

Tuberculosis experimental y nanopartículas de las drogas específicas

Jorge A Pilheu,¹ Jorge Loro Marchese,² Jorge Giannattasio,³ Miguel Falasco,⁴ Juan M Castagnino⁵

¹ Prof Consulto de Neumonología, Facultad de Medicina – UBA.CABA. Argentina.

² Prof Adjunto de Neumonología. Facultad de Medicina – UBA. CABA. Argentina.

³ Jefe de Servicio de Neumonología – Hospital E Tornú. CABA. Argentina.

⁴ Prof Consulto de Clínica Médica, Facultad de Medicina -UBA. CABA. Argentina.

⁵ Prof de Análisis Biológicos, Facultad de Ciencias Exactas - UBA. CABA. Argentina.

Resumen

La tuberculosis (TB) sigue siendo un problema epidemiológico difícil de controlar, especialmente en los países en vías de desarrollo. Por ello, será bienvenido todo lo que implique una mejoría en su manejo. La incorporación de las nanopartículas a la medicina, producida en los últimos años, puede traer aparejada ventajas en su diagnóstico y tratamiento, así como un control en el número creciente de pacientes enfermos con gérmenes multirresistentes a las drogas específicas. Se actualiza en esta publicación que, en diversos países del mundo, animales de laboratorio, cobayos y ratones, inoculados por el *Mycobacterium tuberculosis*, tuvieron mejorías llamativas de su enfermedad o su esterilización después de ser tratados con las drogas específicas (Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Estreptomina) suministradas como nanopartículas. No se han efectuado hasta ahora experimentos en tuberculosis humana, pero las posibilidades son promisorias. Las nanopartículas tienen varias ventajas terapéuticas: gran estabilidad, gran capacidad para conducir múltiples drogas, varias vías de administración (inhalatoria, oral, intravenosa y subcutánea). Esperamos que en un futuro próximo podamos asistir a mejoras en el manejo de la tuberculosis humana.

Experimental tuberculosis and nanoparticles of specific drugs

Summary

Tuberculosis (TB) continues to be a difficult to control epidemiologic problem, particularly in the developing countries. For such reason, anything that may imply an improvement in its management will be welcome. The adoption of nanoparticles by the medical science, over the last few years, may entail advantages regarding its diagnosis and treatment as well as a control of the increasing number of patients infected with specific drug multi-resistant germs. The present publication introduces the information that

in several countries laboratory animals, guinea-pigs and mice, inoculated with *Mycobacterium tuberculosis*, either showed striking recoveries or the sterilization of their disease after being treated with the specific drugs (Isoniazid, Rifampycin, Pyrazinamide and Streptomycin) administered as nanoparticles. No experiments have been made to date in human tuberculosis but there exist promising possibilities. Nanoparticles have several therapeutic advantages: great stability, a large capacity to carry multiple drugs, different routes of administration (inhalatory, oral, intravenous and subcutaneous). We expect that in the near future we will be able to see an improvement in the management of human tuberculosis.

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema epidemiológico difícil de controlar, especialmente en los países en vías de desarrollo.

En el año 1959, R Feynman dictó una conferencia en el California Institute of Technology (EE.UU.) titulada "Hay mucho lugar abajo". Se refería entonces a las pequeñas partículas, submúltiplos de las unidades del sistema métrico decimal (gramo, metro, litro), conocidas como mili (10^{-3}), micro (10^{-6}) y nano (10^{-9}). La palabra "nano" proviene del latín "nanos", enano en español, y representa la milmillonésima parte de gramo, metro o litro.¹ En esta presentación se refirió el autor a las pequeñas partículas que existen en el meso-espacio, un ámbito convencional tridimensional, entre 1 y 100 nanómetros, en donde ocurren hechos regidos por las leyes cuánticas y las sustancias adquieren propiedades físico-químicas inéditas. Poco tiempo después, R Feynman fue galardonado con el Premio Nobel de Física por sus importantes aportes a la física cuántica.

Es conveniente recordar que en el ambiente macroscópico predomina el efecto colectivo de millones de átomos, mientras que en el meso-espacio las partículas ponen en evidencia hechos completamente particulares, como aumento de la superficie, reactividad creciente, resistencia mecánica, formaciones

Correspondencia: Jorge A Pilheu
E-mail: smiba@fibertel.com.ar

ópticas y electromagnéticas, producidas por el comportamiento cuántico.

Las nanopartículas han adquirido en los últimos años una importancia grande en físico-química, biología, medicina, ingeniería, originando una verdadera revolución industrial y científica. Su uso en medicina, en gran parte con la finalidad de liberación de drogas con fines terapéuticos, la define como partículas coloidales submicrónicas. En esta definición se incluyen las nanopartículas monolíticas o nanoesferas en las cuales la droga es absorbida, disuelta o dispersada en la matriz y las nanocápsulas en las cuales la droga está en un núcleo acuoso u oleoso recubierto por una pared. Estas partículas están formadas por material biocombustible y biodegradable, tales como polímeros o lípidos sólidos. Al ser introducida en el cuerpo la droga cargada en la partícula se libera por dispersión, erosión, degradación o simple separación.

Las ventajas de las nanopartículas como conductoras de drogas son múltiples: gran estabilidad, alta capacidad de conducción, posibilidad de incorporar sustancias hidrofílicas e hidrofóbicas y posibles usos de varias vías de administración (inhalatoria, oral, subcutánea e intravenosa).

Las inversiones en nanotecnología en el año 2005 en el campo académico e industrial han significado 9.000 millones de dólares en los EE.UU. y se estima que llegarán al billón de dólares en el mundo en el 2009.

La reciente inauguración en julio de 2009 en Braga (Portugal) de un gran Laboratorio Internacional Ibérico de Nanotecnología, instalado por Portugal y España, donde piensan invitar a 200 especialistas de todo el mundo, confirma el interés del tema.

Se ha comprobado que en el manejo de la TB se está estudiando con interés la relación entre esta enfermedad y las nanopartículas.

En el año 2003, Pandey y col.² demostraron que el suministro por vía inhalatoria a cobayos previamente infectados por el *Mycobacterium tuberculosis* de nanopartículas que llevaban encapsuladas Rifampicina (R), Isonacida (I) y Pirazinamida (Z), a razón de 5 (cinco) dosis cada 10 (diez) días, produjo una acción esterilizante en el pulmón y en el bazo. El tratamiento con las mismas drogas libres por vía oral requirió 46 (cuarenta y seis) dosis diarias para obtener igual resultado.

Una publicación posterior del mismo autor confirmó esos resultados en ratones por vía subcutánea.³ Con la inyección a ratones infectados por el *Mycobacterium tuberculosis* de una sola dosis de nanopartículas que contenían R, I y Z observaron niveles esterilizantes a los 36 (treinta y seis) días en el pulmón y el bazo, similares a los producidos por 35 (treinta y cinco) dosis diarias orales de las drogas libres. Opinan los autores que la inyección produciría un depósito local del cual las drogas se liberarían lentamente por vía circulatoria.

En 2005 dos autores rusos en colaboración con M Iseman y L Heifets del *Jewish Hospital* de Denver, Colorado (EE.UU.)⁴ publicaron una muy completa ac-

tualización de las nanopartículas de las drogas antibacilares más eficaces (R, I, Z) para el manejo de la TB en ratones y cobayos. La amplia experiencia de los autores americanos en la clínica (M Iseman) y la microbiología de la TB (L Heifets) nos autoriza a pensar que ambos son entusiastas de este nuevo paso para el tratamiento de la TB y que esperan también ver resultados favorables para el manejo de esta enfermedad en el hombre.

En el año 2007 Pandey y col. comprobaron que la Estreptomina (E) por vía oral aplicada a ratones infectados por el *Mycobacterium tuberculosis* como nanopartículas tenía una acción terapéutica comparada con la aplicación de la droga libre.⁵

de Steenwinkey y col. en Holanda, en ratones inoculados con *Mycobacterium avium*, comprobaron una marcada acción de la amikacina.⁶

En el año 2008, en Portugal, Gaspar y col. llamaron la atención sobre la marcada acción de las drogas antituberculosas administradas como nanopartículas comparadas con las mismas drogas aplicadas libremente en micobacteriosis experimentales.⁷

Ahmad y col. mostraron que el tratamiento con R, econazol y moxifloxacina, en nanopartículas, a ratones infectados por el *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes, producía una esterilización bacteriana a las 8 (ocho) semanas.⁸

Kisich y col. también en Denver, Colorado (EE.UU.), emplearon la vía intravenosa para atacar al *Mycobacterium tuberculosis* en animales de laboratorio con muy buenos resultados.⁹

Dobson J, en Gran Bretaña, ha considerado que el uso de nanopartículas en el tratamiento de enfermedades pediátricas, especialmente en tuberculosis y fibrosis quística, puede ser de gran utilidad.¹⁰

Qin y col, en China, mostraron que las nanopartículas fluorescentes son más eficaces que la fluorescencia convencional para la rápida detección del *Mycobacterium tuberculosis* en muestras clínicas.¹¹

Ohashi y col. en Japón, mostraron en ratones la acción favorable de la R y el manitol aplicadas como nanopartículas en la TB inoculada.¹²

La mayoría de las experiencias citadas se han realizado empleando como animales de laboratorio a los cobayos y ratones. El cobayo fue empleado por R Koch para documentar sus famosos postulados sobre la etiología de la TB y continúa usándose en la actualidad. A esos dos animales se ha agregado el conejo. Los tres animales tienen semejanzas, pero también algunas diferencias con respecto a su comportamiento frente a la inoculación del *Mycobacterium tuberculosis*.¹³

Los resultados obtenidos en diversos centros científicos en varios países del mundo en los últimos años nos llevan a pensar que podemos estar frente a una nueva posibilidad de mejorar la situación de la TB humana sin esperar la aparición de nuevas drogas antibióticas.

Si los hechos observados en los animales de experimentación relacionados con la acción de las nanopartículas de las drogas antituberculosas (I,R,Z,E) se comprueban también en el hombre, se habrá da-

do un gran paso adelante en el manejo de la enfermedad. Los métodos de preparación de las nanopartículas han sido publicados y actualizados recientemente.¹⁴

No existe todavía experiencia humana que lo acredite, pero la posibilidad de que varios de los factores en juego se modifiquen favorablemente, como la duración del tratamiento, la reducción de los fenómenos adversos, que si bien no son frecuentes son a veces fatales, así como la disminución del gran número de pacientes que presentan actualmente TB con gérmenes resistentes a las drogas principales, podrán contribuir a mejorar el manejo de la enfermedad.

Esperemos entonces, con optimismo, la experiencia del empleo de las nanopartículas de las drogas específicas en el hombre.

Bibliografía

1. Bär N. El tsunami nano. La Nación, Buenos Aires, 2009; 21 de enero.
2. Pandey R, Sharma A, Zahoor A, et al. Polynanoparticle-base inhalable sustained drug delivery system for experimental tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:981-986.
3. Pandey R, Khuller GK. Subcutaneous nanoparticles-base antitubercular chemotherapy in an experimental model. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:226-268.
4. Gelperina S, Kisich K, Iseman MD, et al. The potential advantages of nanoparticle drug delivery systems in chemotherapy of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1487-1490.
5. Pandey R, Khuller GK. Nanoparticle-based oral drug delivery system for an injectable antibiotic – Streptomycin. Evaluation in a murine tuberculosis model. *Chemotherapy* 2007;53:437-441.
6. de Steenwinkel JEM, van Vianen W, et al. Targeted drug delivery to enhance efficacy and shorten treatment duration in disseminated *Mycobacterium avium* infection in mice *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1064-1073.
7. Gaspar MM, Cruz A, Fraga AG, et al. Developments on drug delivery systems for the treatment of mycobacterial infections. *Curr Top Med Chem* 2008;8:579-591.
8. Ahmad Z, Pandey R, Sharma S, et al. Novel chemotherapy for tuberculosis: chemotherapeutic potential of econazol and moxifloxacin-loaded PLG nanoparticles. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:142-146.
9. Kisich KO, Gelperina S, Higgins MP, et al. Encapsulation of moxifloxacin within nanoparticles enhances efficacy against intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Pharmacol* 2007;34:154-162.
10. Dobson J. Toxicological aspects and application of nanoparticles in pediatric respiratory disease. *Pediatric Respir Rev* 2007;8:62-66.
11. Qin D, He X, Wan K, et al. Fluorescent nanoparticle-based indirect immunofluorescence microscopy for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biomed Biotechnol* 2007; 7: 89.
12. Ohashi K, Kabasawa T, Ozeki T, et al. One-step preparation of rifampicin nanoparticle containing mannitol microspheres using a four-fluid nozzle spray drier for inhalation therapy of tuberculosis. *J Control Release* 2009;135:19-24.
13. Dharmadhikari AS, Nardell EA. What animal models teach human about tuberculosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39:503-508.
14. Wissing SA, Kayser O, Muller RH. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Adv Drug Deliver Rev* 2004;56:1257-1272.