



Nanotecnología y enfermedad Cardiovascular: Avances Y Aplicaciones

🕒 19 min.



Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo. En la siguiente revisión les acercamos los últimos avances en el uso de la nanotecnología para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares entre otras patologías.



Virna M. MARTÍN GIMÉNEZ¹,
Diego E. KASSUHA¹,
Walter MANUCHA^{1,3}

- 1-Instituto de Investigación en Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias de la Alimentación, Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Católica de Cuyo, Sede San Juan, Argentina.
- 2-Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo, Consejo Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (INBECU-CONICET), Argentina.
- 3-Laboratorio de Farmacología Experimental Básica y Tradicional, Área de Farmacología, Departamento de Patología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.



Resumen

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares resultan responsables de una importante cantidad de muertes y condicionan la aparición de discapacidad en un porcentaje importante de la población mundial. En este sentido, se han desarrollado un gran número de alternativas terapéuticas. Sin embargo, las mismas resultan insuficientes para detener o reducir significativamente la progresión de este tipo

de enfermedades, y por otro lado producen efectos secundarios molestos. Frente a esta situación surge la necesidad de seguir explorando nuevas tecnologías y estrategias con el propósito de mejorar y/o superar las desventajas y limitaciones que ofrecen las opciones terapéuticas convencionales. Así, el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, se ha convertido en uno de los principales intereses científico-tecnológicos de los últimos tiempos. Más específicamente, en los últimos tiempos se han desarrollado importantes avances en el área de la nanotecnología, logrando cubrir muchas de las demandas que presentan las terapias convencionales para el tratamiento de patologías tales como hiperlipidemia, hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, accidente cerebro-vascular y la trombosis, entre las más destacadas.

Introducción

La hipertensión y la hipercolesterolemia son el factor principal de morbilidad y mortalidad en la actualidad, ya que constituyen dos factores de riesgo fundamentales para la aparición y el desarrollo de numerosas enfermedades cardiovasculares asociadas, tales como el infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial, accidente cerebro vascular, trombosis, entre otras. De especial interés, se conocen múltiples terapias farmacológicas para el tratamiento de estas patologías, en la mayoría de los casos basados en la utilización de principios activos sintéticos. Sin embargo, el uso de este tipo de fármacos da como resultado la aparición de constantes efectos desfavorables para el organismo. Esto ha llevado a que los investigadores realicen numerosas estudios con el fin de encontrar una

terapéutica alternativa más segura. (1)

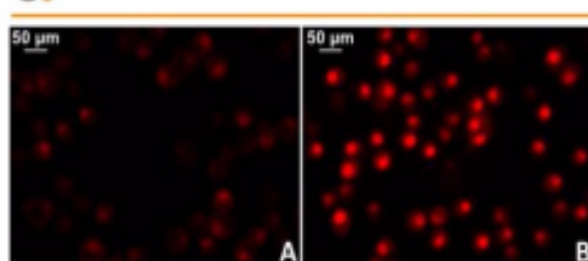
Frente a esta situación surge la utilización de la nanotecnología como una atractiva e innovadora herramienta para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. De este modo, el conocimiento y aplicación de la nanociencia al área médica, sin duda pretende mejorar el tratamiento de este tipo de patologías. (2)

Un ejemplo de ello, es el desarrollo de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas para su uso en orientación magnética remota (MDT) de drogas. El enfoque de MDT se basa en el acoplamiento de moléculas bioactivas y nanopartículas magnéticas para formar un complejo inyectable. Este complejo, a su vez, puede ser atraído y retenido en un objetivo deseado en el interior del cuerpo con la ayuda de campos magnéticos aplicados. Estos sistemas deben proporcionar gradientes magnéticos apropiados para aumentar la concentración del nanocomplejo en el sitio de interés. (3)

Por otra parte, se han desarrollado también nanopartículas de oro y sílice para el suministro de óxido nítrico (ON), lo cual permitiría explorar la posible aplicación en enfermedades cardiovasculares donde la baja biodisponibilidad del ON resulta determinante para la aparición y/o progresión de la patología. (4)

Adicionalmente, se están investigando moléculas antioxidantes como herramientas para disminuir los elevados niveles de las especies reactivas de oxígeno (ROS) - muchas veces responsables- del avance de este tipo de patologías (Figura 1). Esto podría mejorar la disfunción

microvascular asociada a diversas enfermedades cardiovasculares. Desde una perspectiva terapéutica, las nanopartículas de dióxido de cerio (CeO₂, NP) tienen un importante potencial antioxidante. Tras la inyección intravenosa de CeO₂, NP en animales, se pudo determinar la disminución significativa de la disfunción microvascular y el estrés oxidativo asociado a la hipertensión arterial. Cabe destacar que este efecto antioxidante sólo puede observarse cuando existen niveles elevados de ROS antes de la exposición a dichas nanopartículas, mientras que los resultados fueron contradictorios en animales cuya concentración inicial de ROS fue baja. El tamaño primario de las nanopartículas es otro factor a considerar en la eficiencia de la actividad antioxidante del CeO₂, NP, lo cual define sus propiedades de permeabilidad y toxicidad. Por lo tanto, resulta de gran importancia la determinación del tamaño de la nanopartícula utilizada, ya que un pequeño cambio en sus dimensiones puede alterar tanto sus características físico-químicas como sus efectos celulares y cardiovasculares. (5)



Detección del anión superóxido (principal fuente de ERO)

Se utilizó el colorante fluorescente dihidroetidio y un cone de la intensidad del color rojo permitió evaluar la producción especies reactivas del oxígeno en cultivo de macrófagos controles (A) o provenientes de animales hipertensos (B)

Aplicaciones de la nanotecnología en la patología hipertensiva

Los fármacos antihipertensivos utilizados en la actualidad se clasifican en diversas categorías tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina, simpaticomiméticos centrales, diuréticos, bloqueadores alfa-adrenérgicos, bloqueadores beta-adrenérgicos y vasodilatadores. (6) Dentro de esta extensa clasificación, algunos de los más populares son los inhibidores de la ECA tales como enalapril, benazepril, ramipril y captopril. Estos funcionan evitando la conversión de angiotensina I en angiotensina II y de bradiquinina en metabolitos inactivos. (1)

La mayoría de los fármacos antihipertensivos poseen desventajas importantes como su baja biodisponibilidad, relativa vida media corta, baja permeabilidad y efectos secundarios adversos. Para la entrega efectiva de estos fármacos, se necesitan sistemas de administración que puedan ofrecer una frecuencia de dosificación baja, una mayor biodisponibilidad, aumento de la selectividad y reducción de efectos indeseables. Algunos sistemas de administración de fármacos por vía oral basados en nanotecnología proporcionan estrategias alternativas para lograr dichos objetivos. (6)

Un ejemplo de ello es el diseño de una formulación de curcumina en un sistema de nanoemulsión con el objetivo de disminuir sus propiedades desfavorables de solubilidad y

biodisponibilidad. La curcumina, un compuesto de origen natural derivado de la cúrcuma, se ha convertido en una alternativa terapéutica prometedora ya que ha demostrado su efecto antioxidante y antiinflamatorio en varias condiciones patológicas, incluyendo la inflamación, obesidad y enfermedades cardiovasculares como la hipertensión. La actividad de este nuevo sistema se comparó con la de captopril, un fármaco estándar, como así también con curcumina pura en solución acuosa. A pesar de que los resultados obtenidos mostraron que la curcumina no tuvo un efecto significativo como inhibidor de ECA en comparación con captopril (lo cual sugiere que la curcumina produce su efecto hipotensor por un mecanismo de acción diferente), la nanoemulsión de curcumina mostró una mayor tasa de inhibición de la ECA en comparación con la curcumina pura. Este hallazgo demuestra que el sistema de nanoemulsión puede mejorar la actividad de la curcumina mediante la mejora de su solubilidad, lo cual se traduce en un aumento de su biodisponibilidad. (1)

Además del desarrollo de nanoemulsiones para mejorar la eficacia y seguridad terapéutica de los fármacos antihipertensivos, pueden diseñarse múltiples formulaciones adicionales utilizando nanotecnología. Se ha postulado también el uso de nanopartículas lipídicas sólidas que contienen carvedilol como una estrategia prometedora para mejorar la biodisponibilidad de este fármaco poco soluble. En otro estudio, Kumar y colegas demostraron que la administración intraduodenal de nanopartículas lipídicas sólidas cargadas con nitrendipino (un fármaco antihipertensivo con aproximadamente 13% de biodisponibilidad por vía oral) produce el aumento de la biodisponibilidad tres a cuatro veces más que las formulaciones convencionales. Por otra parte, Gautam y Verma fabricaron dendrímeros que contenían candesartán cilexetil, demostrando así un aumento significativo de la solubilidad en agua de esta formulación. Otros estudios arrojaron resultados similares con nifedipino como fármaco activo. Asimismo, las nanosuspensiones son sistemas que poseen propiedades tales como rapidez en el inicio de la acción, área de superficie mejorada y una mayor mucoadhesividad al epitelio gastrointestinal lo que conduce a la mejora de la absorción oral y la biodisponibilidad de fármacos lipófilos. Thadkala y colegas por su parte demostraron una mejora en la velocidad de disolución y por consiguiente una mayor absorción de hidrocortisona de nebulolol mediante el desarrollo de tabletas orales a partir de una nanosuspensión. Otros ejemplos de nanosistemas para liberación controlada de fármacos consisten en nanopartículas poliméricas, nanotubos de carbono, micelas poliméricas, nanocristales, liposomas, entre otros. (6) El diseño de nanopartículas cargadas con telmisartán ha demostrado ser eficaz en el aumento significativo de la biodisponibilidad oral de este antihipertensivo (de hasta 10 veces) como resultado de una mayor solubilidad y velocidad de disolución. (7)

Avances nanotecnológicos en aterosclerosis e hiperlipidemia

La demostración experimental de que algunos nanovehículos pueden utilizarse como dispositivos de liberación de fármacos para la reducción de aspectos clínicamente importantes del proceso aterogénico, incluyendo hiperplasia de la íntima, ha propuesto para la utilización de nanotecnología como una herramienta apropiada para la entrega de uno o más agentes bioactivos a la pared vascular, cuyo perfil farmacológico significaría un potencial beneficioso para el tratamiento de la aterosclerosis. (8)

Además de contar con las propiedades antihipertensivas mencionadas previamente, se sabe que la curcumina encapsulada en una nanoemulsión también demostró una actividad significativa en la reducción del colesterol en comparación con pravastatina. Por lo tanto, ha sido sugerido que la curcumina tendría además un uso potencial como compuesto terapéutico alternativo para el tratamiento de la hiperlipidemia.(1)

Algunos estrógenos como el 17- β -estradiol (17- β E), interfieren también con la progresión de la aterosclerosis coronaria. Entre sus propiedades vasoprotectoras más importantes se encuentran la reducción del estrés oxidativo, mejora de la vasodilatación y del tono vascular, inhibición de la inflamación, alteración del perfil de lipoproteínas circulantes para aumentar las de alta densidad (HDL) y reducir las de baja densidad (LDL), como así también el aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y producción del ON (potente agente vasodilatador y anti-trombótico). Estas consideraciones, llevaron

a diseñar un sistema basado en una nanoemulsión cargada de 17- β E que se internaliza rápidamente por las células vasculares. Posteriormente se ha modificado el sistema original para incluir en la nanoemulsión el péptido de unión cisteína-arginina-ácido glutámico-lisina-alanina (CREKA) como un elemento de orientación con selectividad de unión para la placa aterosclerótica. Los resultados de este estudio demostraron que el tratamiento con la nanoemulsión modificada con CREKA y cargada con 17- β E, reduce la oclusión luminal dentro de las válvulas aórticas y reduce el contenido de lípidos de la lesión, disminuye los niveles de lípidos circulantes (principalmente colesterol), regula la expresión génica de varios marcadores proinflamatorios de la placa y además carece de toxicidad renal o hepatotóxica a dosis terapéuticamente eficaces. (8)

Frente a la necesidad de disminuir el tamaño de la placa aterosclerótica aórtica, se ha postulado también la utilización de fármacos anti-proliferativos potentes tales como los agentes quimioterapéuticos. Sin

embargo, es poco probable el uso sistémico de estos fármacos en dosis elevadas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas debido a su significativa toxicidad y que a menudo resulta potencialmente mortal. Sin embargo, esta toxicidad puede ser reducida mediante el uso de sistemas de liberación optimizados. Un ejemplo de ello es con paclitaxel, fármaco que habitualmente produce toxicidad hematológica caracterizada por una marcada neutropenia, como así también neurotoxicidad, arritmias, alopecia e hipersensibilidad. Esto llevó a la necesidad de desarrollar una nanoemulsión rica en colesterol (LDE) que imita la composición de lípidos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Cuando se inyecta en la circulación, la nanoemulsión concentra al paclitaxel en lesiones ateroscleróticas. En conejos, el tamaño de estas lesiones se redujo en un 65% después del tratamiento con LDE-paclitaxel, como así también su toxicidad, la cual fue lo suficientemente baja como para permitir su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular. (9)



Electroforesis Totalmente Automatizada Gel de Agarosa

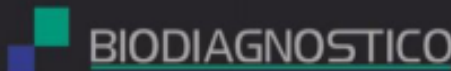
- Fácil Automatización
- Un gel en sólo 45 minutos: aproximadamente un resultado de análisis de seroproteínas por minuto.
- Cámara de Migración Seca con Temperatura controlada.
- Alta Eficacia en el control de la temperatura por Peltier.
- Cámara de migración única en su tipo, con 2 o 3 electrodos.
- Fácil interpretación de los resultados.
- Reporta lo que usted ve, combinando la inspección visual del gel y el gráfico.
- Minimiza las pruebas de inmunofijación innecesarias, Maximiza las pruebas de primera línea negativa utilizando el ESTÁNDAR DE ORO: Electroforesis en gel de agarosa.
- Portamuestras desechables.
- Sistema de electroforesis automatizado más pequeño en el mundo.

Para electroforesis de:

Seroproteínas; Lipoproteínas; Hemoglobinas; Proteínas Urinarias y SDS; Inmunofijación; Isoelectroenfoque de LCR y α 1- AT



Ideal para laboratorios pequeños y medianos

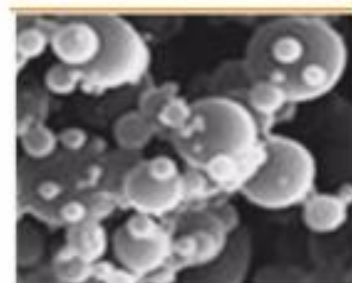


Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1307APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

La HMG-CoA reductasa es una enzima implicada en la biosíntesis de colesterol en el hígado. Las estatinas, inhibidoras de esta enzima, se han convertido en el principal fármaco prescrito para reducir los niveles de colesterol mediante la disminución de la producción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a nivel hepático. (1) Lovastatina (LVT), un fármaco muy lipófilo, pertenece a esta clase de fármacos y fue la primer estatina utilizada clínicamente. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos demuestran que LVT en combinación con vehículos lipídicos nanoestructurados (LVT-CEN) se tradujo en un aumento significativo de la biodisponibilidad del fármaco en comparación con LVT libre. Se demostró también que la dispersión LVT-CEN mantiene una excelente estabilidad sin exhibir ninguna agregación, precipitación o separación de fases a 4°C durante 6 meses de almacenamiento. (10)

Por otra parte, los monocitos inflamatorios desempeñan un papel crucial en la desestabilización y ruptura de la placa aterosclerótica. La administración de nanopartículas cargadas con pitavastatina ejerce su efecto sobre monocitos circulantes que son reclutados en el sitio de la inflamación inhibiendo así la desestabilización y ruptura de la placa. En este sentido, se ha desarrollado un nuevo sistema nanoparticulado de administración de fármacos formulado a partir de ácido poliláctico-glicólico (PLGA), y se informó que dichas nanopartículas fueron absorbidas por una variedad de células, tales como monocitos, células del músculo liso vascular y las células endoteliales. Este nuevo sistema potencia la eficacia terapéutica de la pitavastatina al menos 20 veces en comparación con la administración oral diaria convencional de este fármaco. (11) (Figura 2)



Nanopartículas de policaprolactona cargadas con fármaco específico comercial con potencial aplicación en liberación controlada.

Nanotecnología e hipertensión pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad devastadora y progresiva que normalmente se caracteriza por la remodelación de la vasculatura pulmonar. Esta vasculopatía progresiva culmina generalmente en insuficiencia ventricular derecha y muerte del paciente. La endotelina juega un papel importante en la patogénesis de HAP y la inducción de vasoconstricción. Además, la endotelina es un mitógeno del músculo liso, y puede aumentar potencialmente el tono vascular y la hipertrofia. Bosentan es un antagonista selectivo y competitivo del receptor de endotelina y por lo general se lo utiliza en el tratamiento de HAP. Sin embargo, la solubilidad de bosentan en agua es muy baja, lo que resulta en una baja biodisponibilidad vía oral de este fármaco. Debido al aumento de su superficie de contacto, las nanopartículas pueden proporcionar mejor solubilidad, absorción y mejorar así los resultados terapéuticos del principio activo que contengan. Por su parte, las nanosuspensiones son un ejemplo de formulaciones farmacéuticas que pueden ser diseñadas para administrarse por vía oral y por vía tópica o a través de rutas parenterales o de inhalación. Esta condición óptima podría proponerse como un principio para el desarrollo de diversas formas farmacéuticas nanoparticuladas cargadas con bosentan para su administración por diferentes vías. (12)

De especial interés, algunos estudios han demostrado que la concentración de NF kappa B aumenta en presencia de lesiones arteriales pulmonares en pacientes con HAP. El bloqueo de receptores para NF kappa B por entrega de un antagonista de este compuesto a través de nanopartículas, no sólo impide el desarrollo de hipertensión pulmonar, sino que también mejora la tasa de supervivencia en pacientes que padecen la enfermedad. Por lo tanto, esta plataforma nanoestructurada puede servir como una herramienta más eficaz y menos invasiva para el tratamiento de la HAP. (13)

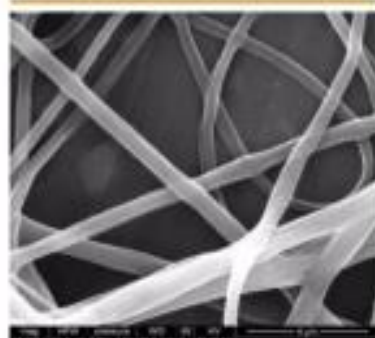
Nanotecnología aplicada al tratamiento del infarto agudo de miocardio

Las lesiones en el corazón a menudo son permanentes debido a la proliferación y limitada capacidad de auto-reparación de los cardiomiocitos; de modo tal que, la terapia de células madre se ha vuelto un

alternativa importante en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. No obstante, y a pesar de los esfuerzos realizados para optimizar esta terapéutica, persisten aún los problemas relacionados con la entrega y el rastreo o seguimiento de las células inyectadas en el miocardio. Adicionalmente, existen limitaciones para lograr mejorar la supervivencia de estas células trasplantadas, tales como la falta de técnicas adecuadas para el control de la viabilidad de las mismas. Además, unas pocas horas después de su inyección, menos del 10% de las células madre trasplantadas permanecen en el sitio diana. Para superar estos inconvenientes, se requieren nuevos enfoques que permitan lograr una alta concentración de células en el tejido lesionado y supervisar su proliferación y viabilidad. Así, la resonancia magnética se convierte en una técnica fiable y segura para el rastreo de estas células. Es importante destacar, sin embargo, que la sensibilidad y el éxito de dicha técnica dependen en gran medida del agente de contraste empleado. Surge así otra aplicación de las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas en la orientación y el seguimiento de las células madre para el tratamiento del infarto de miocardio debido a sus propiedades magnéticas únicas y excelente biocompatibilidad. Las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas se reconocen como uno de los agentes de contraste más prometedores y disponibles comercialmente para el etiquetado de células madre. (14,15)

La lesión miocárdica por isquemia-reperusión (IR) induce la generación de ERO, sobrecarga de calcio y una rápida modificación del pH intracelular de las células miocárdicas; todos estos cambios causan lesión mitocondrial que conduce posteriormente a la necrosis o apoptosis de los cardiomiocitos en la fase temprana de la lesión por IR. Los informes recientes sugieren que en la fase tardía de la lesión se produce el reclutamiento de monocitos lo cual contribuye a la inflamación del miocardio. La angiotensina II endógena juega un papel importante en este proceso. De especial interés, se ha desarrollado una formulación bioabsorbible de nanopartículas de ácido poliláctico/glicólico (PLGA) cargado con irbesartán, un antagonista de los receptores tipo 1 de angiotensina II. La infusión intravenosa de estas nanopartículas en el momento de la reperusión se

distribuye por el miocardio lesionado por isquemia inhibiendo el reclutamiento de monocitos, reduciendo así el tamaño del infarto mediante mecanismos antiinflamatorios. La terapia de reperfusión con nanopartículas cargadas con Irbesartán es un enfoque novedoso para el tratamiento de la lesión por IR miocárdica en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM). (16)



Nanofibras de 606nm (PCL/Ketona 7% p/p), generadas con un flujo de 0.68ml/hr y 20KV en nuestro laboratorio.

Algunos biomateriales inyectables diseñados para tratar el IAM durante las primeras etapas de remodelación del miocardio se basan en nanoestructuras que pueden reducir los efectos debilitantes que aparecen en la etapa tardía de la enfermedad cardiovascular. Algunos hidrogeles inyectables están formados por nanofibras que pueden facilitar el suministro de agentes terapéuticos (Figura 3). Mediante la entrega de los materiales a través de un catéter, los procedimientos quirúrgicos invasivos pueden evitarse, reduciendo los tiempos de recuperación del paciente y la aparición de infecciones. Un ejemplo de hidrogeles inyectables en forma intramiocárdica es la entrega del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en animales mediante el uso de RAD16 II (hidrogeles a base de péptidos de autoensamblaje) como vehículo. Otro ejemplo, pero esta vez de suministro sistémico, es el diseño de liposomas cargados con VEGF. Cuando se inyectan los liposomas vía intravenosa inmediatamente después de producido el infarto, se observan mejoras significativas en la función del corazón y en la densidad vascular hasta 4 semanas después de administrada la inyección, en comparación con los grupos que recibieron liposomas solos o VEGF libre. Otro ejemplo de entrega inmediata se demostró con nanopartículas cargadas con

dodecafluoropentano para el suministro de oxígeno. La inyección intravenosa inmediata de dicha formulación produjo una disminución del 60% en el tamaño del infarto en comparación con los tratados con solución salina. (17)

Nanomedicina aplicada al tratamiento del accidente cerebro vascular

El estrés oxidativo es el mecanismo subyacente común de daño en el ictus isquémico. Además, se ha demostrado que los radicales libres dan lugar a lesiones en diversos componentes celulares, incluyendo proteínas, lípidos y ADN. En este sentido, se condujeron ensayos de isquemia cerebral por 90 minutos mediante la oclusión de la arteria cerebral media (MCAO), seguidos de 24 horas de reperfusión. Las ratas recibieron nanopartículas de fullereno antes de MCAO e inmediatamente después del inicio de la reperfusión. La administración de estas nanopartículas disminuyó significativamente el tamaño del infarto. La isquemia también aumentó el contenido de malondialdehído (MDA) y nitratos, eventos considerablemente reducidos con la administración de las nanopartículas de fullereno. Además, la inducción de la MCAO disminuyó significativamente el contenido de glutatión (GSH) y la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD), mientras que las nanopartículas de fullereno los aumentaron. Estos hallazgos indicarían que dichas nanopartículas podrían utilizarse como un potente eliminador de radicales libres (incluso más eficiente que los antioxidantes celulares) protegiendo así a las células del cerebro contra lesiones por isquemia/reperfusión frente al infarto cerebral. (18)

De especial interés, las nanopartículas que pueden cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica sin comprometer su integridad, tienen inmensas aplicaciones en el tratamiento del accidente cerebro vascular isquémico. Los estudios muestran que la citidina 5'-difosfato tiene capacidades neuroprotectoras en relación con la isquemia reperfusión. La encapsulación de este fármaco en nanopartículas adecuadas podría permitir a la droga ejercer su efecto en el SNC mediante el pasaje previo de dichas nanopartículas a través de la barrera hematoencefálica, aumentando su actividad terapéutica en el sitio requerido. (19)

Tratamiento de la trombosis mediante el uso de nanotecnología

La trombosis intravascular conduce a la formación de coágulos que pueden obstruir los vasos sanguíneos provocando resultados potencialmente letales. Por lo tanto, la recanalización rápida de los vasos ocluidos es esencial, pero los tratamientos fibrinolíticos sistémicos disponibles en la actualidad tales como la infusión intravenosa del activador tisular de plasminógeno (tPA), están asociados con una baja eficacia y gran cantidad de efectos secundarios, entre ellos un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas. El diseño de una superficie anticoagulante potente y de acción prolongada frente a la formación de un coágulo mediante el uso de nanopartículas cargadas con tPA dirigidas hacia el sitio del trombo, ofrece una alternativa prometedora para el tratamiento de la trombosis aguda. La posibilidad de llevar a cabo la orientación magnética de tPA para la trombólisis local fue investigada en un modelo de rata embólico. Nanopartículas de magnetita unidas a tPA se administraron por vía intraarterial. Su movilización a lo largo de la arteria iliaca se llevó a cabo bajo la guía de un imán externo. Las nanopartículas magnéticas de tPA se acumularon en la región de formación del trombo y éstas lograron la trombólisis del mismo. Las dosis de nanopartículas de tPA necesaria para la disolución de coágulos fue aproximadamente 100 veces menor que la dosis requerida para lograr un efecto comparable con el fármaco libre. Por lo tanto, esta estrategia daría lugar a una amplia aplicabilidad para todas las condiciones vasculares oclusivas. (20)

Conclusiones y perspectivas

El profundo conocimiento y la creciente utilización de nanotecnología como herramienta terapéutica para el tratamiento de innumerables patologías cardiovasculares, nos posibilitarán el logro de objetivos que hasta hace poco tiempo parecían inalcanzables. Este aspecto convierte a la nanomedicina en conjunto con sus avances y aplicaciones, en una verdadera luz al final del camino que otorga una gran esperanza de recuperación a futuro en pacientes que padecen enfermedades tales como hipertensión y aterosclerosis, o que han sufrido algún evento cardiovascular con secuelas incapacitantes tales como el IAM o

el accidente cerebro vascular. A la vez, cabe esperar, que estos importantes avances representen solo el comienzo de un enorme crecimiento y desarrollo en el ámbito de la salud pública a nivel mundial.



Bibliografía

1. Rachmawati H, Soraya IS, Wambati NT, Rahma A. In Vitro Study on Antihypertensive and Antihypercholesterolemic Effects of a Curcumin Nanoparticle. *Sci Pharm*. 2016; 84(1): 133-40.
2. Radomska A, Laczyszyn J, Radomski MW. The Nanopharmacology and Nanotoxicology of Nanomaterials: New Opportunities and Challenges. *Adv Clin Exp Med*. 2016 Jan-Feb; 25(1): 153-62.
3. Eisenbeck M, Florias A, Taber C, Sechtem U, Wlmar A. Remote magnetic targeting of iron oxide nanoparticles for cardiovascular: diagnosis and therapeutic drug delivery: when are we now? *Int J Nanomedicine*. 2010 Jul 15; 11: 3191-303.
4. Dai A, Mukherjee P, Singh SK, Gurusu P, Frost MC, Mukhopadhyay D, Shah VII, Patra CR. Fabrication and characterization of an inorganic gold and silica nanoparticle mediated drug delivery system for nitric oxide. *Nanotechnology* 2009 Jul 30; 21(30): 305310.
5. Minschick VC, Stapleton PA, Saboleky EM, Norkiewicz TR. Carbon Dioxide Nanoparticle Exposure Improves Microvascular Dysfunction and Reduces Oxidative Stress in

6. Spontaneously Hypertensive Rats. *Front Physiol*. 2015 Nov 17; 6:339.
7. Sharma M, Sharma R, Jain D. Nanotechnology Based Approaches for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Water Soluble Antihypertensive Drugs. *Scientific (Cairo)* 2016; 2016: 8525679. doi:10.1155/2016/8525679.
8. Bajaj A, Rao MR, Pardehi A, Sali D. Nanocrystallization by evaporative antisolvent technique for solubility and bioavailability enhancement of telmisartan. *AAPS PharmSciTech*. 2012 Dec; 13(5): 1332-40.
9. Deshpande D, Kethireddy S, Janero DR, Anji MM. Therapeutic Efficacy of an ω -3-Fatty Acid-Containing 17- β Estradiol Nano-Delivery System against Experimental Atherosclerosis. *PLoS One*. 2010 Feb 3; 11(2): e0147337. doi:10.1371/journal.pone.0147337.
10. Shiozaki AA, Sena T, Morikawa AT, Deus DF, Paladino-Filho AT, Pinto JM, Maranhão RC. Treatment of patients with acute atherosclerotic disease with paclitaxel-associated lipidnanoparticles. *Clinics (Sao Paulo)* 2016 Aug 71(8): 635-9.
11. Zhou J, Zhou D. Improvement of oral bioavailability of lovastatin by using nanostructured lipid carriers. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Sep 16; 9: 5269-75.
12. Katsuki S, Mizota T, Nakashiro S, Sato K, Koga J, Nakano K, Nakano Y, Egusa S, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin inhibits atherosclerotic plaque destabilization/rupture in mice by regulating the recruitment of inflammatory monocytes. *Circulation*. 2014 Feb 25; 129(8): 895-905.
13. Ghavami F, Motaghi F, Vafaei A. D-optimal Design for Preparation and Optimization of Fast Dissolving Bexmetan Nanosuspension. *Adv Pharm Bull*. 2010 Jan; 5(2): 211-8.
14. Kimura S, Egashira K, Chen L, Nakano K, Iwata C, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Morishita R, Saitoh K, Tomiyaga R, Sunagawa K. Nanoparticle-mediated delivery of

15. nuclear factor kappaB decoy into lungs ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Hypertension* 2006 May; 53(5): 877-83.
16. Santoso MR, Yang PC. Magnetic Nanoparticles for Targeted Imaging of Stem Cells in Myocardial Infarction. *Stem Cells Int*. 2016; 2016: 4198790. doi:10.1155/2016/4198790.
17. Zhu K, Liu W, Wang Y, Li H, Wang C. Nanoparticles-Assisted Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease. *Stem Cells Int*. 2016; 2016: 1384658. doi:10.1155/2016/1384658.
18. Nakano Y, Matsuo T, Tokutomi M, Funamoto D, Katsuki S, Honda G, Nagano K, Ishikita A, Nakano K, Koga J, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-Mediated Delivery of Irbesartan Induces Cardioprotection from Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Antagonizing Monocyte-Mediated Inflammation. *Sci Rep*. 2016 Jul 11; 6: 29601. doi:10.1038/srep29601.
19. Nguyen MM, Gianwisch NC, Christman KL. Developing injectable nanomaterials to repair the heart. *Curr Opin Biotechnol*. 2015 Aug; 34: 225-31.
20. Vani JR, Mohammad MT, Foroshani MS, Jahani M. Polyhydroxylated fullerene nanoparticles attenuate brain infarction and oxidative stress in the model of ischemic stroke. *CXCLII*. 2016 Jun 20; 15: 378-90.
21. Panagiotou S, Saha S. Therapeutic benefits of nanoparticles in stroke. *Front Neurosci*. 2015 May 19; 9: 182.
22. Cicha I. Thrombotic: Novel nanomedical concepts of diagnosis and treatment. *World J Cardiol*. 2015 Aug 20; 7(8): 434-41.

NO LO PIENSE MÁS, TENEMOS EL EQUIPO IDEAL PARA SU LABORATORIO

Química Clínica



240 Test/Hora
DIRUI CS-T240



400 Test/Hora
DIRUI CS-400



600 Test/Hora
DIRUI CS-600B

Orinas



514 Tiras/Hora
DIRUI H-500

Hematología



60 Hemogramas/Hora
DIRUI BCC-3000B



60 Hemogramas/Hora
DIRUI BF-6500



80 Hemogramas/Hora
Con AUTO-SAMPLER
DIRUI BF-6800

DIRUI 20



Bernardo Lew