el transporte, la administración y la liberación sostenida de un antibiótico, facilitando la entrada de la nanopartícula y el antibiótico a la célula, interfiriendo con los mecanismos de resistencia con los que cuenta la bacteria y de esta forma evitar la tolerancia al antibiótico (10). Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, es importante identificar cómo actúan los nanoantibióticos frente a los diversos mecanismos de resistencia bacteriana, con el fin de recopilar información para aportar alternativas terapéuticas para combatir la epidemia de resistencia bacteriana.

### 3. Pregunta de investigación

Se ha formulado una pregunta de investigación que se adhiere a la estrategia PICO, la cual se evidencia en **Tabla 1** del presente documento. Esto servirá como guía para estructurar de manera efectiva la revisión y obtener resultados precisos.

Pregunta de investigación: ¿La tecnología de nanoantibióticos presenta ventajas frente a los antibióticos convencionales en cuanto a mecanismos de entrega, espectro de acción y eficacia en el tratamiento de infecciones de bacterias multirresistentes?

## 4. Justificación

La resistencia antimicrobiana (RAM) es una problemática que atenta a la salud mundial. Su impacto es tan masivo que la OMS la ha declarado como una de las 10 principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad (1). Para tener una mejor perspectiva de esta problemática se puede entender la resistencia antimicrobiana como la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de los antibióticos; es una característica inherente de la bacteria o puede ser una capacidad adquirida durante el proceso infeccioso (11). Hasta el momento es bien conocido que una causa de este efecto se debe al mal uso y abuso de antibióticos. Sin embargo, los mecanismos de resistencia y comunicación bacteriana son tan efectivos que permiten a las bacterias autopreservarse mutando mucho más rápido de lo que se descubren nuevos antibióticos (11,12).

A nivel mundial la RAM es responsable de 700.000 muertes por año (13). Especies como *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria gonorrhoeae* son los microorganismos que han demostrado mayor porcentaje de resistencia (3). En países como Estados Unidos la prevalencia de la resistencia a distintos antibióticos como cefalosporinas de tercera generación es de un 40%, a quinolonas del 50% y a meticilina del 85%; siendo mayor en infecciones asociadas a la atención en salud que en las adquiridas en la comunidad. En el caso de infecciones por microorganismos productores de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE), en Estados Unidos, la tasa de mortalidad oscila entre el 3,7 y el 22,1%. La tasa de mortalidad hospitalaria relativamente alta, descrita previamente, está asociada con los pacientes ingresados en la UCI y a pacientes con diabetes mellitus (14).

En los últimos años, se ha buscado alternativas que permitan combatir la resistencia bacteriana a antibióticos, encontrando en la nanotecnología una posible estrategia para ayudar a controlar esta creciente amenaza, pues las dimensiones de estos permiten interactuar y penetrar la membrana directamente, alterando ciertas funciones de la maquinaria celular (15). Además, que es posible la integración de nanopartículas con antibióticos, lo cual fue demostrado por Gupta et al, al utilizar una combinación de nanopartículas con antibióticos de fluoroquinolonas contra cepas bacterianas multirresistentes de *E.coli*, logrando una disminución de 8 a 16 veces en la dosis del antibiótico (16). Otro factor importante para la implementación de nanotecnología está relacionado con los múltiples mecanismos de entrega por los cuales las nanopartículas combaten

la resistencia microbiana, pues al utilizar simultáneamente dichos mecanismos la célula requerirá varias mutaciones simultáneas para lograr generar resistencia, por lo que es poco probable que suceda (15).

## 5. Objetivos de investigación

### 5.1 *Objetivo general*

Identificar los diferentes mecanismos de entrega, utilidad y eficacia que ofrece la tecnología de nanoantibióticos para realizar una evaluación crítica como tratamiento viable en los casos de infecciones bacterianas multirresistentes.

### 5.2 *Objetivos específicos*

- Consultar bibliografía actualizada sobre los mecanismos de entrega de los nanoantibióticos frente a la resistencia bacteriana mediante una revisión de la literatura con elementos de una revisión sistemática.
- Documentar el mecanismo de entrega, espectro de entrega y la eficacia en ensayos *in vitro* de los nanoantibióticos en bacterias multirresistentes.
- Realizar análisis crítico sobre los nanoantibióticos en comparación con los antibióticos convencionales frente a la resistencia bacteriana.

## 6. Marco teórico

### 6.1 Resistencia a los Antimicrobianos (RAM)

La Resistencia a los Antimicrobianos (RAM), según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), se define como la capacidad de bacterias y hongos para desarrollar mecanismos que les permiten sobrevivir a los fármacos diseñados para eliminarlos, lo que les permite crecer sin ser afectados por estos fármacos, dando lugar a infecciones que a menudo resultan difíciles o incluso imposibles de tratar. La RAM se origina principalmente debido a factores naturales o adquiridos, los cuales dependen tanto del organismo como del entorno en el que se encuentren (8).

En primer lugar, la resistencia natural puede presentar características intrínsecas, es decir, los genes que poseen naturalmente hacen que las bacterias sean resistentes a ciertos fármacos. También puede ser inducida, lo que significa que la bacteria cuenta con genes que normalmente no se expresan, pero que bajo estímulos externos pueden activar mecanismos como la reducción de la permeabilidad de la membrana o la formación de bombas de expulsión (8). Por otro lado, está la resistencia adquirida, que implica la adquisición de nuevo material genético a lo largo de la evolución de la bacteria (17). Esta adquisición puede llevarse a cabo a través de la transferencia horizontal de genes, que se produce principalmente mediante procesos como la transformación, la transducción, la conjugación bacteriana y la transferencia de genes. También es posible que la resistencia se desarrolle debido a mutaciones en el ADN cromosómico, que pueden ser desencadenadas por diversos factores como sustancias químicas, radiación ultravioleta o privación nutricional (8). Estas modificaciones genéticas suelen afectar a genes específicos de la bacteria, siendo los más comunes aquellos que codifican objetivos farmacológicos, transportadores de fármacos y enzimas encargadas de modificar antibióticos (18).

La resistencia bacteriana a los antibióticos se evalúa mediante la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC por sus siglas en inglés). La MIC es un parámetro fundamental para medir la susceptibilidad de una bacteria a un antibiótico específico. Se define como la concentración más baja de dicho antibiótico que logra inhibir el crecimiento visible de la bacteria en un medio de cultivo. En consecuencia, cuanto mayor sea el valor del MIC, mayor será la resistencia de la bacteria al antibiótico (19). Esta medición se obtiene mediante pruebas *in vitro*, lo que la convierte en un elemento crucial en la selección del tratamiento antibiótico adecuado en casos de infecciones bacterianas.

Es esencial tener en cuenta que la resistencia bacteriana se define cuando los valores de MIC superan ciertos umbrales establecidos por las autoridades reguladoras de salud (21). Es relevante subrayar que estas pruebas in vitro permiten evaluar la capacidad de los antibióticos para eliminar o restringir el crecimiento de las bacterias.

## *6.2 Mecanismos de resistencia bacteriana*

*6.2.1 Mutaciones genéticas:* Las bacterias pueden adquirir mutaciones en los genes que codifican la estructura o función de la diana terapéutica. Estas mutaciones pueden cambiar la conformación de la proteína objetivo. Como resultado de estas mutaciones, la bacteria se vuelve resistente al antibiótico en cuestión. Esta resistencia puede manifestarse como una disminución en la susceptibilidad de la bacteria al antibiótico, lo que significa que se requieren concentraciones más altas del medicamento para lograr el mismo efecto que antes de la mutación. (18)

*6.2.2 Alteraciones Químicas del Antibiótico:* Tanto las bacterias Gram negativas como las Gram positivas han adquirido resistencia a través de la producción de enzimas que provocan cambios químicos en la molécula del fármaco. Este fenómeno se observa principalmente en los antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas en los ribosomas. Existen varias clases de enzimas modificadoras que catalizan reacciones bioquímicas, como la acetilación (aminoglucósidos, cloranfenicol, estreptograminas), la fosforilación (aminoglucósidos, cloranfenicol) y la adenilación (aminoglucósidos, lincosamidas). En todos estos casos, el resultado es un impedimento estérico que reduce la afinidad del fármaco por su objetivo, lo que se traduce en un aumento de la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) bacteriana. (18)

### *Disminución de la Penetración y el Flujo de Antibióticos*

*6.2.4 Disminución de la Permeabilidad:* Este mecanismo es esencial para que las bacterias resistan los efectos de los antibióticos, siendo particularmente significativo en las bacterias Gram negativas. Estas bacterias poseen una capa adicional de lipopolisacáridos y porinas de tamaño reducido, lo que restringe la entrada de compuestos hidrófilos de gran tamaño, como la vancomicina. Las porinas, proteínas de la membrana externa, funcionan como canales que permiten el ingreso de moléculas hidrófilas, como los  $\beta$ -lactámicos (18). La alteración de estas porinas puede lograrse mediante cambios en el tipo de porinas expresadas, la modulación en su nivel de expresión o el deterioro de su función, lo que resulta en una disminución de la entrada del antibiótico en la bacteria (8).

*6.2.5 Bombas de Eflujo:* Las bacterias han desarrollado genes cromosómicos que codifican para bombas de expulsión con el propósito de protegerse contra sustancias tóxicas. Algunas de estas bombas se expresan de manera constitutiva, mientras que otras se inducen o sobreexpresan en respuesta a estímulos ambientales específicos. Estas bombas tienen la función de expulsar agentes nocivos fuera de la célula bacteriana, lo que incrementa la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) y, por lo tanto, la resistencia de la bacteria a los antibióticos (8).

### *6.3 Nanoantibióticos*

Los nanoantibióticos representan una aplicación de vanguardia en el ámbito de la nanotecnología, aprovechando componentes de dimensiones nanométricas (1nm-1000nm) junto con antibióticos para formar nanoconjugados. Gracias a su reducido tamaño, estos nanoconjugados exhiben una superficie ampliada, lo que conlleva una mejora significativa en la velocidad de disolución y absorción de la sustancia, así como una mayor capacidad de penetración en las células bacterianas con el propósito de alcanzar su objetivo primordial (20).

En muchos casos, estos nanoantibióticos se emplean como parte de una estrategia conocida como el "Caballo de Troya". Esta estrategia implica la introducción de moléculas antibióticas en células infectadas, incluso en aquellas con bacterias resistentes a los tratamientos convencionales (10). Los componentes de los nanoantibióticos son diseñados de manera específica para eludir las puertas de entrada particulares de las células y sus componentes, lo que les permite ocultar los antibióticos con el fin de proporcionar una entrega altamente selectiva en el lugar de la infección. Además, estos nanoantibióticos son modulables, pudiendo responder a diversos estímulos y activar múltiples mecanismos antimicrobianos de manera simultánea, lo que reduce sustancialmente la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia a los tratamientos (10). Una vez que estas nanopartículas traspasan la barrera de la membrana celular, se desencadena el efecto del "Caballo de Troya", lo que implica la liberación de las moléculas antibióticas en el sitio de la infección o la interferencia en la maquinaria metabólica de las bacterias de manera precisa (10).

#### *6.3.1 Propiedades de los Nanoantibióticos:*

- **Tamaño:** Los nanoantibióticos, con un tamaño que oscila entre 1 y 1000 nanómetros, poseen una gran superficie específica, lo que les permite interactuar con las bacterias a nivel celular y tener una mayor efectividad que los antibióticos convencionales. Además, debido a este tamaño, pueden penetrar los poros y los canales de la célula bacteriana, aumentando su capacidad para llevar a cabo su acción (21).

- Superficie: La superficie de los nanoantibióticos puede presentar diversas características, como una carga superficial positiva o negativa, grupos químicos específicos o patrones de rugosidad. Estas propiedades permiten la interacción específica con las membranas bacterianas, mejorando su capacidad de adherirse y penetrar en las células bacterianas (21).
- Solubilidad: Los nanoantibióticos pueden ser solubles en agua u otros líquidos biológicos, lo que les confiere la capacidad de penetrar fácilmente en las bacterias y distribuirse de manera uniforme en los tejidos, incluso en sitios de difícil acceso para los antibióticos convencionales (22).
- Espectro de Acción: Gracias a los múltiples mecanismos antibacterianos que pueden desencadenar, los nanoantibióticos pueden tener un espectro de acción más amplio que los antibióticos convencionales, lo que significa que pueden ser efectivos contra una mayor variedad de bacterias (10).
- Estabilidad: En el entorno experimental, los nanoantibióticos han demostrado una alta estabilidad y resistencia a la degradación, lo que les permite mantener su actividad durante un período prolongado. Esta característica es especialmente importante en el tratamiento de infecciones crónicas o recurrentes (23).

## 7. Metodología

### 7.1. Tipo de estudio

En este trabajo se llevará a cabo una monografía que consistirá en una revisión de la literatura utilizando elementos de una revisión sistemática.

### 7.2 Criterios de inclusión

- Idioma Inglés: Se dará preferencia a los artículos y libros escritos en inglés, dado que es un idioma universal y la mayoría de la información relevante se encuentra disponible en esta lengua.
- Libros en inglés: Se utilizarán libros en inglés con el propósito de adquirir una comprensión más sólida de los mecanismos entrega de los nanoantibióticos.
- Periodo 2018 al 2022: Con el objetivo de tener resultados actualizados se seleccionará documentos que se encuentren dentro de este periodo.
- Revistas Indexadas en ScienceDirect, SpringerLink, Pubmed y Lilacs: Se seleccionarán revistas indexadas en estas bases de datos que contengan estudios de investigación básica sobre los mecanismos de entrega de los nanoantibióticos y las nanopartículas antimicrobianas.
- Revistas indexadas que aborden mecanismos de entrega en bacterias multirresistentes: Se escogerán revistas indexadas que incluyan investigaciones sobre los mecanismos de entrega de nanoantibióticos y nanopartículas en bacterias multirresistentes.
- Revistas indexadas que evalúen el espectro de acción en bacterias multirresistentes: Se optará por revistas indexadas que analicen el espectro de acción de nanoantibióticos y nanopartículas en bacterias multirresistentes.
- Revistas indexadas sobre resistencia bacteriana a antibióticos convencionales, con énfasis en la concentración mínima inhibitoria: Se requerirá información de revistas indexadas que se enfoquen en la resistencia bacteriana hacia antibióticos convencionales, particularmente aquellos que resalten la concentración mínima inhibitoria. Esto será esencial para llevar a cabo comparaciones entre los antibióticos convencionales y los nanoantibióticos.

### 7.3 Criterios de exclusión

Estudios de Impacto Ambiental relacionados con el Consumo de Antibióticos: Estos estudios no son pertinentes para responder a la pregunta de investigación en cuestión.

#### 7.4 Metodología de búsqueda de la literatura

La metodología que se empleará en este trabajo se basa en una revisión exhaustiva de la literatura, similar a los principios de una revisión sistemática. Se llevará a cabo con el propósito de alcanzar los distintos objetivos que nos permitan dar respuesta a la pregunta de investigación, siguiendo la metodología planteada por Linares et al. (24)

Para llevar a cabo esta tarea, se ha formulado una pregunta de investigación que se adhiere a la estrategia PICO, la cual se encuentra detallada en la tabla 1. Esto servirá como guía para estructurar de manera efectiva la revisión y obtener resultados precisos.

**Tabla 1.** *Aplicación de la estrategia PICO*

Acrónimo	Definición	Descripción
P	Paciente	Bacterias resistentes a antibióticos.
I	Intervención	Tratamiento con nanoantibióticos como alternativa a los antibióticos convencionales para el tratamiento de infecciones bacterianas multirresistentes in vitro.
C	Control o comparación	Comparación de los antibióticos tradicionales y los nanoantibióticos para combatir la resistencia in vitro, teniendo en cuenta su concentración mínima efectiva, su mecanismo de entrega y espectro.
O	Resultados (Outcomes)	Eficacia del tratamiento con nanoantibióticos y antibióticos convencionales, describiendo sus respectivos mecanismos de entrega, espectro y concentración mínima efectiva.

Durante la preparación de esta investigación bibliográfica, se identificaron tres aspectos cruciales que serán objeto de estudio: los mecanismos de entrega, el espectro de acción y la efectividad de los nanoantibióticos como los antibióticos. Para avanzar en este proceso, se llevó a cabo una estandarización de los términos utilizando los tesauros DeCS y MeSH de PUBMED. El objetivo principal de esta estandarización de términos fue desarrollar los algoritmos de búsqueda pertinentes para el estudio.

**Tabla 2.** *Términos normalizados por tesauros*

Termino	Tesauros	
	DeCS	MeSH PUBM
Nanoantibióticos	(ENG) Nanoantibiotics	Termino exacto no encontrado
Resistencia a medicamentos	(ENG) -Antimicrobial Drug Resistance -Antibiotic Resistance (ESP) -Resistencia	(ENG) antibiotic resistance
Mecanismo	(ENG) Mechanism of action	(ENG) Mode of action
Nanosistema	Nanosystem	Termino exacto no encontrado

Para crear el algoritmo de búsqueda mencionado anteriormente, se tomaron los términos previamente normalizados y se combinaron utilizando los operadores booleanos "AND" y "OR".

Se diseñaron dos algoritmos en inglés para su uso en plataformas como ScienceDirect, SpringerLink, Pubmed y Lilacs. Estos algoritmos incorporaron tanto operadores de conjunción correlativa como de disyunción, es decir, "AND" y "OR", además de la utilización de paréntesis para agrupar términos relacionados. Cada uno de estos algoritmos fue configurado de manera específica para abordar los diversos objetivos planteados en la investigación.

#### *Algoritmos en ingles*

- (Nanosystem) AND (nanoantibiotics) AND (antimicrobial drug resistance OR antibiotic resistance) AND (mechanism of action)
- Nanoantibiotics AND ("bacterial resistance" OR "antibiotic resistance")

### *7.5 Selección de la literatura*

#### *7.5.1 Parámetros de Selección de Títulos*

Cuando se seleccionen títulos para abordar la pregunta de investigación a través de los objetivos establecidos, es esencial tener en cuenta ciertos parámetros que enfoquen la atención en las temáticas pertinentes y garanticen la obtención de resultados deseados. Se recomienda otorgar especial atención a los títulos que incluyan la expresión "nanoantibióticos", ya que esto indica un enfoque específico en el uso de tecnologías a escala nanométrica para abordar la resistencia bacteriana. Asimismo, se deben considerar los títulos relacionados con la escala nanométrica, como liposomas, nanopartículas y nanotubos, entre otros, ya que estos materiales poseen

propiedades únicas que pueden potenciar la eficacia de los tratamientos antibióticos. En resumen, se busca identificar títulos que se centren en el desarrollo y la aplicación de tecnologías innovadoras para combatir la resistencia bacteriana, sin limitarse a un tipo específico de bacteria o infección.

#### *7.5.2 Criterios de Selección a través de Resúmenes*

Se dará una atención especial a los artículos cuyos resúmenes se enfoquen en los mecanismos de entrega de los nanoantibióticos y en su correspondiente Concentración Mínima Inhibitoria (MIC). La comprensión de estos mecanismos resulta esencial para entender cómo los nanoantibióticos enfrentan a las bacterias resistentes y cómo se puede mejorar su eficacia, de acuerdo con los objetivos de investigación. Además, se considerarán aquellos artículos que aborden la resistencia bacteriana en términos generales, independientemente de si la MIC aumenta o disminuye con el uso del nanoconjugado, con el fin de obtener una visión más integral de las investigaciones en este ámbito. En el caso de la selección de libros, se evaluará la descripción y el contenido de estos. Se privilegiarán aquellos que describan nanoantibióticos o sistemas a nanoescala utilizados para la administración de antibióticos o su aplicación en la lucha contra la resistencia bacteriana.

Es fundamental destacar que, una vez elegidos los libros y artículos, se llevará a cabo una evaluación de la calidad de la información mediante la revisión detallada de las investigaciones y revisiones seleccionadas. Este proceso se basará en criterios que consideran tanto el título como el resumen. El objetivo es proporcionar un informe que resuma los mecanismos de entrega, el espectro de acción y la eficacia de los nanoantibióticos en relación con la resistencia bacteriana, además de incluir un análisis crítico en comparación con los antibióticos convencionales.

## Diagrama de Prisma

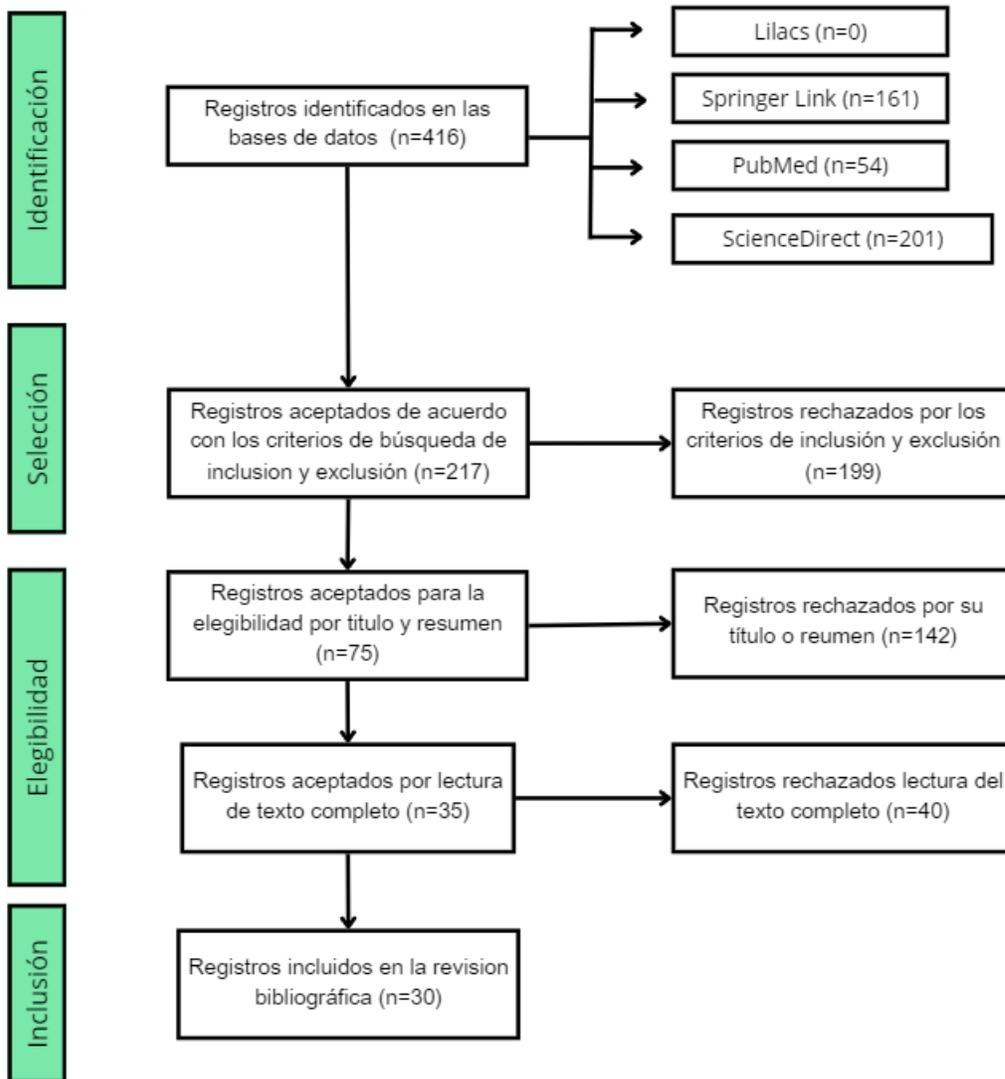


Figura 1. Diagrama de prisma

## 8. Resultados y análisis

### 8.1 Características generales de los nanosistemas

En el transcurso de esta revisión, se han identificado ciertas características generales de los nanosistemas, que incluyen el tamaño de partícula, la Polidispersividad, el potencial z y la eficiencia de encapsulación. Estos parámetros desempeñan un papel crucial al momento de predecir aspectos fundamentales relacionados con la estabilidad de los nanoantibióticos por lo que se hace necesario presentarlos.

**Tabla 3.** Características generales de los nanosistemas

CARACTERÍSTICAS GENERAL DE LOS NANOSISTEMAS						
Nanoantibióticos	Caracterización					Ref.
	Tamaño de partícula promedio (nm)	Poli-dispersividad	Potencial Z (mV)	Eficiencia de encapsulación (%)	Técnica de obtención	
Nanovesículas de membrana externa bacteriana cargadas con fármaco	210 a 270	-	-35 a -50	-	Antibiótico encapsulado en vesículas de membrana externa bacteriana (OMV) de <i>Acinetobacter baumannii</i> con expresión de bombas de eflujo.	(25)
Micelas antibacterianas con orientación mediada por vancomicina	Promedio de 77	0.104	+3.79	34.7	Evaporación de disolventes	de (26)
Nanopartículas híbridas de	50 a 150	0,14 ± 0,01	-43,9 ± 2,2	51,4 ± 1,33	Técnica de nanoprecipitación	de (27)

polímeros de lípidos						
Nanopartículas de lípidos sólidos sensible al pH a base de ácido oleico	302,8 ± 0,12	0,23 ± 0,03	-6,27 ± 0,017	81,18 ± 0,57	Homogeneización en caliente	(28)
Vancomicina encapsulada con Nanopartículas de poli(DL-láctido-co-glicólido)	Promedio de 247	0,385	7,33	73,9	Electro-pulverización	(29)
Liposoma de nanogeles de ácido nucleico cargados de antibióticos	225,20 ± 1,91	0,50 ± 0,04	-21,40 ± 1,01	76,59 ± 3,44	Autoensamblaje mediante interacciones electroestáticas	(30)
Platensimicina encapsulada en liposomas modificados con manosa	138 ± 3.46	0.18 ± 0.026	13.2 ± 0.39	38.2 ± 2.3	Deshidratación-rehidratación	(31)
Platensimicina encapsulada en micelas poliméricas de [poli(láctico-co-ácido glicólico)-poli(2-etil-2-oxazolina)]	186±1.43	0.16±0.015	- 5,37±0.26	41.7±1.6	Evaporación de emulsión-disolvente	(31)
Nanopartículas híbridas de lípidos y dendrímeros	52,21 ± 0,22	0,105 ± 0,01	+52.21	66,18 ± 3,74	Técnica de dispersión de ultrasonido	(10,32) caliente

Nanopartículas conjugadas de óxido de hierro, nitruro de hierro y tobramicina con caperuza de alginato	15-45	-	-60,1	-	Síntesis de nanocristales monodispersos	(10,33)
Nanoclusters de oro cubiertos de lisozimas cargados con Ampicilina	2,71 ± 0,15	-	26,7	-	-	(34)

### 8.1.1 Potencial Z

El potencial Zeta es un parámetro de los nanosistemas que puede afectar la estabilidad de las partículas. La estabilidad de los nanosistemas es importante para garantizar que las partículas mantengan su tamaño, forma y distribución durante el almacenamiento y la administración (35). Si los nanosistemas no son estables, pueden coagularse o flocularse, lo que puede dar lugar a una estabilidad física deficiente (36). El potencial Z es una medida de la magnitud de la repulsión o atracción electrostática entre las partículas y es uno de los parámetros más importantes para determinar la estabilidad de las emulsiones y suspensiones(36). Las emulsiones muestran comportamientos diferentes en función de su potencial Z. Aquellas con un alto potencial Z, tanto negativo como positivo, tienden a mantener una estabilidad eléctrica, mientras que las emulsiones con un potencial Z bajo suelen experimentar coagulación y floculación (36).

El potencial Z es una propiedad de las nanopartículas, el cual sirve como un indicativo de su estabilidad. Los valores de potencial Zeta, ya sean positivos o negativos, desempeñan un papel importante en las fuerzas de repulsión electrostática que evitan la unión de partículas de igual carga eléctrica y fomentan su dispersión uniforme. Según la literatura especializada, generalmente se considera que los valores de potencial Z que se encuentran fuera del rango de +30 mV a -30 mV son adecuados para mantener la estabilidad del nanosistema, pues existe suficiente fuerza repulsiva para lograr una mejor estabilidad física, previniendo la aglomeración no deseada de partículas, lo que es crucial en aplicaciones que requieren una dispersión uniforme (37). En el contexto de los nanoantibióticos presentes en la **tabla 3** se puede evidenciar que 4 de los 11 sistemas evaluados presentan valores de potencial Z adecuados según la literatura. Lo

cual sugiere que estos nanoantibióticos tienen una mayor probabilidad de mantener el tamaño, la forma y la distribución de las partículas a lo largo del tiempo, ya sea durante el almacenamiento o la administración, en comparación con los otros 7 nanosistemas que no alcanzan estos valores óptimos de potencial Z. Sin embargo, es importante destacar que un potencial Zeta bajo no necesariamente indica que el nanoantibiótico carezca de actividad antibacteriana; simplemente sugiere que podría haber una mayor probabilidad de que se produzcan aglomeraciones o dispersiones no deseadas de partículas en ciertas condiciones, lo que puede afectar la estabilidad del nanoantibiótico.

### *8.1.2 Eficiencia de encapsulación (%)*

En el desarrollo de sistemas de administración de nanopartículas, la eficiencia de encapsulación es un parámetro que refleja la capacidad de cargar sustancia biológicamente activa (SBA). Dado el tamaño reducido de los depósitos en comparación con sistemas convencionales, se busca alcanzar una alta eficiencia de encapsulación para maximizar la cantidad de SBA disponible en el sistema (38). Es importante destacar que la eficiencia de carga del SBA se ve influenciada por características del vehículo y propiedades del fármaco, como peso molecular, solubilidad en el vehículo y las interacciones químicas (39). La **Tabla 3** revela que la mayoría de los nanoantibióticos analizados presentan una eficiencia de encapsulación adecuada, superando el 40%, lo que sugiere su capacidad para contener la SBA. Es importante tener en cuenta que en algunos casos la eficiencia de encapsulación puede no ser el factor crítico, y puede haber otros aspectos importantes a considerar, como la estabilidad de las nanopartículas, la liberación controlada de sustancias encapsuladas, la toxicidad, entre otras.

No ser el único factor relevante a la hora de evaluar el potencial/relevancia/rentabilidad de estos nanosistemas como producto final, en ocasiones se puede priorizar la estabilidad de las nanopartículas, la liberación controlada de sustancias encapsuladas, la toxicidad, entre otras. Esto va a depender mucho de la naturaleza de nanoantibiótico, la indicación a la que va dirigida, tipo de administración, frecuencia y dosis del tratamiento.

### *8.1.3 Tamaño de Partícula*

El tamaño de partícula representa una propiedad crítica en la obtención de nanoantibióticos y ejerce un impacto directo en múltiples aspectos de su eficacia contra bacterias resistentes a múltiples fármacos. Esta variable incide significativamente en la velocidad de disolución, la estabilidad, la toxicidad, la compatibilidad biológica y la capacidad de lograr un direccionamiento exitoso hacia su objetivo terapéutico. Típicamente, se hace referencia a nanopartículas cuando

su tamaño se ubica en el rango de 1 a 100 nanómetros (nm). No obstante, debido a la complejidad inherente de estos sistemas, tanto en términos de composición como de los resultados obtenidos en este estudio, es plausible que los nanoantibióticos presenten un tamaño que alcance hasta los 1000 nm, como se detalla en la **Tabla 3**.

Es pertinente destacar que el tamaño de partícula informado varía significativamente entre diversos nanosistemas, con la mayoría situada en un rango de 50 a 200 nm (Tabla 1). No obstante, se encuentran casos excepcionales, como los nanotubos de carbono de pared simple funcionalizados con tetraciclina y óxido de nanografeno, que exhiben un tamaño de aproximadamente 500 nm (40). Este dato es de relevancia debido a sus implicaciones directas, por ejemplo, en la capacidad de obstruir las bombas de eflujo bacteriano o, en el contexto de nanoantibióticos destinados a combatir biopelículas bacterianas, en la necesidad de que posean dimensiones reducidas para atravesar las capas que conforman la biopelícula (41).

Estos hallazgos resaltan la singularidad de cada caso y la influencia que ejerce en la determinación del tamaño óptimo de los nanoantibióticos. Para avanzar efectivamente en el desarrollo de estos sistemas nanotecnológicos como una solución viable al problema de la resistencia multibacteriana, es fundamental reconocer los desafíos inherentes a su producción. Esto implica una necesidad crítica de controlar precisamente el tamaño de las partículas, una tarea a menudo compleja debido a la naturaleza intrincada del proceso de síntesis. La inclusión de agentes estabilizantes y tensioactivos puede ofrecer cierto grado de control, aunque con la consideración de que estos aditivos pueden incidir en la eficacia y seguridad del producto final(42). Además, la producción a gran escala de nanoantibióticos puede ser un desafío logístico debido a la demanda de equipos especializados y la posibilidad de variabilidad entre lotes de producción. El empleo de reactores de flujo continuo y enfoques innovadores de producción puede contribuir a superar estos obstáculos (43)

#### *8.1.4 Polidispersividad*

De igual forma es imperativo prestar una atención meticulosa a la polidispersidad durante todas las etapas por las cuales pasa el nanoantibiótico, desde su fabricación hasta la entrega del antibiótico en el lugar indicado. Partiendo del principio en que la polidispersidad se refiere a la variabilidad en el tamaño de partícula dentro de una muestra o un nanosistema, en este caso. Una muestra con baja polidispersidad, las partículas poseen tamaños similares, mientras que en una muestra con alta polidispersidad, las partículas varían en tamaño de manera significativa.

Como se mencionó anteriormente, tratar de llevar un tamaño homogéneo durante todo el proceso se convierte en un reto.

La polidispersidad puede ejercer un impacto substancial en la eficacia de los nanoantibióticos de diversas maneras. Partículas de diferentes tamaños pueden exhibir propiedades físicas y químicas distintas que influyen en su capacidad para penetrar los biofilms bacterianos y erradicar las células bacterianas. Además, la polidispersidad puede afectar la estabilidad a largo plazo de los nanoantibióticos(44).

Desde una perspectiva farmacocinética, la polidispersidad también puede incidir en la toxicidad de los nanoantibióticos, dado que partículas de distintos tamaños pueden ser eliminadas del cuerpo a diferentes velocidades y pueden ejercer efectos divergentes sobre las células sanas. Por tanto, el control preciso de la polidispersidad se erige como un elemento crítico en la producción de nanoantibióticos efectivos y seguros, asegurando así su óptimo desempeño tanto en la lucha contra las infecciones como en la preservación de la salud del paciente (44).

Desde una perspectiva farmacocinética, la polidispersidad también puede ejercer un impacto en la toxicidad de los nanoantibióticos, ya que partículas de distintos tamaños pueden ser eliminadas del cuerpo a diferentes velocidades y pueden ejercer efectos divergentes sobre las células sanas. Por lo tanto, el control preciso de la polidispersidad se erige como un elemento crítico en la producción de nanoantibióticos efectivos y seguros, asegurando su óptimo desempeño tanto en el tratamiento de infecciones como en la preservación de la salud del paciente. La elección de la vía de administración de los nanoantibióticos también es fundamental, ya que las nanopartículas pueden enfrentar diversas barreras y desafíos en su camino hacia la diana terapéutica, lo que puede influir en su biodisponibilidad y efectividad terapéutica. Por ejemplo, en la vía oral, partículas polidispersas pueden encontrar obstáculos en el tracto gastrointestinal, mientras que en la administración intravenosa, las partículas pueden interactuar de manera diferente con los tejidos y la circulación sanguínea, lo que influye en su distribución y toxicidad sistémica. La variabilidad en el tamaño de las partículas también puede resultar en efectos divergentes sobre células sanas, lo que debe ser considerado cuidadosamente en el diseño de nanoantibióticos y la elección de la vía de administración. Por ejemplo, en el tratamiento de infecciones respiratorias por inhalación, las partículas más pequeñas pueden dañar células pulmonares sanas al penetrar profundamente en los pulmones, mientras que las partículas más grandes pueden quedar atrapadas en las vías respiratorias superiores sin llegar a las áreas de infección.

## 8.2 Mecanismos de entrega de los nanoantibióticos para combatir la resistencia bacteriana

Los nanoantibióticos ofrecen una amplia variedad de mecanismos de entrega para combatir bacterias multirresistentes. Estos agentes antibacterianos, que incorporan la nanotecnología en su diseño y aplicación, representan una vanguardia prometedora en la lucha contra las infecciones bacterianas que han desarrollado resistencia a los antibióticos convencionales (45,46). Los nanoantibióticos aprovechan las propiedades excepcionales de los nanosistemas para abordar eficazmente las bacterias resistentes, lo cual puede ofrecer nuevas estrategias para afrontar este desafío en constante evolución en la salud pública.

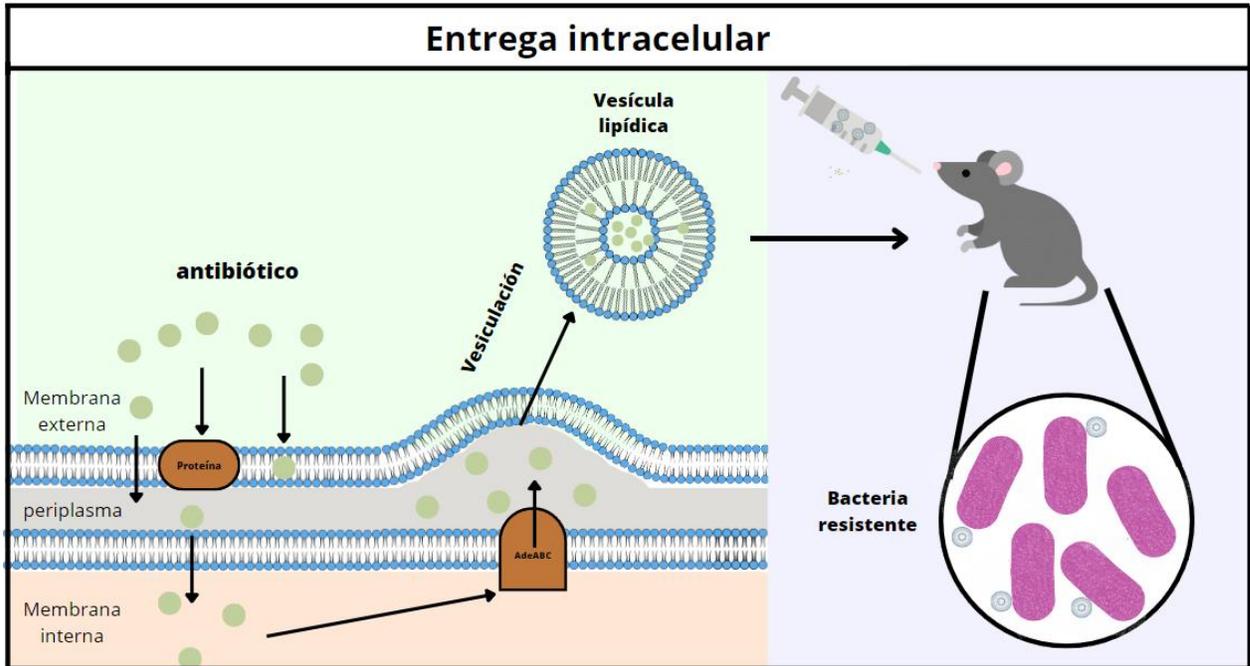
A continuación, describiremos los mecanismos más destacados que han sido mencionados en la investigación literaria realizada para esta revisión bibliográfica.

### 8.2.1 Entrega intracelular

Uno de los desafíos primordiales en el abordaje de bacterias multirresistentes radica en asegurar que los antibióticos lleguen al lugar de la infección en concentraciones terapéuticas. Las barreras biológicas, como las membranas celulares, pueden obstaculizar el acceso de los antibióticos convencionales a las células bacterianas, lo que reduce su eficacia y fomenta el surgimiento de resistencia (47). No obstante, los avances en nanotecnología han suscitado una solución promisorio para este inconveniente, empleando nanosistemas con características similares a la membrana bacteriana (25)

Weiwei Huang y su equipo han desarrollado vesículas de la membrana externa bacteriana (OMV) (25), las cuales son nanopartículas de doble capa que se producen naturalmente en bacterias Gram negativas. Estas vesículas, debido a su estructura y composición, funcionan como nanosistemas biomiméticos que tienen una mayor afinidad para invadir células con una biomembrana similar. En su investigación, utilizaron ceftriaxona, amikacina, azitromicina, ampicilina, levofloxacina, ciprofloxacina y norfloxacina en su forma libre y encapsulada en OMV. El objetivo era reducir la concentración mínima inhibitoria de *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, que eran resistentes a múltiples fármacos. Descubrieron que administración oral de OMV in vivo, cargadas con levofloxacina y otros antibióticos tenían la capacidad de eliminar eficazmente bacterias patógenas, incluso a dosis bajas. Este enfoque sugiere la posibilidad de aplicar esta metodología a otros antibióticos y bacterias patógenas, lo que representa una prometedora vía para mejorar la acción antibacteriana y reducir la necesidad de utilizar grandes cantidades de antibióticos. Además de

la reducción de la concentración mínima inhibitoria, se observó in vitro que las OMV eran biocompatibles con líneas alveolares de macrófagos, ya que no se evidenció cambios significativos en estas células de frente al nanosistema.



**Figura 2.** *Formación de la vesícula y mecanismo del nanoantibiótico*

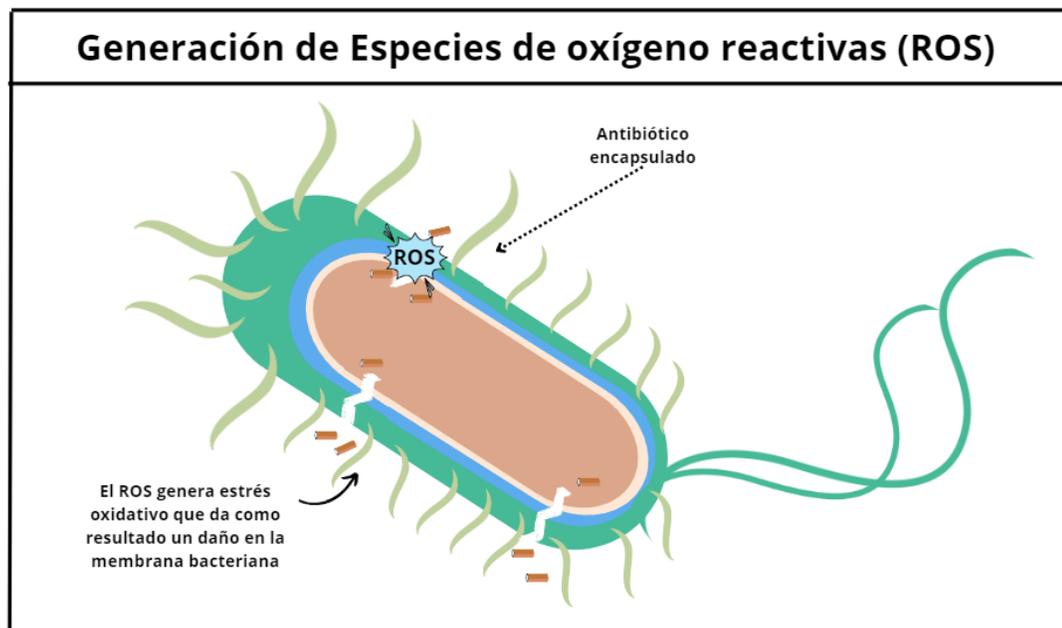
Fuente: Adaptado y modificado de Weiwei Huang, et al., 2020.

### 8.2.2 Generación de especies reactivas de oxígeno (ROS)

Ciertos nanomateriales tienen la capacidad de generar especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales inducen estrés oxidativo y causan daño a las células bacterianas (45). Este estrés oxidativo implica una reacción perjudicial para las células bacterianas, causando daño en la membrana, en sus componentes celulares y, en última instancia, debilitándolas (48). En condiciones normales, las células mantienen un equilibrio preciso en la producción y el contrarresto de ROS, asegurando su función celular óptima y evitando daños innecesarios. Sin embargo, la llegada de nanomateriales en el entorno altera este equilibrio delicado (45). Los nanomateriales, a menudo por su tamaño y estructura únicos, impulsan una sobreproducción de ROS en las células bacterianas, trastornando el equilibrio natural y llevando a un nivel perjudicial de estrés oxidativo. Ahora bien, se debe tener en cuenta que este debilitamiento de la célula bacteriana por la generación de ROS puede ser aprovechada de manera beneficiosa cuando se

combinan con antibióticos. Esta colaboración entre los nanosistemas y los antibióticos genera un efecto sinérgico que hace más susceptibles a la bacteria a la actividad antimicrobiana del antibiótico.

El mecanismo previamente mencionado se ilustra en la investigación llevada a cabo por Aishwarya Singh y su equipo (49). En su estudio, desarrollaron nanoantibióticos mediante la combinación de nanotubos de ZnO recubiertos con TeO<sub>2</sub> junto con el antibiótico cefotaxima. Esta amalgama fue sometida a pruebas contra *Klebsiella pneumoniae*, una bacteria altamente virulenta y resistente a la ampicilina. Los resultados resaltaron la eficacia de estos nanoantibióticos al reducir la concentración mínima inhibitoria de la bacteria en un 14% en comparación con el uso del antibiótico en su forma convencional. Este proceso sinérgico involucra una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células bacterianas, la supresión de la producción de β-lactamasa y la ruptura de la pared celular, lo que facilita la entrada del nanosistema. Sin embargo, es fundamental tener presente que los investigadores subrayan la necesidad de llevar a cabo más investigaciones para comprender las interacciones químicas y evaluar la seguridad en futuras aplicaciones clínicas. Este avance representa un paso significativo en la lucha contra las infecciones resistentes a los antibióticos.



**Figura 3.** Generación de especies reactivas de oxígeno (ROS)

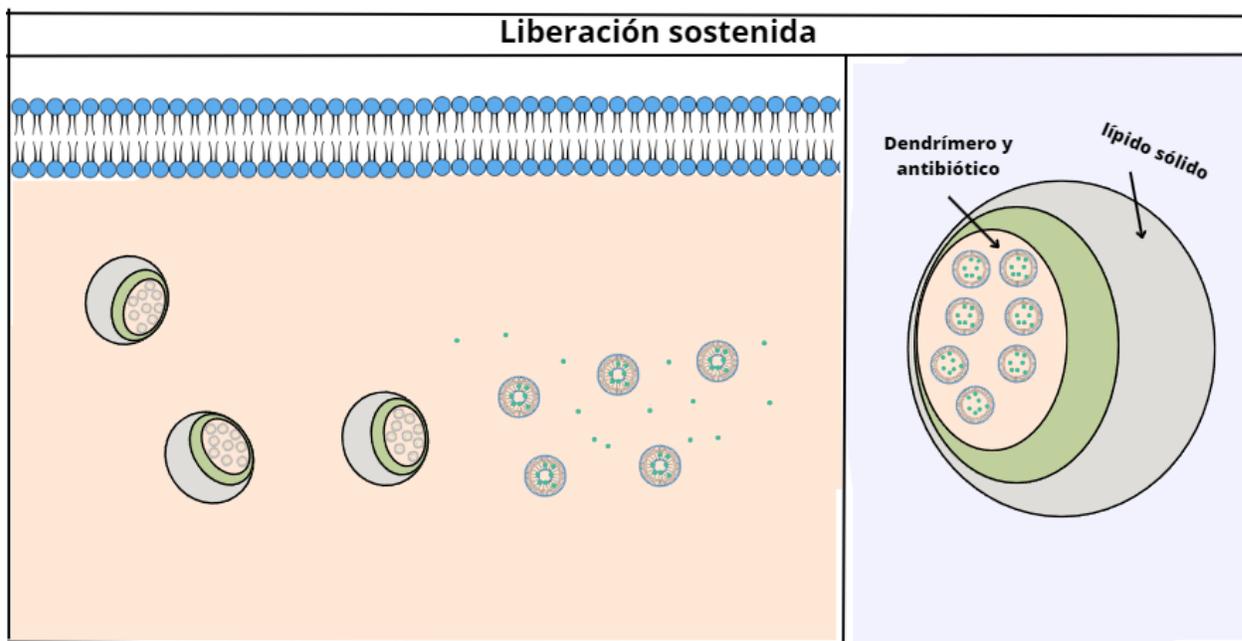
Fuente: Adoptado y modificado de et al., 2022.

### 8.2.3 Liberación sostenida

Muchos fármacos, como la vancomicina, pertenecen a la categoría de antibióticos de tiempo dependiente, lo que implica que su capacidad para combatir infecciones bacterianas está estrechamente relacionada con la duración durante la cual mantienen niveles terapéuticos en el organismo (50). En esencia, estos fármacos necesitan permanecer presentes en el cuerpo durante un período prolongado para ser efectivos. Sin embargo, la administración convencional de antibióticos enfrenta desafíos en cuanto a la entrega constante de estos compuestos a los lugares de infección, lo que a menudo resulta en variaciones en los niveles en sangre y la necesidad de administraciones frecuentes (47). Es en este punto que la nanotecnología emerge como un aliado esencial en la lucha contra las infecciones bacterianas. Mediante la aplicación de la nanotecnología en la creación de nanoantibióticos, se logra una liberación constante de estos agentes, mejorando considerablemente su eficacia en el tratamiento de infecciones resistentes a los antibióticos y reduciendo la necesidad de frecuentes dosificaciones, aumentando de igual forma la concentración en el sitio de acción debido a que la liberación del fármaco se realiza principalmente en la membrana interna bacteriana (47).

Un ejemplo representativo de este mecanismo se encuentra en la investigación llevada a cabo por Sandeep J. Sonawane y su equipo (29). En su estudio, lograron desarrollar nanopartículas híbridas de lípido-dendrímico (LDHN) diseñadas para administrar vancomicina, un antibiótico esencial en la lucha contra infecciones bacterianas, especialmente aquellas provocadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA). Los resultados de su trabajo revelaron que la combinación de vancomicina con LDHN redujo de manera significativa MIC necesaria para combatir MRSA en un factor de cuatro, manteniendo al mismo tiempo una actividad antibacteriana constante durante un extenso período de 36 horas.

Este hallazgo destaca el potencial de la nanotecnología para disminuir la frecuencia de administración de vancomicina, representando un avance significativo en la investigación de tratamientos contra infecciones resistentes a los antibióticos. Además, en términos de la viabilidad celular, se observó un incremento del 10% en la supervivencia de las células al emplear la vancomicina encapsulada en el sistema lipídico en comparación con la vancomicina convencional, lo que refuerza aún más la prometedora perspectiva de esta innovadora alternativa (32).



**Figura 4.** *Liberación sostenida*

Fuente: Adaptado y modificado de Sandeep J. Sonawane, et al. 2016

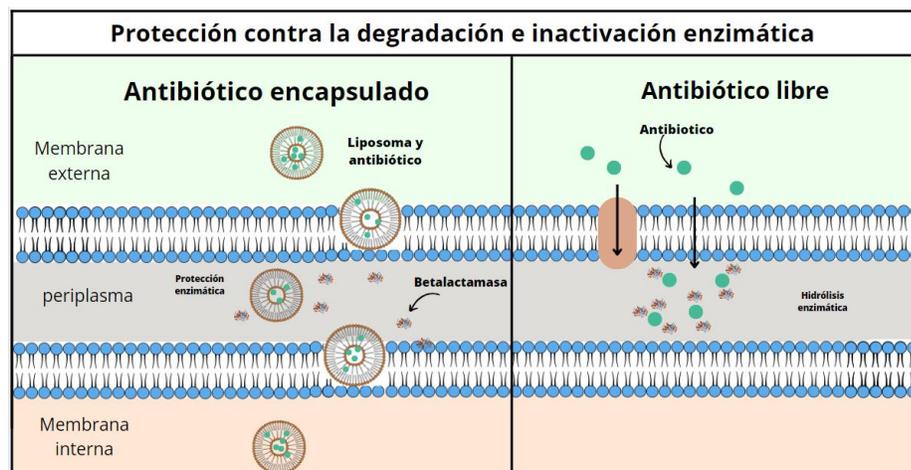
#### 8.2.4 Protección contra la inactivación enzimática

Las bacterias han evolucionado con una notable resistencia a los antibióticos, particularmente a través de la acción de enzimas conocidas como  $\beta$ -lactamasas, que hidrolizan los anillos de  $\beta$ -lactámicos presentes en estos fármacos (51). Los esfuerzos en la lucha contra esta resistencia han resultado en nuevos antibióticos, en su mayoría variantes de los previamente efectivos. La mayoría de estos nuevos compuestos  $\beta$ -lactámicos se centran en abordar el principal mecanismo de resistencia, que es la acción destructiva de las  $\beta$ -lactamasas sobre los anillos  $\beta$ -lactámicos de los antibióticos (51). Esta resistencia es el resultado de la capacidad bacteriana para desplegar mecanismos adicionales de resistencia, como las bombas de eflujo y enzimas que inactivan las moléculas de los fármacos antes de que alcancen sus destinos intracelulares (51). La búsqueda constante de alternativas a los antibióticos tradicionales se convierte en una prioridad, y encontrar estrategias innovadoras, como los nanoantibióticos capaces de proteger los fármacos de la acción de las  $\beta$ -lactamasas, es esencial para garantizar que las infecciones sigan siendo tratables y que los antibióticos continúen siendo una herramienta efectiva en la lucha contra las enfermedades bacterianas (51).

Un ejemplo ilustrativo de esta estrategia proviene de la investigación liderada por Lagacfi y colaboradores (51,52). En su estudio, utilizaron liposomas para encapsular dos antibióticos, la

ticarcilina y la tobramicina, con el fin de abordar una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* que había desarrollado resistencia a estos fármacos. Los liposomas demostraron ser excepcionalmente eficaces al revertir la resistencia bacteriana, logrando una reducción del crecimiento del patógeno del 57%, en comparación con los antibióticos en su forma no encapsulada.

A pesar de que no se ha descifrado completamente el mecanismo, los investigadores postulan que la formulación de este nanoantibiótico evita la hidrólisis de los antibióticos encapsulados en liposomas al establecer una barrera física que impide el acceso directo de las  $\beta$ -lactamasas a los antibióticos. Este fenómeno está relacionado con la interacción entre la velocidad de penetración a través de la membrana y la velocidad de inactivación enzimática. La encapsulación de antibióticos en liposomas parece influir en este equilibrio, mejorando la capacidad de los antibióticos para atravesar la membrana bacteriana, lo que puede superar la capacidad de las enzimas bacterianas para inactivar los antibióticos. Esta función protectora de los liposomas previene la degradación de los antibióticos encapsulados, permitiéndoles mantener su eficacia, incluso ante cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas.



**Figura 5.** Protección contra degradación e inactivación enzimática

Fuente: Adaptado y modificado de Teixeira MC, et al. 2018

### 8.2.5 Actividad antibiofilm

La formación de biopelículas bacterianas representa una de las principales causas de la resistencia bacteriana en todo el mundo. Estas biopelículas rodean a las bacterias con sustancias poliméricas extracelulares que actúan como una estructura de soporte. Sin embargo, el ambiente interno de las biopelículas es altamente heterogéneo, con variaciones en el pH, el contenido de

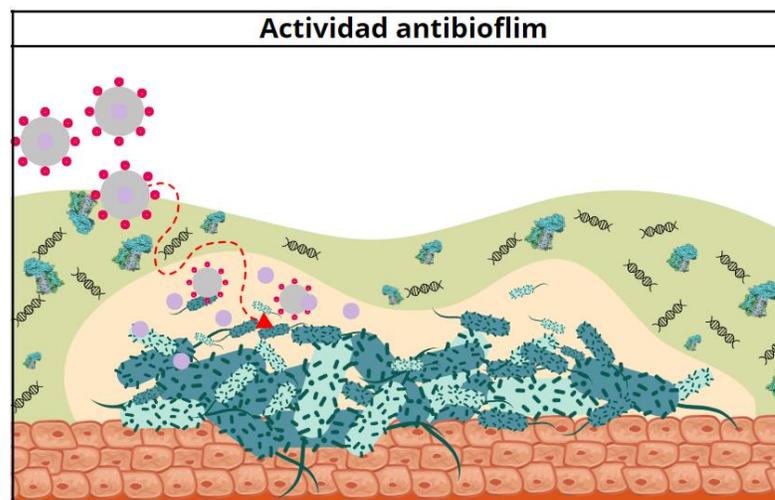
oxígeno y el metabolismo a medida que se penetra más profundamente en ellas. El propósito principal de estas biopelículas es proporcionar un entorno seguro para la supervivencia de las bacterias en condiciones hostiles y facilitar su reproducción en circunstancias adecuadas. Además, esta matriz funciona como una barrera física y química, dificultando el acceso de agentes externos, incluyendo los antibióticos, lo que hace que las bacterias sean hasta mil veces menos sensibles a estos fármacos. En la actualidad, se encuentran en curso diversas estrategias para mitigar el impacto de las biopelículas en la salud pública (53).

Un ejemplo destacado es el trabajo propuesto por Pengbo Guo y colaboradores, quienes han desarrollado nanopartículas híbridas de polímeros cargadas con el antibiótico Linezolid en una matriz lipídica. El mecanismo de entrega del nanoantibiótico se basa en una penetración más eficiente a través de la biopelícula, potenciada por sus características lipídicas. La composición lipídica inherente a estas nanopartículas les confiere la aptitud de interactuar con las membranas celulares, lo que, a su vez, potencia su capacidad de penetración en la biopelícula y optimiza la liberación del fármaco. Esta cualidad para interactuar con las capas lipídicas de la biopelícula agiliza el desplazamiento de las nanopartículas, permitiéndoles alcanzar de manera más efectiva a las bacterias encapsuladas en el biofilm y ejercer su efecto antimicrobiano. Además de su función como vehículos para el nanoantibiótico, ciertas moléculas lipídicas presentes en las nanopartículas tienen la capacidad de alterar la estructura y función de la matriz extracelular. Esto, a su vez, favorece la penetración de otros agentes antimicrobianos o la respuesta del sistema inmunitario del huésped para combatir de manera más efectiva las bacterias presentes en la biopelícula. En conjunto, esta novedosa aproximación basada en nanopartículas lipídicas emerge como una estrategia prometedora para abordar la problemática de las biopelículas bacterianas y mejorar las terapias frente a la resistencia bacteriana en el ámbito de la salud pública (27).

Otra contribución destacable es la realizada por Leisha Armijo y colaboradores, quienes han desarrollado un estudio centrado en el empleo de nanopartículas conjugadas por óxido de hierro y nitruro de hierro, junto con el antibiótico tobramicina, en la lucha contra las biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa*. Su investigación ha revelado una mejora notable en la eficacia de la administración del fármaco en comparación con la MIC de la tobramicina en su forma libre. Este nuevo enfoque se basa en la concepción de nanopartículas con propiedades electrostáticas negativas, diseñadas específicamente para replicar el entorno electrostático de la biopelícula de alginato producida por *Pseudomonas aeruginosa*. La hipótesis subyacente es que estas nanopartículas cargadas negativamente facilitan la difusión a través de la densa matriz de la

biopelícula, posibilitando así que la tobramicina alcance su objetivo terapéutico y ejerza su acción antibacteriana. Los resultados del estudio son prometedores, ya que indican que la utilización de nanopartículas de óxido de hierro y nitruro de hierro conjugadas con tobramicina conlleva una reducción significativa de la toxicidad asociada al antibiótico convencional. Esto se debe a que el nanoantibiótico logra penetrar de manera más eficaz la estructura de la biopelícula, llegando a las células bacterianas con una eficacia notablemente mayor. Como resultado, se requiere una concentración más baja del antibiótico para obtener el mismo efecto antibacteriano deseado (33).

Estos hallazgos aportan una perspectiva innovadora en la búsqueda de estrategias terapéuticas más efectivas contra las biopelículas bacterianas. No obstante, enfrentamos varios desafíos significativos en el desarrollo y aplicación de nanoantibióticos. La penetración limitada y la heterogeneidad intrínseca de las biopelículas exhiben diferentes niveles de resistencia a los antibióticos, complicando la tarea de lograr una distribución uniforme de los nanoantibióticos en todo el biofilm. Adicionalmente la toxicidad también es un aspecto crítico para considerar, algunos sistemas no selectivos en incluso materiales que se empleen para la producción de estos nanoantibióticos pueden dañar a las células sanas, lo que limita su aplicación en entornos clínicos. Sin embargo, esto es un tema que sigue en constante dinamismo en donde se vislumbra una posible solución en la utilización de soportes nanoestructurados, que tienen el potencial de reducir la toxicidad de estos agentes antimicrobianos.



**Figura 6.** *Actividad antibioflim*

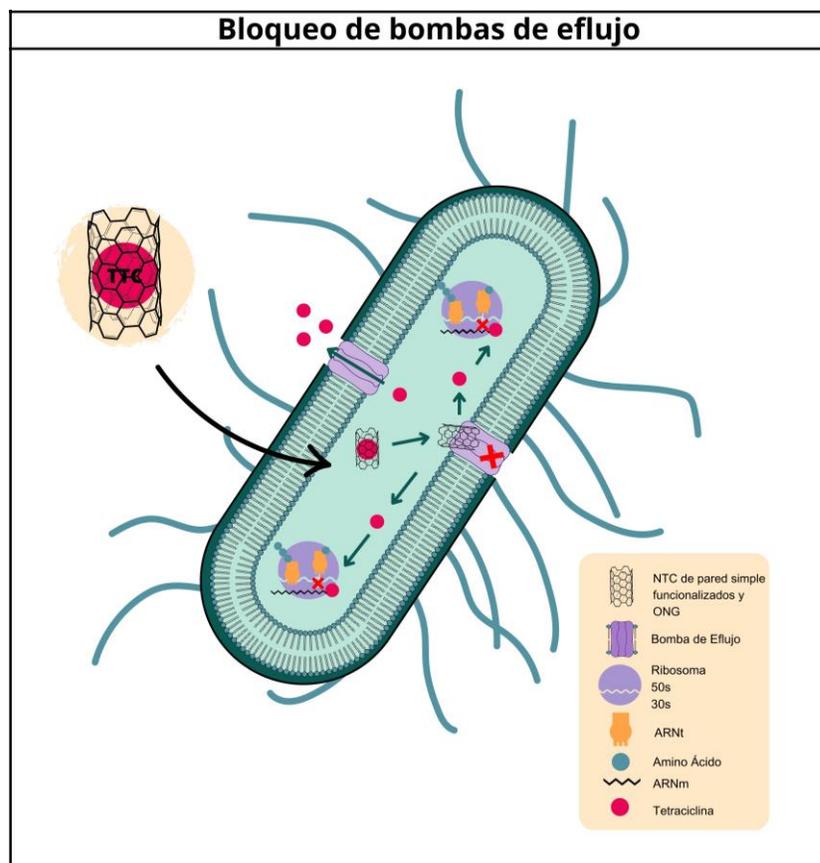
Fuente: Aptado y modificado de Armijo et al., 2020.

### *8.2.6 Mecanismo de bloqueo de bombas de eflujo*

Las Bombas de eflujo constituye el sistema natural de expulsión de solutos desde el interior de una célula bacteriana, representa un mecanismo crucial que se encuentra presente no solo en cepas resistentes a antimicrobianos, sino también en bacterias comunes. Los componentes de este sistema de eflujo pueden estar codificados tanto en el cromosoma bacteriano como en plásmidos móviles. Aunque inicialmente se identificó su función principal en la excreción de sales biliares de la célula, posteriormente se evidenció su rol en la resistencia a fármacos, operando como una respuesta no específica (53). La resistencia antimicrobiana, resultante de la expresión de las llamadas "Bombas de eflujo", emerge como un desafío de gran envergadura, especialmente en el contexto de infecciones respiratorias, urinarias y aquellas causadas por bacterias Gram negativas. En este contexto, la inhibición de estas bombas de eflujo se ha perfilado como una estrategia altamente promisorio para contrarrestar la resistencia antimicrobiana (54).

Un claro ejemplo es la investigación liderada por Jordan A. Carver y su equipo, quienes han explorado el potencial de los nanotubos basado en compuestos de carbono, como posibles inhibidores de estas proteínas. De acuerdo con su investigación, los nanotubos de carbono y el óxido de nanografeno destacan por sus propiedades físicas y químicas excepcionales, que los convierten en candidatos prometedores como vehículos para transportar agentes terapéuticos destinados a combatir la resistencia bacteriana. Los nanotubos de carbono, caracterizados por su forma cilíndrica, exhiben una superficie notablemente amplia en comparación con su volumen, lo que los convierte en candidatos ideales para el transporte eficiente de moléculas terapéuticas. Similarmente, el grafeno, con su extensa superficie plana, posee la capacidad de interaccionar de manera efectiva con las células bacterianas. Un aspecto igualmente relevante es que tanto los nanotubos como el óxido de grafeno son biocompatibles, lo que significa que no ejercen efectos tóxicos sobre las células huésped. El mecanismo de entrega consiste en que los nanotubos pueden penetrar en la membrana celular rompiendo físicamente la barrera y quedan atrapados en su interior. Una vez dentro, el tamaño de estos nanotubos es mayor que el de las proteínas de membrana de la bomba de eflujo. Por lo tanto, el antibiótico, que en este caso es Tetraciclina, se retiene dentro de la célula, lo que permite que el antibiótico funcione eficazmente inhibiendo el crecimiento bacteriano (40).

Es crucial subrayar que, a pesar de que la literatura en torno a los nanoantibióticos basados en carbono es aún limitada y se encuentra en un estado incipiente de investigación, representan un área altamente atractiva en la ciencia farmacéutica. Esto se debe, en gran parte, a su asombrosa capacidad de adsorción y su idoneidad como vehículos de administración de agentes farmacéuticos aunado a su alta biocompatibilidad, demostrando así que pueden representar una alternativa valiosa a los antibióticos convencionales, abriendo nuevas perspectivas en el tratamiento de infecciones resistentes (10).



**Figura 7.** *Bloqueo de bombas de eflujo*

Fuente: Adoptado y modificado de Carver et al., 2020.

Una vez comprendidos claramente los diversos mecanismos de entrega mediante los cuales los nanoantibióticos contribuyen a combatir la resistencia bacteriana, en la tabla 4, se mostrará una lista de nanoantibióticos documentados en la literatura, junto con sus respectivos mecanismos de acción y las bacterias a las que se dirigen.

**Tabla 4.** *Nanoantibióticos en la literatura*

<b>Mecanismo de entrega para combatir la resistencia bacteriana</b>				
<b>Tipo de nanosistema</b>	<b>Mecanismo de resistencia a tratar</b>	<b>Mejora de la entrega</b>	<b>Espectro de acción</b>	<b>Ref.</b>
Nanovesículas de membrana externa bacteriana cargadas con fármaco	Inactivación enzimática	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entrega intracelular</li> <li>Protección contra inactivación enzimática</li> </ul>	Gram negativas	(25)
Nanopartículas de plata funcionalizadas con antibióticos	Inactivación enzimática.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Generación de ROS.</li> </ul>	Gram negativas y Gram positivas	(55)
Nanopartículas híbridas de polímeros de lípidos	Formación de biofilm	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entrega intracelular</li> </ul>	Gram negativas y Gram positivas	(27)
Nanotubos de ZnO combinados con cefotaxima	Inactivación enzimática	<ul style="list-style-type: none"> <li>Generación de ROS</li> </ul>	Gram negativas	(49)
Nanopartículas de lípidos sólidos sensible al pH a base de ácido oleico	Inactivación enzimática	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liberación sostenida</li> <li>Entrega intracelular</li> </ul>	MRSA	(28)
Vancomicina encapsulada con Nanopartículas de poli(DL-láctido-co-glicólido)	Formación de biofilm	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liberación sostenida</li> <li>Entrega intracelular</li> </ul>	MRSA	(29)

Liposoma de nanogeles de ácido nucleico cargados de antibióticos	Invasión de células huésped (Macrófagos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liberación sostenida</li> <li>• Entrega intracelular</li> </ul>	MRSA	(30)
Platensimicina encapsulada en liposomas modificados con manosa	Invasión de células huésped (Macrófagos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrega intracelular</li> </ul>	MRSA	(31)
Platensimicina encapsulada en micelas de poliméricas de [poli(láctico-co-ácido glicólico)-poli(2-etil-2-oxazolina)]	Invasión de células huésped (Macrófagos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liberación sostenida</li> </ul>	MRSA	(31)
Nanopartículas híbridas de lípidos y dendrímeros	Inhibición enzimática.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liberación sostenida</li> <li>• Entrega intracelular</li> </ul>	VRSA	(32)
Nanotubos de carbono de pared simple funcionalizados y óxido de nanografeno	Bombas de eflujo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueo de los canales de eflujo</li> </ul>	de Gram negativas	(2)
Nanopartículas de MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> recubiertas con quitosano pegilado	Inhibición enzimática.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generación de ROS.</li> <li>• Liberación sostenida</li> </ul>	MRSA <i>Bacillus subtilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(2,56)

Nanopartículas conjugadas de óxido de hierro, nitruro de hierro y tobramicina con caperuza de alginato	Formación de biofilm	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entrega intracelular</li> </ul>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(2,33)
Nanoclusters de oro cubiertos de lisozimas cargados con Ampicilina	Alteración de diana terapéutica. Expresión proteínas de membrana de la bomba de eflujo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entrega intracelular</li> <li>Generación de ROS.</li> </ul>	Gram positiva MRSA	(34)
Liposomas cargados de Tticarcilina y Tobramicina	Inactivación enzimática	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protección contra la inactivación enzimática</li> </ul>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(51,52)

### 8.3 Perfil de seguridad y actividad antibacteriana

El perfil de seguridad y la actividad antibacteriana son dos factores fundamentales a la hora de hablar de nanoantibióticos. Por un lado, el perfil de seguridad garantizar que el uso de estos nanomateriales no represente riesgos relacionados con la toxicidad de las células, minimizando así la posibilidad de efectos secundarios perjudiciales. Referente a la actividad antibacteriana es importante porque indica la capacidad de los nanoantibióticos para combatir eficazmente las infecciones bacterianas, lo que es esencial para su aplicabilidad en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

**Tabla 5.** Perfil de seguridad y eficacia de nanoantibióticos en la literatura

PERFIL DE SEGURIDAD Y EFICACIA				
Nanoantibiótico	Antibiótico empleado	Actividad Antibacteriana		Ref.
		<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	

		¿La NP Presenta AAB incito? (Si, No)	Línea celular diana	Actividad comparada con el AB libre (<, =, >)		Evaluación de toxicidad en células sanas	
Nanopartículas de sulfuro de cobre modificadas con vancomicina	Vancomicina	Si	<i>Enterococos</i> resistentes a la vancomicina	<	-	Demostró no ser citotóxico frente células eucariotas.	(55)
Nanovesículas de membrana externa bacteriana cargadas con fármaco	Ceftriaxona, Amikacina, Azitromicina, Ampicilina, Levofloxacina, Ciprofloxacina y Norfloxacina	No	<i>Escherichia coli enterotoxigénica, P. aeruginosa</i> y <i>K. pneumoniae</i>	>	Ratones hembra C57BL/6 N	No provocó patología en ningún tejido del ratón. Tiene una menor acción sobre las bacterias comensales intestinales.	(25)
Micelas antibacterianas con orientación mediada por vancomicina	Vancomicina	No	<i>P. aeruginosa</i>	>	Ratones BALB/c	Citotóxico en células embrionarias de riñón humano y es células macrófagas murinas	(26)
Nanopartículas de plata funcionalizadas con antibióticos	Gentamicina, Amikacina, Ceftazidima, Ceftriaxona, Vancomicina	Si	<i>Streptococcus mutans</i> resistente a la vancomicina y <i>A. baumannii</i> resistente a múltiples fármacos	>	-	-	(56)
Nanopartículas híbridas de	Linezolid	No	Biofilm	>	-	Demostró no ser citotóxico	(27)

polímeros de lípidos							en osteoblastos	
Nanopartículas de lípidos sólidos sensible al pH a base de ácido oleico	Vancomicina	Si	MRSA	< en pH básicos	-		Presentó una viabilidad celular mayor al 79% en celulares epiteliales de pulmón humano (A549), riñón embrionario humano (HEK-293) e hígado humano (HEP G2).	(28)
Vancomicina encapsulada con Nanopartículas de poli(DL-láctido-co-glicólido)	Vancomicina	No	MRSA	>	-	-		(28)
Liposoma de nanogeles de ácido nucleico cargados de antibióticos	Vancomicina	No	MRSA	=	-		Presentó una viabilidad mayor al 70% en células murinas RAW 264.7	(30)
Platensimicina encapsulada en liposomas modificados con manosa	Platensimicina	No	MRSA	>		Modelo de peritonitis de ratón infectados por SARM más grave	Presenta lesión glomerular significativa, infiltración generalizada de células inflamatorias y edema	(31)

							intersticial e intracelular.	
Platensimicina encapsulada en micelas poliméricas de [poli(láctico-co-ácido glicólico)-poli(2-etil-2-oxazolina)]	Platensimicina	No	MRSA	>	Modelo de peritonitis de ratón infectados por SARM más grave		Presenta lesión glomerular significativa, infiltración generalizada de células inflamatorias y edema intersticial e intracelular.	(31)
Nanotubos de carbono de pared simple funcionalizados y óxido de nanografeno (TP aprox.500nm)	Tetraciclina	No	ECRT	>	-		No presenta toxicidad significativa en las líneas celulares sanas, sin embargo, se sugiere revisar el grado de aglomeración del nanomaterial.	(10,5 7)
Nanopartículas híbridas de lípidos y dendrímeros	Vancomicina	No	MRSA	>	-			(32)
Nanopartículas de MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> recubiertas con quitosano pegilado	Vancomicina	Si	MRSA <i>Bacillus subtilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>	-			(10,5 8)

Nanopartículas conjugadas de óxido de hierro, nitruro de hierro y tobramicina con caperuza de alginato	Tobramicina	Si	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	=	-	Puede causar principalmente daño oxidativo, dañando directamente el ADN	(10,33)
NP de sílice	Tetraciclina	No	ECRT	>	-	Se encontró una baja citotoxicidad en células de riñón embrionario humano (HEK 293t)	(10,59)
Nanopartículas híbridas de polímeros de lípidos sensibles al pH	Vancomicina	No	SARM	>	-	Los resultados demuestran que el nanosistema mantuvo más del 75% de la viabilidad celular en líneas celulares de CACO-2 y HepG2	(60)
Nanoclusters de oro cubiertos de lisozimas cargados con Ampicilina	Ampicilina	Si	MRSA	>	-	No indujo una citotoxicidad considerable	(34)
Liposomas cargados de Ticarcilina y Tobramicina	Ticarcilina y Tobramicina	No	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>	-	-	(51,52)

Nota: AAB: Actividad Antibacteriana

De acuerdo con los datos presentados en la **Tabla 5**, se evidencia que la gran mayoría de los nanoantibióticos sometidos a análisis demuestran una actividad antibacteriana considerablemente superior en comparación con la forma de los antibióticos convencionales, independientemente de si se trata de bacterias resistentes o no. De los 18 nanoantibióticos analizados, 14 han mostrado una mayor actividad antibacteriana en comparación con el antibiótico libre, mientras que 2 han exhibido una actividad equivalente a la de la forma libre del antibiótico y solo 2 presentaron una actividad antibacteriana menor. Este hallazgo se sustenta en la meticulosa evaluación de las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (MIC). Además, en términos generales, estos nanoantibióticos manifiestan una menor toxicidad en comparación con la fracción libre de los antibióticos, lo que constituye un progreso trascendental en la búsqueda de terapias más eficaces y sostenibles para el tratamiento de las infecciones bacterianas resistentes. Los datos plasmados en la tabla reflejan con elocuencia que los nanoantibióticos han demostrado su eficacia tanto al intensificar la acción de los agentes antimicrobianos como al facilitar una liberación del antibiótico. Estas cualidades derivan, en su mayoría, de las ventajas inherentes que ofrecen, como su amplia superficie de contacto, su mejor capacidad de penetración en las células bacterianas, la liberación de manera sostenida de los agentes antibacterianos, la acción del mismo nanosistema entre otros atributos (51). Esta capacidad se traduce en una disminución notoria de las MIC, que, en numerosos casos, alcanza niveles particularmente destacables, lo que podría tener un impacto sumamente relevante en la eficacia de los tratamientos antibacterianos. La reducción de las MIC adquiere un cariz excepcional en el contexto de las infecciones resistentes a los antibióticos, donde las elevadas concentraciones mínimas inhibitorias menoscaban la efectividad del tratamiento y propician el desarrollo de resistencia. El empleo de nanoantibióticos permite mantener la eficacia de los antibióticos a concentraciones sensiblemente inferiores, lo que podría contribuir de manera significativa a la prevención de la resistencia, a la par que reduce la toxicidad asociada a dosis más elevadas de los antibióticos convencionales. Además, cabe destacar que esta eficacia se extiende tanto a bacterias Gram positivas como a Gram negativas, destacándose, en particular, en el caso de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

A pesar del gran potencial de la nanotecnología en el desarrollo de nuevos nanoantibióticos, aún se requiere investigación adicional con respecto a la obtención de estos a gran escala, la garantía de su estabilidad, la optimización de la eficacia y la seguridad clínica, y los efectos del medio ambiente en su distribución. Además, se necesita una mayor comprensión de las interacciones nano-microbio para mejorar la eficacia de los nanoantibióticos. Si bien los nanoantibióticos tienen una mayor eficacia en ensayos *in vitro* que los antibióticos convencionales, aún se necesitan estudios clínicos para evaluar su eficacia y toxicidad en un entorno más complejo. Además, aunque se ha demostrado que los nanoantibióticos tienen una baja toxicidad, aún se necesitan más estudios de toxicidad a largo plazo y seguridad clínica de los nanoantibióticos. Es importante destacar que, a pesar de la gran promesa que representan los nanoantibióticos, su aplicación clínica en la actualidad es limitada debido a su costo y complejidad, y la falta de información en ciertos aspectos fundamentales. Por lo tanto, se necesitan esfuerzos en la investigación y desarrollo para superar los desafíos técnicos y económicos para hacer que los nanoantibióticos sean una realidad viable en la práctica clínica.

## 9. Conclusiones

- Se ha logrado documentar de manera exhaustiva una amplia gama de mecanismos de entrega por los cuales los nanoantibióticos pueden ser utilizados para combatir la resistencia bacteriana, así como sus espectros de acción y eficacia en ensayos *in vitro*, siendo resultados prometedores que ofrecen una alternativa en la lucha contra la creciente amenaza de las infecciones bacterianas resistentes a los tratamientos convencionales.
- Se evidenció que los nanoantibióticos ofrecen notables ventajas *in vitro* en términos de eficacia en comparación con las formas convencionales de antibióticos, lo cual se logra determinar a través de la disminución de la concentración mínima inhibitoria en bacterias resistentes.
- A pesar de obtener resultados prometedores *in vitro*, es esencial llevar a cabo investigaciones adicionales en el ámbito de los nanoantibióticos para aprovechar completamente su potencial en la lucha contra las infecciones bacterianas resistentes. Esto implica abordar aspectos clave, como la obtención a gran escala, la estabilidad de los compuestos, la optimización de su eficacia y seguridad en entornos clínicos, así como lograr una comprensión exhaustiva de las interacciones entre los nanoantibióticos y los microorganismos. Estos esfuerzos son fundamentales para abordar de manera efectiva esta problemática creciente.

## **10. Anexos**

**No aplica**

## 11. Referencias

1. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. 2021. Antimicrobial resistance-Key facts.
2. Ecdc & OMS. Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2022 - 2020 data. 2022.
3. World health organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report. 2021.
4. Ministerio de Salud y Protección Social. Circular No. 23 de 2022. 2022;
5. Ruiz Gómez F, Alexander L, Osorio M, Trujillo JT, Andrés Ó, Martínez C, et al. INFORME DE EVENTO TUBERCULOSIS AÑO 2021. 2021.
6. Huh AJ, Kwon YJ. "Nanoantibiotics": A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. Vol. 156, Journal of Controlled Release. 2011. p. 128–45.
7. Eleraky NE, Allam A, Hassan SB, Omar MM. Nanomedicine fight against antibacterial resistance: An overview of the recent pharmaceutical innovations. Vol. 12, Pharmaceutics. MDPI AG; 2020.
8. C Reygaert W. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. AIMS Microbiol [Internet]. 2018;4(3):482–501. Available from: <http://www.aimspress.com/article/10.3934/microbiol.2018.3.482>
9. De F, Lopardo HA. Antibióticos Clasificación, estructura, mecanismos de acción y resistencia Libros de Cátedra.
10. Mamun MM, Sorinolu AJ, Munir M, Vejerano EP. Nanoantibiotics: Functions and Properties at the Nanoscale to Combat Antibiotic Resistance. Vol. 9, Frontiers in Chemistry. Frontiers Media S.A.; 2021.
11. Giono Cerezo S, Santos Preciado JI, Morfín Otero M del R, Torres López FJ, Alcántar Curiel MD. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. Gaceta de Mexico. 2020 Feb 19;156(2).
12. Contreras Omaña R, Escorcía Saucedo AE, Velarde Ruiz Velasco JA. Prevalence and impact of antimicrobial resistance in gastrointestinal infections: A review. Vol. 86, Revista

- de Gastroenterologia de Mexico. Asociacion Mexicana de Gastroenterologia; 2021. p. 265–75.
13. Muñoz Angulo N, Arsanios Martín D, Cubides Díaz D. Nicho terapéutico de ceftazidima-avibactam frente a bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en Colombia. *Universitas Medica*. 2021 Feb 16;62(2).
  14. Abubakar U, Tangiisuran B, Elnaem MH, Sulaiman SAS, Khan FU. Mortality and its predictors among hospitalized patients with infections due to extended spectrum beta-lactamase (ESBL) Enterobacteriaceae in Malaysia: a retrospective observational study. *Futur J Pharm Sci*. 2022 Dec;8(1).
  15. Fatima H, Goel N, Sinha R, Khare SK. Recent strategies for inhibiting multidrug-resistant and  $\beta$ -lactamase producing bacteria: A review. Vol. 205, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. Elsevier B.V.; 2021.
  16. Gupta A, Mumtaz S, Li CH, Hussain I, Rotello VM. Combatting antibiotic-resistant bacteria using nanomaterials. Vol. 48, *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry; 2019. p. 415–27.
  17. Van Hoek AHAM, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts AP, Aarts HJM. Acquired antibiotic resistance genes: An overview. Vol. 2, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Research Foundation; 2011.
  18. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Kudva IT, Zhang Q, editors. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 Mar 25;4(2). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
  19. Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. The minimum inhibitory concentration of antibiotics: Methods, interpretation, clinical relevance. Vol. 10, *Pathogens*. MDPI AG; 2021. p. 1–21.
  20. Huh AJ, Kwon YJ. “Nanoantibiotics”: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. Vol. 156, *Journal of Controlled Release*. 2011. p. 128–45.
  21. Albanese A, Tang PS, Chan WCW. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. Vol. 14, *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2012. p. 1–16.

22. europa.eu. Nanomaterials Previous Question Level 3 Questions Next Question Next Sub-Question 2. How can the characteristics of nanomaterials be described and analysed? 2.1 How are nanomaterials defined? [Internet]. 2009. Available from: [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/opinions\\_layman/nanomaterials/en/l-3/2.htm](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/nanomaterials/en/l-3/2.htm)
23. Modi S, Inwati GK, Gacem A, Abullais SS, Prajapati R, Yadav VK, et al. Nanostructured Antibiotics and Their Emerging Medicinal Applications: An Overview of Nanoantibiotics. Vol. 11, Antibiotics. MDPI; 2022.
24. Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, et al. Methodology of a systematic review. Vol. 42, Actas Urologicas Espanolas. Elsevier Ltd; 2018. p. 499–506.
25. Huang W, Zhang Q, Li W, Yuan M, Zhou J, Hua L, et al. Development of novel nanoantibiotics using an outer membrane vesicle-based drug efflux mechanism. *Journal of Controlled Release*. 2020 Jan 10;317:1–22.
26. Chen M, Xie S, Wei J, Song X, Ding Z, Li X. Antibacterial Micelles with Vancomycin-Mediated Targeting and pH/Lipase-Triggered Release of Antibiotics. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018 Oct 31;10(43):36814–23.
27. Guo P, Buttaro BA, Xue HY, Tran NT, Wong HL. Lipid-polymer hybrid nanoparticles carrying linezolid improve treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) harbored inside bone cells and biofilms. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020 Jun 1;151:189–98.
28. Mhule D, Kalhapure RS, Jadhav M, Omolo CA, Rambharose S, Mocktar C, et al. Synthesis of an oleic acid based pH-responsive lipid and its application in nanodelivery of vancomycin. *Int J Pharm*. 2018 Oct 25;550(1–2):149–59.
29. Booyesen E, Bezuidenhout M, van Staden ADP, Dimitrov D, Deane SM, Dicks LMT. Antibacterial Activity of Vancomycin Encapsulated in Poly(DL-lactide-co-glycolide) Nanoparticles Using Electrospraying. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019 Mar 15;11(1):310–6.
30. Obuobi S, Julin K, Fredheim EGA, Johannessen M, Škalko-Basnet N. Liposomal delivery of antibiotic loaded nucleic acid nanogels with enhanced drug loading and synergistic

anti-inflammatory activity against *S. aureus* intracellular infections. *Journal of Controlled Release*. 2020 Aug 10;324:620–32.

31. Wang Z, Liu X, Peng Y, Su M, Zhu S, Pan J, et al. Platensimycin-Encapsulated Liposomes or Micelles as Biosafe Nanoantibiotics Exhibited Strong Antibacterial Activities against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in Mice. *Mol Pharm*. 2020 Jul 6;17(7):2451–62.
32. Sonawane SJ, Kalhapure RS, Rambharose S, Mocktar C, Vepuri SB, Soliman M, et al. Ultra-small lipid-dendrimer hybrid nanoparticles as a promising strategy for antibiotic delivery: In vitro and in silico studies. *Int J Pharm*. 2016 May 17;504(1–2):1–10.
33. Armijo LM, Wawrzyniec SJ, Kopciuch M, Brandt YI, Rivera AC, Withers NJ, et al. Antibacterial activity of iron oxide, iron nitride, and tobramycin conjugated nanoparticles against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J Nanobiotechnology*. 2020 Feb 18;18(1).
34. Kalita S, Kandimalla R, Bhowal AC, Kotoky J, Kundu S. Functionalization of  $\beta$ -lactam antibiotic on lysozyme capped gold nanoclusters retrogress MRSA and its persisters following awakening. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
35. Parupudi A, Mulagapati SHR, Subramony JA. Nanoparticle technologies: Recent state of the art and emerging opportunities. In: *Nanoparticle Therapeutics: Production Technologies, Types of Nanoparticles, and Regulatory Aspects*. Elsevier; 2022. p. 3–46.
36. Shnoudeh AJ, Hamad I, Abdo RW, Qadumii L, Jaber AY, Surchi HS, et al. Synthesis, Characterization, and Applications of Metal Nanoparticles. In: *Biomaterials and Bionanotechnology*. Elsevier; 2019. p. 527–612.
37. Kumar R. Lipid-Based Nanoparticles for Drug-Delivery Systems. In: *Nanocarriers for Drug Delivery: Nanoscience and Nanotechnology in Drug Delivery*. Elsevier Science Ltd.; 2018. p. 249–84.
38. Çalış S, Öztürk Atar K, Arslan FB, Eroğlu H, Çapan Y. Nanopharmaceuticals as Drug-Delivery Systems: For, Against, and Current Applications. In: *Nanocarriers for Drug Delivery: Nanoscience and Nanotechnology in Drug Delivery*. Elsevier Science Ltd.; 2018. p. 133–54.

39. Sharma G, Parchur AK, Jagtap JM, Hansen CP, Joshi A. Hybrid Nanostructures in Targeted Drug Delivery. In: Hybrid Nanostructures for Cancer Theranostics. Elsevier; 2018. p. 1–10.
40. Carver JA, Simpson AL, Rathi RP, Normil N, Lee AG, Force MD, et al. Functionalized Single-Walled Carbon Nanotubes and Nanographene Oxide to Overcome Antibiotic Resistance in Tetracycline-Resistant Escherichia coli. ACS Appl Nano Mater. 2020 Apr 24;3(4):3910–21.
41. Sharma D, Misba L, Khan AU. Antibiotics versus biofilm: An emerging battleground in microbial communities. Vol. 8, Antimicrobial Resistance and Infection Control. BioMed Central Ltd.; 2019.
42. Reina J, Reina N. Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia? Vol. 31, Rev Esp Quimioter. 2018.
43. Barrantes Murillo C, Ortega Oviedo G. Nanopartículas y antibióticos: respuesta a la resistencia global bacteriana Nanoparticles and antibiotics: response to the bacterial global resistance. 2020
44. Anike L, Virginia P, Maillard F. ESTUDIO DEL EFECTO ANTIBACTERIANO DE BIO(NANO)MATERIALES CONTRA MICROORGANISMOS PATÓGENOS PRODUCTORES DE MASTITIS BOVINA. 2019
45. He J, Hong M, Xie W, Chen Z, Chen D, Xie S. Progress and prospects of nanomaterials against resistant bacteria. Vol. 351, Journal of Controlled Release. Elsevier B.V.; 2022. p. 301–23.
46. Bi Y, Xia G, Shi C, Wan J, Liu L, Chen Y, et al. Therapeutic strategies against bacterial biofilms. Vol. 1, Fundamental Research. KeAi Communications Co.; 2021. p. 193–212.
47. Teixeira MC, Sanchez-Lopez E, Espina M, Calpena AC, Silva AM, Veiga FJ, et al. Advances in antibiotic nanotherapy. In: Emerging Nanotechnologies in Immunology: The Design, Applications and Toxicology of Nanopharmaceuticals and Nanovaccines. Elsevier; 2018. p. 233–59.
48. Ruddaraju LK, Pammi SVN, Guntuku G sankar, Padavala VS, Kolapalli VRM. A review on anti-bacterials to combat resistance: From ancient era of plants and metals to present and

- future perspectives of green nano technological combinations. Vol. 15, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. Shenyang Pharmaceutical University; 2020. p. 42–59.
49. Singh A, Dasauni K, Nailwal T, Nenavathu BP. TeO<sub>2</sub> deposited ZnO nanotubes combined with cefotaxime as a nanoantibiotic against *Klebsiella pneumoniae*. Mater Today Proc. 2022 Jan 1;67:451–5.
  50. Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S, Marín M, Domínguez A, Martínez-Lanao J, et al. Recommendations for antibiotic monitoring in ICU patients. Vol. 32, Farmacia Hospitalaria. ARAN Ediciones S.A.; 2008. p. 113–23.
  51. Teixeira MC, Sanchez-Lopez E, Espina M, Calpena AC, Silva AM, Veiga FJ, et al. Advances in antibiotic nanotherapy. In: Emerging Nanotechnologies in Immunology: The Design, Applications and Toxicology of Nanopharmaceuticals and Nanovaccines. Elsevier; 2018. p. 233–59.
  52. Lagacfi J, Dubreuil M, Montplaisir S. Liposome-encapsulated antibiotics: preparation, drug release and antimicrobial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Vol. 8, J. MICROENCAPSULATION. 1991.
  53. Teixeira MC, Sanchez-Lopez E, Espina M, Calpena AC, Silva AM, Veiga FJ, et al. Advances in antibiotic nanotherapy. In: Emerging Nanotechnologies in Immunology: The Design, Applications and Toxicology of Nanopharmaceuticals and Nanovaccines. Elsevier; 2018. p. 233–59.
  54. Sánchez-Álvarez BP RZJMCLHCCDCMMMTP. Estado actual de resistencia antimicrobiana en población pediátrica en un hospital de México. Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(4):371–8.
  55. Zou Z, Sun J, Li Q, Pu Y, Liu J, Sun R, et al. Vancomycin modified copper sulfide nanoparticles for photokilling of vancomycin-resistant enterococci bacteria. Colloids Surf B Biointerfaces. 2020 May 1;189.
  56. Singh R, Wagh P, Wadhvani S, Gaidhani S, Kumbhar A, Bellare J, et al. Synthesis, optimization, and characterization of silver nanoparticles from *Acinetobacter calcoaceticus* and their enhanced antibacterial activity when combined with antibiotics. Int J Nanomedicine. 2013 Nov 6;8:4277–90.

57. Carver JA, Simpson AL, Rathi RP, Normil N, Lee AG, Force MD, et al. Functionalized Single-Walled Carbon Nanotubes and Nanographene Oxide to Overcome Antibiotic Resistance in Tetracycline-Resistant *Escherichia coli*. *ACS Appl Nano Mater*. 2020 Apr 24;3(4):3910–21.
58. Esmaili A, Ghobadianpour S. Vancomycin loaded superparamagnetic MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles coated with PEGylated chitosan to enhance antibacterial activity. *Int J Pharm*. 2016 Mar 30;501(1–2):326–30.
59. Capeletti LB, Franca De Oliveira L, De K, Gonçalves A, Fernanda J, De Oliveira A, et al. Tailored Silica-Antibiotic Nanoparticles: Overcoming Bacterial Resistance with Low Cytotoxicity [Internet]. 2014. Available from: <http://pubs.acs.org>
60. Maji R, Omolo CA, Agrawal N, Maduray K, Hassan D, Mokhtar C, et al. PH-Responsive Lipid-Dendrimer Hybrid Nanoparticles: An Approach to Target and Eliminate Intracellular Pathogens. *Mol Pharm*. 2019 Nov 4;16(11):4594–609.