



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: ESTRATEGIAS PARA MEJORAR
LA PENETRACIÓN TRANSUNGULAR DE
FÁRMACOS**

Autor: Cristina Garzo Bleda

Fecha: Junio 2019

Tutor: Damián Córdoba Díaz

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	3
1. Penetración transungular de xenobióticos.....	4
2. Onicomycosis.....	5
a. <i>Generalidades</i>	5
b. <i>Presentaciones clínicas de la onicomycosis</i>	5
c. <i>Fármacos antifúngicos</i>	6
d. <i>Formas farmacéuticas tópicas</i>	6
OBJETIVOS.....	7
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
1. Microporación	9
a. <i>Microagujas</i>	9
b. <i>Taladro</i>	9
c. <i>Láser</i>	10
2. Nanosistemas.....	10
a. <i>Ventajas</i>	10
b. <i>Clasificación de los nanosistemas</i>	11
c. <i>Desventajas</i>	15
3. Combinación microporación y nanosistemas.....	15
CONCLUSIÓN.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17

RESUMEN

A pesar de la alta prevalencia de la onicomicosis, principalmente en ciertos grupos de población, su tratamiento eficaz sigue siendo un reto.

La terapia tópica es la preferida por los pacientes y clínicos debido a su cómoda administración y a la escasez de efectos adversos, típicos de los tratamientos sistémicos. No obstante, la uña constituye una barrera excelente para el paso de moléculas debido a las propiedades que le confiere su estructura característica. Por ello, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas para mejorar la penetración transungular de fármacos.

En este trabajo se estudian los tratamientos antifúngicos más utilizados, los factores que limitan la permeabilidad de la uña y las estrategias disponibles para solventar este problema, centrándose en las más actuales, como son el empleo de nanosistemas y la microporación de la superficie ungular.

INTRODUCCIÓN

Para comprender el mecanismo y el tratamiento de las infecciones ungulares, es necesario conocer la estructura de la uña. La unidad ungular está compuesta de cinco partes principales, entre las que se encuentran⁽¹⁾:

- Los **pliegues ungulares**, que comprenden el pliegue proximal y lateral de la uña. El pliegue proximal cubre aproximadamente un cuarto de la longitud de la uña. Los pliegues laterales son extensiones de piel del pliegue proximal que se encuentran a cada lado de la uña.
- La **matriz ungual** es un área de tejido epitelial proliferativo localizada justo debajo del pliegue proximal. Su misión es producir la placa ungual.
- La **placa ungual** es una estructura transparente, dura pero ligeramente elástica, convexa y queratinizada (80% de α -queratina dura y 20% de α -queratina blanda). Consta de 196 estratos de células distribuidas en tres capas diferenciadas: dorsal, intermedia y ventral.

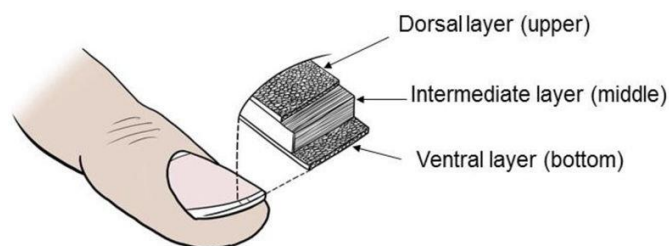


Figura 1. Capas de la placa ungual⁽¹⁾.

- El **lecho ungual** es una zona de epitelio delgado y blando localizado debajo de la placa ungual. Se considera una zona de transición, donde las células se queratinizan e integran en la placa ungular. Posee terminaciones nerviosas responsables de la sensibilidad a la luz, tacto y presión.
- El **hiponiquio** es la región localizada debajo del borde libre de la uña donde la placa ungual comienza a separarse del lecho ungual. Posee una función protectora.

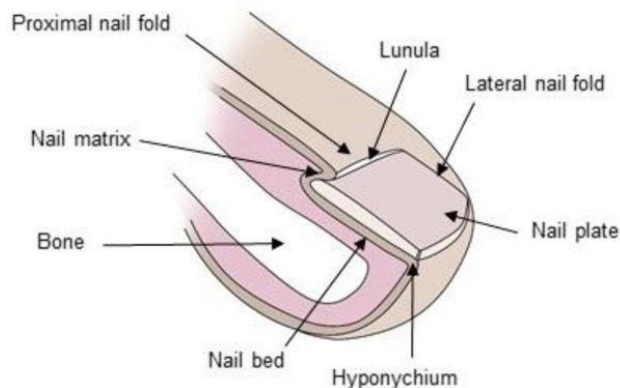


Figura 2. Estructura de la uña humana⁽¹⁾.

1. Penetración transungular de xenobióticos

Estudiando sus propiedades biofísicas, eléctricas, bioquímicas y su permeabilidad, se ha llegado a la conclusión de que la estructura característica de la uña le confiere una **gran resistencia a la penetración de moléculas**⁽¹⁾⁽²⁾. Por ello, analizar los factores que determinan su paso a través de la barrera ungueal ha sido objeto de numerosas investigaciones.

Características propias de la uña:

- **Presencia de queratina en la placa ungueal:** una alta afinidad a queratina reduce la permeabilidad y la actividad antifúngica del fármaco.
- **Grosor:** en determinadas patologías, la placa ungueal se vuelve más gruesa, limitando la permeación de moléculas.
- **Hidratación:** desempeña un papel fundamental, pues la permeabilidad de la uña aumenta notablemente cuando está hidratada.

Características del xenobiótico:

- **Peso molecular:** es el factor más influyente. Existe una relación inversamente proporcional entre el peso molecular del fármaco y su penetración transungular.
- **pH:** la ionización de la molécula se ha asociado a una reducción en su penetración.
- **Balance hidrofilia/lipofilia:** a pesar de que los estudios de Walters y colaboradores sugirieron la existencia de una vía lipofílica en el transporte de fármacos, no existe una relación clara entre lipofilia y permeabilidad. No obstante, se ha demostrado que la propia uña se comporta como un hidrogel y que en las uñas enfermas se abren poros que facilitan el paso de moléculas hidrófilas, por lo que cabría esperar que la penetración de fármacos lipófilos sea reducida.

Conociendo estos factores, el **fármaco ideal** tendría que contar con las siguientes características:

- ✓ Bajo peso molecular.
- ✓ Hidrófilo.
- ✓ No ionizado.
- ✓ Escasa unión a queratina.

Desgraciadamente, la gran mayoría de los antifúngicos disponibles no poseen estos requisitos, por lo que se necesitan **estrategias** para lograr una penetración efectiva de fármacos.

2. Onicomicosis

a. Generalidades⁽²⁾⁽³⁾

La onicomicosis supone el 50% de todas las infecciones fúngicas ungulares, afectando al 5,5% de la población.

Diversos **factores** determinan su **prevalencia**, como la edad (es más común en adultos que en niños), el sexo (más prevalente en hombres que mujeres), la localización (las uñas de los pies se suelen ver más afectadas que las de las manos), sufrir psoriasis, el clima, la ocupación, las condiciones de vida y factores genéticos. Entre los **grupos más susceptibles** se encuentran las personas mayores, los diabéticos, los inmunosuprimidos y algunos grupos de trabajadores.

Los principales **agentes causantes** de la onicomicosis son los dermatofitos, como *Trichophyton rubrum* y *T. mentagrophytes*, aunque también puede deberse a levaduras (*Candida spp.*, más frecuentemente *C. albicans*) y hongos no dermatofitos (especies de *Fusarium*, *Acremonium*, *Alternaria* y *Aspergillus*; *Scytilidium dimidiatum*, *S. hyalinum*, etc.).

b. Presentaciones clínicas de la onicomicosis

Dependiendo de la localización del microorganismo, existen cinco **presentaciones clínicas** principales de la infección. En el siguiente esquema se describen las características más notables de cada tipo y los hongos frecuentemente implicados. ⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾



ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL LATERAL DISTAL

- Se origina en el hiponiquio, penetra en la matriz ungular e infecta la placa ungular de manera distal y lateral. Es la forma más común.
- *Trichophyton rubrum*.



ONICOMICOSIS ENDONYX

- El hongo infecta directamente el plato ungular. Afecta a toda la uña, excepto al lecho ungular.
- *Trichophyton soudanense*, *Trichophyton violaceum*.



ONICOMICOSIS SUPERFICIAL

- Afecta a la parte superior de la placa ungular. Puede ser blanca o negra.
- *Trichophyton mentagrophytes*.



ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL PROXIMAL

- Comienza en el pliegue ungular proximal, afecta a la matriz y finalmente a toda la uña.
- *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Candida albicans*.



ONICOMICOSIS DISTRÓFICA TOTAL

- Destrucción de toda la unidad ungular. Es el estadio final de la progresión de las formas anteriores.
- Puede ser debido a cualquier hongo causante de onicomicosis.

Esquema 1. Presentaciones clínicas de la onicomicosis.

c. Fármacos antifúngicos

El tratamiento actual frente a la onicomiosis incluye antifúngicos orales o tópicos, cirugía, láser o terapia fotodinámica. La elección de uno u otro depende del microorganismo responsable, de la severidad o extensión de la infección ungueal y del éxito o fracaso de los tratamientos previos administrados.⁽⁷⁾

En las siguientes tablas se recogen los antimicóticos más empleados.

	MECANISMO DE ACCIÓN	ESPECTRO
CICLOPIROX	Quelación de cationes trivalentes, inhibiendo enzimas dependientes de metales.	Amplio espectro. Dermatofitos, hongos levaduriformes, mohos, actinomicetos y algunas bacterias Gram+ y Gram-.
AMOROLFINA	Inhibe la síntesis de ergosterol a dos niveles: inhibe la δ -14-reductasa y δ -7,8-isomerasa.	Amplio espectro. Levaduras, dermatofitos y mohos.
TIOCONAZOL	Inhibe la síntesis de ergosterol a nivel de la lanosterol-14- α -demetilasa.	Amplio espectro. Dermatofitos y levaduras.

Tabla 1. Antifúngicos más empleados en el tratamiento de la onicomiosis vía tópica.

	MECANISMO DE ACCIÓN	ESPECTRO
TERBINAFINA	Inhibe la síntesis de ergosterol a nivel de la escualeno epoxidasa.	Dermatofitos, cierta actividad frente a <i>Candida</i> y mohos no dermatofitos.
ITRACONAZOL	Inhibe la síntesis de ergosterol a nivel de la lanosterol-14- α -demetilasa.	Mayor que terbinafina. Dermatofitos, mohos no dermatofitos y <i>Candida</i> .
FLUCONAZOL	Inhibe la síntesis de ergosterol a nivel de la lanosterol-14- α -demetilasa.	Dermatofitos, <i>Candida</i> y algunos mohos no dermatofitos.

Tabla 2. Antifúngicos más empleados en el tratamiento de la onicomiosis vía oral.

d. Formas farmacéuticas tópicas

Como puede observarse en la tabla 1, existen varias **formulaciones tópicas** para el tratamiento de las infecciones ungueales. Las más utilizadas son las siguientes⁽²⁾:

- **Soluciones de uñas:** son preparaciones altamente concentradas de uno o más fármacos en un solvente adecuado que se aplican en la uña con ayuda de una brocha.
- **Lacas de uñas:** son las formulaciones preferidas. Tras su aplicación, se deposita una película polimérica insoluble que contiene el antifúngico sobre la superficie de la uña. A medida que se va evaporando el disolvente, aumenta la concentración del fármaco, originando un gran gradiente de difusión a través de la placa ungueal.
- **Semisólidos:**
 - **Geles:** son las formulaciones semisólidas más empleadas. Su alto contenido en agua conlleva la hidratación de la uña, favoreciendo así la penetración de los fármacos.
 - **Ungüentos:** aunque se han usado para el tratamiento de la onicomiosis, su carácter altamente lipófilo limita mucho su empleo.
 - **Crems:** son emulsiones O/A o A/O. Su manejo se limita a infecciones superficiales debido a su penetración restringida a través de la uña.
- **Films y parches:** son formulaciones más recientes. Al igual que ocurre con las lacas, son capaces de liberar el fármaco al sitio diana durante largos periodos de tiempo.

- **Polvos de uñas:** son los menos usados. Existe una formulación de sertaconazol.

El tratamiento por vía tópica es el preferido porque limita los efectos adversos de la administración oral. Sin embargo, solo resulta eficaz en **monoterapia** los siguientes casos⁽²⁾:

- Infecciones en leves o moderadas en adultos, cuando la matriz ungueal no ha sido afectada.
- Infecciones en niños menores de 2 años, debido al escaso grosor de su uña.
- Pacientes en los que la terapia oral está contraindicada.

En muchas ocasiones se combina con las **formulaciones orales**, que implican la administración prolongada del medicamento, con el consiguiente riesgo de efectos adversos significativos, interacciones medicamentosas y falta de adherencia al tratamiento.

Además de este problema, la baja permeabilidad de los principios activos a través de la placa ungueal determina su escasa biodisponibilidad en la **terapia tópica**, no logrando mantener niveles terapéuticos en el sitio diana.

Debido a esto, han surgido varias estrategias para mejorar la penetración transungular de los fármacos, como la **modificación de la estructura de la uña** mediante métodos físicos o químicos, la creación de **fármacos más hidrófilos** o la **formulación** de vehículos que aseguren la liberación del principio activo durante largos periodos de tiempo.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es la revisión bibliográfica de las estrategias disponibles para aumentar la penetración transungular de fármacos. En concreto, se centra en dos de las más novedosas: la microporación y el uso de nanosistemas, tanto por separado como en combinación.

METODOLOGÍA

En este trabajo se ha procedido a la búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas centradas en la onicomicosis.

Se han seleccionado todos aquellos estudios en los que se trataban temas relacionados, desde generalidades de la uña y de sus infecciones fúngicas hasta artículos más concretos.

Con el propósito de encontrar información de interés, se han utilizado bases de datos, como PubMed, Up to Date, Google Académico, Science Direct o CIMA (Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS).

En estas búsquedas se han utilizado palabras claves, tales como “onychomycosis”, “nail treatment”, “nanoparticles”, “drug delivery strategies”, “laser”, etc.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se ha mencionado anteriormente, atravesar la placa ungular supone la principal barrera para lograr una concentración efectiva de fármaco en el lugar de acción durante periodos de tiempo adecuados. Un tratamiento ineficaz de la onicomicosis puede suponer una recurrencia de la infección, lo que explica el alto porcentaje de recaídas.

El problema de las formulaciones tópicas convencionales radica en la baja difusividad de la capa superior de la uña y en la inmovilización del fármaco una vez evaporado el disolvente volátil, como ocurre en las lacas de uñas.⁽⁸⁾

Este inconveniente ha suscitado el desarrollo de técnicas que solventen la escasa permeación de los fármacos.

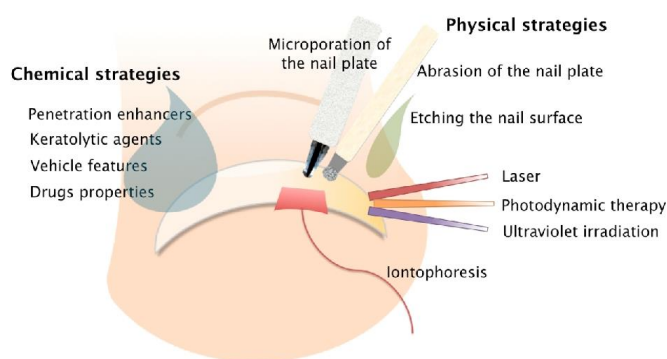


Figura 3. Estrategias químicas y físicas para mejorar el tratamiento tópico⁽⁹⁾.

- **Estrategias químicas.** Existen varias alternativas, como⁽²⁾⁽⁸⁾:
 - **Hidratación de la uña:** la estructura se vuelve menos densa y se crean poros más grandes, aumentando la permeabilidad de moléculas solubles en agua.
 - **Agentes queratolíticos:** rompen los puentes de hidrógeno y la estructura terciaria de la queratina. Algunos queratolíticos son la urea y el ácido salicílico.
 - **Compuestos que rompen los enlaces disulfuro de la queratina:** desestabilizan la estructura de la queratina, disminuyendo así la integridad de la uña. Dentro de este grupo se engloban los tioles, los sulfitos y el peróxido de hidrógeno.
 - **Enzimas tipo queratinasa:** son capaces de hidrolizar la queratina presente en la placa ungual. Destaca la papaína.
- **Estrategias físicas,** como:
 - **Microporación.** Se explicará más adelante.
 - **Abrasión/avulsión:** es el desgaste/extirpación de la uña, respectivamente.
 - **“Etching”:** se producen microporosidades sobre el plato ungual por la acción de modificadores de superficie; generalmente, agentes químicos, como ácido fosfórico o ácido tartárico⁽²⁾.
 - **Terapia fotodinámica:** se basa en la aplicación de un fármaco fotosensibilizador y una fuente de luz para producir daño molecular como consecuencia de la formación de especies reactivas de oxígeno⁽¹⁰⁾.
 - **Iontoforesis:** consiste en la aplicación de una pequeña corriente eléctrica sobre la uña con el fin de aumentar su transporte molecular⁽¹¹⁾.
 - **Electroporación:** es la aplicación de un pulso eléctrico, creando poros en la bicapa lipídica y aumentando así su permeabilidad⁽⁸⁾.

Este trabajo se centra en el análisis de dos estrategias diferentes para mejorar la penetración transungular del antifúngico. La primera consiste en salvar esta barrera mediante la perforación de la uña: técnica conocida como **microporación**. La segunda se basa en el manejo de una formulación que permita la liberación sostenida del fármaco durante largos periodos de tiempo. Esto se consigue mediante el empleo de **nanosistemas**.

Ambas estrategias se pueden combinar, logrando crear poros que actúen como sitios de secuestro de los nanosistemas, desde donde proporcionen un suministro lento y prolongado del antifúngico.

1. Microporación

La microporación es una técnica física que consiste en la creación de poros de tamaño micrométrico en la superficie de la uña. Su profundidad y diámetro pueden ser variables. Para conseguir estos orificios se han utilizado las microagujas, el taladro y la abrasión por láser.⁽¹²⁾

a. *Microagujas*

La idea del uso de microagujas directamente en la uña radica de los buenos resultados vistos en la **piel**. Se diseñaron como un sistema de mejora en la administración percutánea de fármacos mediante la rotura del estrato córneo, el cual supone una barrera para el paso de moléculas. Esto es similar a lo que ocurre con el plato ungueal, pero, a diferencia de este, la epidermis posee surcos y apéndices donde pueden acumularse las nanopartículas.

En numerosos estudios se ha utilizado el **dermaroller**: un dispositivo formado por un rodillo con microagujas de titanio de diferentes longitudes, dependiendo del modelo. Pese a ser de uso cutáneo, se ha comprobado que es útil para la creación de microporos cuando se aplica sobre la uña previamente hidratada.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾



Imagen 1. Dermalroller

b. *Taladro*

Para conseguir la microporación del plato ungueal, también se han empleado taladros. Como se explica en el estudio de Shemer y colaboradores⁽¹⁶⁾, en la uña se pueden diferenciar dos compartimentos atendiendo a su humedad. La parte superior es más seca que la zona más interna. Esta característica es aprovechada por un taladro capaz de detectar cuándo ha llegado a la parte interior más húmeda, correspondiente con el lecho ungueal. De esta manera, se pueden realizar poros de una profundidad predefinida. Sin embargo, este método no se puede estandarizar, siendo necesario el ajuste del taladro en cada sesión.

Los resultados del estudio mostraron que la apariencia de uñas con onicomycosis era significativamente mejor en pacientes tratados con la combinación de la microporación y terapia tópica frente a la monoterapia.



Imagen 2. Dispositivo de perforación⁽¹⁶⁾.

c. Láser

El láser se engloba dentro de las técnicas físicas para mejorar la penetración transungular de fármacos. Consiste en la aplicación de pulsos de luz de alta energía para lograr la disrupción del plato unguilar. Esto se traduce en la formación de unos microporos sobre la superficie de la uña.⁽¹⁷⁾

Según el lugar en el que se encuentre la infección (onicomicosis superficial, subungueal proximal, subungueal lateral distal o distrófica total), el **grado de ablación** buscado será diferente. Modulando la energía suministrada y el tiempo de exposición se pueden crear poros a distintas profundidades. No obstante, el calentamiento local producido por el láser ocasionaba dolor en los pacientes. Se ha visto que el menor daño térmico posible se conseguía combinando alta potencia y cortos tiempos de exposición.⁽¹⁸⁾

Existen diferentes **tipos de láseres** que se pueden emplear para la creación de estos microcanales. Uno de los más estudiados ha sido el **láser pulsado de CO₂**. Su acción se basa en un efecto fototérmico: el agua localizada dentro del hongo se calienta y evapora, provocando hinchamiento y microexplosiones por el aumento de la presión.⁽¹⁰⁾

Además de para conseguir la microporación de la superficie unguilar, existe otro mecanismo de acción por el cual se emplea el láser en el tratamiento de la onicomicosis. La alta temperatura producida (más de 45°C) da lugar a niveles tóxicos de oxígeno y ATP. Esto conduce a la interrupción del crecimiento de la membrana mitocondrial de los hongos. Para este fin, el más utilizado es el láser **Nd:YAG 1.064 nm**.⁽¹⁰⁾

La terapia con láser posee la **ventaja** de ser una buena alternativa al tratamiento antifúngico sistémico en pacientes con inmunosupresión o disfunción hepática o renal. En estos individuos, el riesgo de efectos adversos o interacciones es mucho mayor. No obstante, son necesarios más estudios comparativos con la farmacoterapia oral.⁽¹⁹⁾

2. Nanosistemas

Las nanopartículas se definen como estructuras supramoleculares sólidas ultradispersadas cuyo tamaño varía entre los 10-1000 µm (Kumar y Rajeshwarrao, 2011; Neha y col., 2013).

Debido a las limitaciones de las terapias tópicas habituales, como los problemas relacionados con sus propiedades fisicoquímicas o su toxicidad, han surgido nuevas formulaciones basadas en nanosistemas.

a. Ventajas

Estos sistemas presentan numerosas ventajas, como que garantizan la **estabilidad** del principio activo y actúan como **reservorios** que proporcionan un suministro prolongado del fármaco⁽²⁰⁾. Esto es especialmente importante en la onicomicosis, donde la duración del tratamiento es muy larga (meses).

El grosor de la placa unguilar, que aumenta en uñas enfermas, y su estructura fuertemente queratinizada y reticulada dificultan en gran medida la penetración de fármacos. Es por ello que numerosos estudios se han centrado en analizar los factores que limitan la permeabilidad de

moléculas. Como era esperable, se ha visto que el **tamaño molecular** es inversamente proporcional a su penetración a través del plato ungular⁽²¹⁾. Este problema se solventaría con el uso de nanosistemas.

Asimismo, Walters y colaboradores⁽²²⁾ demostraron que la uña se comporta como un **hidrogel** en lugar de como una membrana lipofílica, como ocurre con la piel. Conociendo las características propias de los hidrogeles, se puede esperar que las **moléculas hidrófilas** difundan mejor que las lipófilas. Esto se refuerza con el hecho de que, en la uña infectada, se abren **poros** debido a la acción queratolítica de los hongos, aumentando así la permeabilidad de las moléculas hidrófilas, pero no mostrándose cambios significativos en el caso de las lipófilas⁽²³⁾⁽²⁴⁾. Lamentablemente, la mayoría de los fármacos antifúngicos, como los azoles, son altamente hidrófobos. Por ello, una buena estrategia sería cargarlos en nanopartículas con un núcleo lipófilo y una corona hidrófila.

Al proporcionar un suministro sostenido y prolongado del fármaco, se consiguen altas concentraciones locales, pero con la ventaja de que se evita su distribución sistémica. Además, a diferencia de los sistemas convencionales, los nanosistemas pueden ser formulados para dirigir la acción del fármaco al sitio diana (“targeting”), evitando en gran medida la aparición de **efectos adversos** y **aumentando la eficacia del tratamiento**⁽²⁵⁾. Al tratarse de fármacos antimicóticos, esto es especialmente importante para evitar la aparición de resistencias.

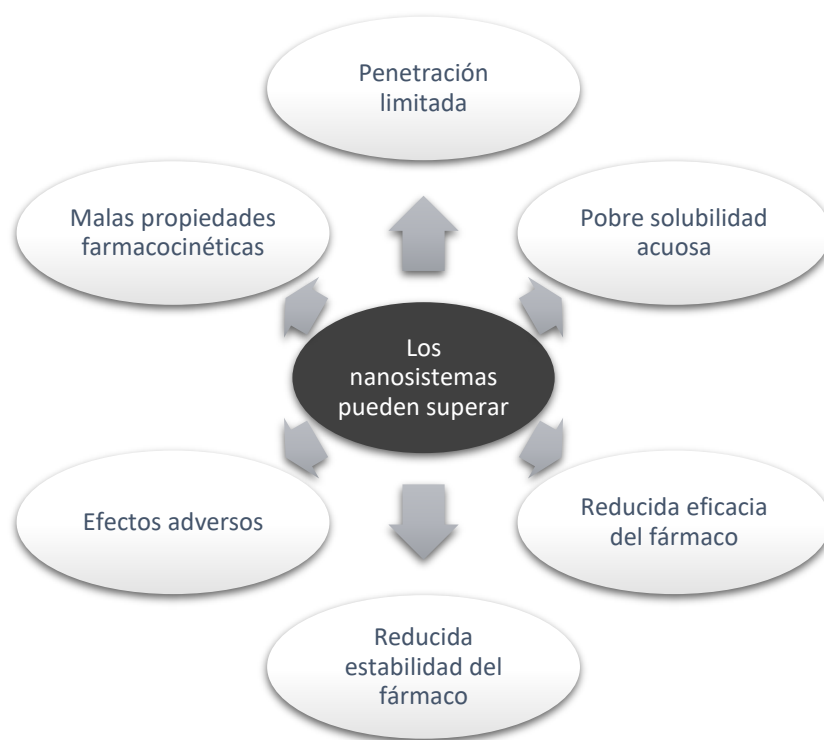


Figura 4. Malas propiedades del fármaco que se pueden solventar con su incorporación en nanosistemas⁽²⁶⁾.

b. Clasificación de los nanosistemas

Según su composición química, se diferencian varios **tipos de nanosistemas**⁽²⁶⁾:

- **Vesículas fosfolipídicas.**

- **Liposomas:** son vesículas formadas por una bicapa de fosfolípidos y un núcleo acuoso. Pueden tener una o más membranas de fosfolípidos concéntricas.
- **Transferosomas o liposomas deformables:** en la estructura del liposoma se incluyen activadores, como surfactantes, que debilitan la bicapa y aumentan su capacidad de deformación.
- **Etosomas:** vesículas blandas compuestas por fosfolípidos, una alta concentración de etanol y agua.
- **Transetosomas:** misma composición que los etosomas, pero añadiendo activadores.

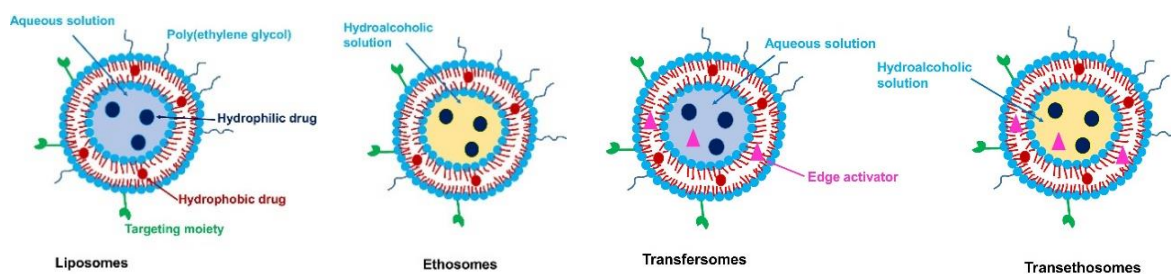


Figura 5. Diferentes tipos de vesículas fosfolipídicas⁽²⁶⁾.

- **Vesículas no fosfolipídicas.**

- **Niosomas:** análogos a liposomas, pero sus bicapas están compuestas por surfactantes no iónicos de solo una cadena alquilo en lugar de por fosfolípidos.
- **Spanlastics:** misma composición que los niosomas, pero añadiendo activadores (como el Span).
- **Nanopartículas poliméricas:** formadas por una matriz de polímeros biodegradables y/o biocompatibles. Estos pueden ser sintéticos (como poliésteres) o naturales (como quitosán).
 - **Nanoesferas:** nanopartículas sólidas de tipo matriz coloidal, donde el fármaco se disuelve o atrapa en la matriz, o se adsorbe a la superficie.
 - **Nanocápsulas:** partículas coloidales con núcleo líquido o semisólido a temperatura ambiente, rodeado por una cubierta polimérica sólida. El núcleo es un solvente lipófilo.
 - **Micelas poliméricas:** estructuras formadas espontáneamente mediante autoensamblado de moléculas poliméricas anfifílicas (generalmente copolímeros bloque), una vez que se supera la concentración micelar crítica (CMC).

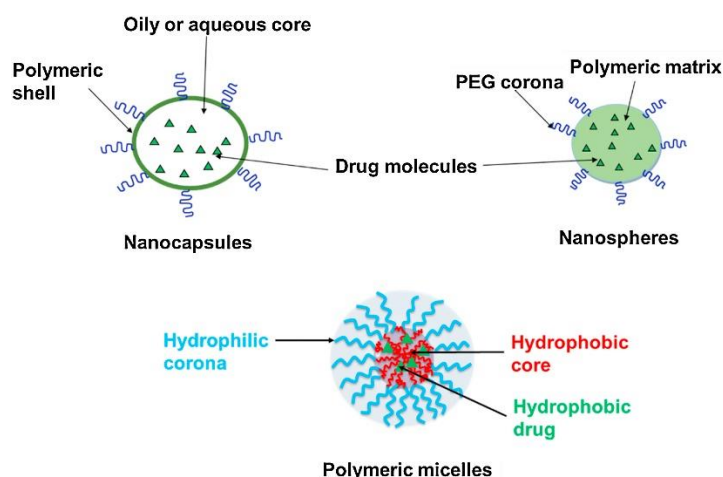


Figura 6. Diferentes tipos de nanopartículas poliméricas⁽²⁶⁾.

- **Nanopartículas sólidas lipídicas (SLNs):** transportadores de fármacos nanoestructurados coloidales compuestos de lípidos (fisiológicamente tolerados) dispersados en una solución acuosa de surfactante.
- **Transportadores lipídicos nanoestructurados (NLCs):** segunda generación de SLNs. Compuestos por una matriz lipídica sólida a temperatura corporal. Dicha matriz está formada por una mezcla de lípidos sólidos y aceites.
- **Nanoemulsiones:** dispersión bifásica de dos líquidos inmiscibles estabilizada por un surfactante anfifílico, con un diámetro de gotícula comprendido entre 10-500 nm. Poseen un núcleo lipófilo rodeado por una capa monomolecular de fosfolípidos.
- **Dendrimeros:** macromoléculas globulares e hiperramificadas tridimensionales con varios brazos ramificados que emanan de un núcleo central bien definido.
- **Nanopartículas metálicas:** las más importantes son las nanopartículas de plata, oro, óxido de titanio, óxido de zinc y sílica.

En la siguiente tabla se resumen las **ventajas e inconvenientes** más sobresalientes de cada tipo de formulación.⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

		VENTAJAS	INCONVENIENTES
VESÍCULAS FOSFOLIPÍDICAS	LIPOSOMAS	Liberación efectiva para fcos. hidrófilos y lipófilos Biotocompatibilidad / biodegradabilidad Alta estabilidad Baja toxicidad Alta capacidad de carga de fcos.	Altos costes de producción Problemas de fuga del fármaco Penetración escasa
	TRANSFEROSOMAS	Mayor capacidad de carga de fcos. Mayor penetración del fco.	Altos costes de producción Problemas de fuga del fármaco
	ETOSOMAS	Alta penetración Capacidad de controlar su tamaño regulando [EtOH] Mejor estabilidad coloidal	Tasas de liberación más alta de fcos. atrapados a una [EtOH] > 80% Irritación de la piel / dermatitis de contacto
	TRANSETOSOMAS	Ventajas de liposomas deformables y etosomas	Pocos estudios: muy reciente

VESÍCULAS NO FOSFOLIPÍDICAS	NIOSOMAS	Mejora estabilidad química Más barato. Se almacena en condiciones regulares Alta capacidad de carga de fcos.	La fusión y agregación de partículas limita su estabilidad física Alto coste
	SPANLASTICS	Mejor permeabilidad que niosomas	Alto coste
NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS	NANOESEFERAS	Más estables que vesículas fosfolipídicas Fácil preparación y almacenamiento	Agregación
	NANOCÁPSULAS	Núcleo: reservorio para encapsulación de fcos. hidrófobos Baratas Escasa toxicidad	Baja capacidad de carga de fármacos Agregación
	MICELAS POLIMÉRICAS	Reduce absorción por células del SI Mejor estabilidad contra la dilución Aumento solubilidad acuosa de fármacos hidrófobos Se pueden añadir partes dirigidas a la corona	Riesgo de toxicidad
NANOPARTÍCULAS SÓLIDAS LIPÍDICAS (SLNs)		Permeabilidad mejorada a través de barreras biológicas Estabilidad química de los lípidos Capacidad para modificar su superficie Posibilidad de administración conjunta de varios fármacos Protección del fármaco frente a la degradación	Expulsión del fármaco durante el almacenamiento (reorganización) Incremento del tamaño de partícula por agregación Baja capacidad de carga de fármacos
TRANSPORTADORES LIPÍDICOS NANOESTRUCTURADOS (NLCs)		Mejor carga del fco. Modulación de la liberación del fco. Estabilidad a largo plazo	Ninguna preparación con antifúngico ha llegado a EE. CC.
NANOEMULSIONES		Apto para fármacos hidrófilos y lipófilos Buena estabilidad física No tóxico / irritante Posibilidad de formular en crema, spray, líquido y espuma	Baja capacidad de carga de fármacos Necesidad de incorporar gran cantidad de tensoactivos
DENDRÍMEROS		Biocompatibilidad Su peso molecular y tamaño pueden ser controlados Las ramas forman grietas hidrófobas útiles para encapsular fcos. lipófilos	Pocos estudios con antifúngicos
NANOPARTÍCULAS METÁLICAS		Propiedades antimicrobianas de varios metales	Riesgo de toxicidad

Tabla 3. Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de nanosistemas.

Debido al carácter lipófilo de los antifúngicos, los **nanotransportadores basados en lípidos**, como los liposomas, SLNs y NLCs, han sido los más estudiados para su administración tópica.⁽²⁹⁾

Actualmente, se están desarrollando **nanopartículas liberadoras de NO** para el tratamiento de la onicomiosis. El NO posee propiedades antimicrobianas debido a la formación de intermedios reactivos de óxido de nitrógeno durante su oxidación por ROS (especies reactivas de oxígeno). Al tratarse de un gas, su suministro a través de nanosistemas ha constituido un hecho revolucionario. Asimismo, se pueden adicionar fármacos, como antimicóticos, para

potenciar aún más su acción. Se ha demostrado su eficacia frente a *Candida albicans* y está en investigación frente a *Trichophyton mentagrophytes*.⁽³⁰⁾

c. Desventajas

A pesar del gran potencial mostrado por estas formulaciones, existen importantes **limitaciones** para su paso a la clínica⁽²⁶⁾⁽³¹⁾:

- **Problemas complejos de fabricación**, debido a los altos costes, principalmente, y a la falta de métodos estandarizados para su preparación.
- **Nanotoxicidad**. Algunas formulaciones podrían tener un efecto citotóxico en el cuerpo humano tras su uso prolongado. Se requieren más estudios.
- **Falta de estabilidad**, tanto física como química. Problemas frecuentemente reportados son la expulsión del fármaco, la agregación y sedimentación de nanopartículas y la formación de cremas o cristales.

Es por ello que el único fármaco antimicótico que ha llegado a ser comercializado en forma de nanosistema es la **anfotericina B** (AmBiosome®, Abelcet® -disponible en España- y Amphotec®). Todas estas formulaciones se administran vía intravenosa.⁽²⁶⁾⁽³²⁾

3. Combinación microporación y nanosistemas

La administración de antifúngicos formulados en nanosistemas sobre uñas previamente microporadas es una estrategia muy novedosa.

Como se demostró en el trabajo de Chiu y colaboradores⁽³³⁾, los microporos creados sobre el plato ungular suponían un sitio de secuestro para las nanopartículas, que actuaban como un depósito inmóvil del principio activo. De esta manera, el fármaco podía liberarse durante un periodo prolongado de tiempo y difundir lateralmente a zonas más profundas de la uña, mejorando la biodisponibilidad tópica del antifúngico.

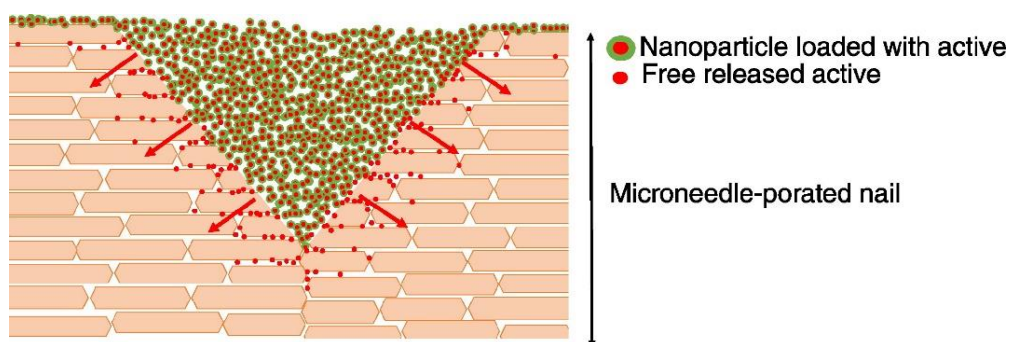


Figura 7. Liberación del fármaco desde NPs depositadas sobre microporo en plato ungular⁽³³⁾.

Antes de trabajar con fármacos, el experimento se desarrolló cargando nanopartículas poliméricas con una tinción lipófila, llamada Rojo Nilo, marcada con fluorescencia. Su carácter hidrófobo simulaba al antifúngico, y mediante el sondaje fluorescente podría ser visualizada posteriormente mediante microscopía confocal de barrido láser.

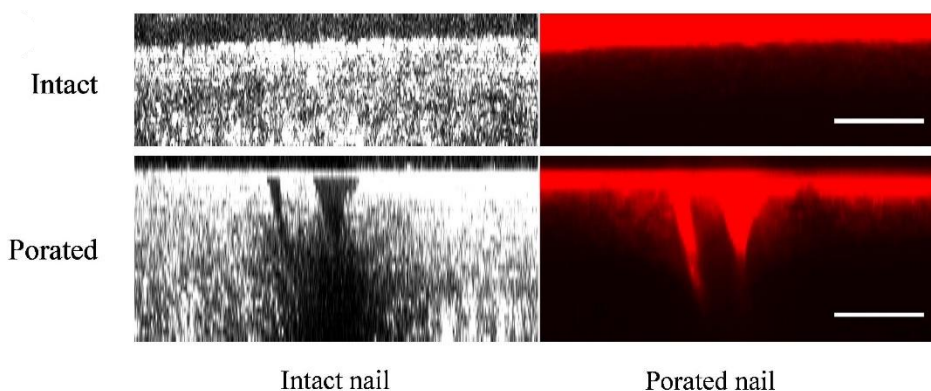


Imagen 3. Uña intacta y uña con microporos tras la aplicación de nanopartículas cargadas con Rojo Nilo. Panel izquierdo: señales de reflectancia de la placa ungueal. Panel derecho: fluorescencia del Rojo Nilo.⁽³³⁾

Las señales de fluorescencia registradas en las zonas circundantes al microporo confirmaron que el contenido de las nanopartículas se liberaba y difundía lateralmente, logrando llegar a regiones más profundas de la uña, mientras que la propia nanopartícula quedaba retenida en el poro.

A pesar de los buenos resultados mostrados, al reproducir el experimento en **dosis múltiples**, la microporación no demostró ninguna ventaja frente al tratamiento sobre la uña intacta⁽²⁰⁾. Una teoría podría ser que los residuos que dejan los nanosistemas en la primera dosis dificultan la permeabilidad posterior del fármaco. También podría deberse a la escasa profundidad de los microporos en dicho estudio. Por ello, se requiere más investigación para optimizar al máximo el proceso.

CONCLUSIÓN

A pesar de que el tratamiento tópico con antifúngicos cargados en nanosistemas sobre uñas previamente microporadas resulta muy esperanzador, existen demasiadas barreras a superar antes de ser utilizado en la práctica clínica. La gran complejidad en el proceso de fabricación y los altos costes del proceso explican la escasez de estudios y la carencia de ensayos clínicos.

Todavía se deben optimizar las técnicas de microporación de la uña para llegar a regiones profundas sin dañar la matriz ungueal. En este aspecto, el empleo del láser está dando muy buenos resultados.

Por otro lado, la elección del nanosistema más adecuado para la carga de antifúngicos resulta controvertida. Si bien es cierto que se debe tener en cuenta la naturaleza hidrofóbica del fármaco, no se pueden olvidar las características propias de las uñas. Por ello, pese a la existencia de numerosos estudios sobre el uso de nanosistemas en el estrato córneo, no se pueden extrapolar los resultados a la uña.

En conclusión, es necesario continuar la investigación sobre esta línea de estrategias tan prometedoras, sin olvidar todos los puntos fuertes que poseen en el tratamiento de las infecciones ungueales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baswan S, Kasting GB, Li SK, Wickett R, Adams B, Eurich S, et al. Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. *Mycoses*. 2017;60(5):284–95.
2. Narasimha Murthy S, Maibach HI, editors. *Topical nail products and unguinal drug delivery*. 1st ed. CRC Press; 2013.
3. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2017 Nov 22;21(6):525–39. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475417716362>
4. del Pozo Losada J, Rodríguez López-Sangil A. Guía clínica de Onicomycosis [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/onicomycosis/>
5. Tosti A, Baran R, Piraccini BM, Fanti PA. Endonyx Onychomycosis: A New Modality of Nail Invasion by Dermatophytes. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 1999 Mar 18;79(1):52–3. Disponible en: <https://medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.1080/000155599750011714>
6. Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current Trends in Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2013;88(11):876–90. Disponible en: www.aafp.org/afp
7. Christenson JK, Peterson GM, Naunton M, Bushell M, Kosari S, Baby KE, et al. Challenges and Opportunities in the Management of Onychomycosis. *J fungi (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2018 Jul 24;4(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30042327>
8. Akhtar N, Sharma H, Pathak K. Onychomycosis: Potential of Nail Lacquers in Transungual Delivery of Antifungals. *Scientifica (Cairo)* [Internet]. 2016;2016:1387936. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27123362>
9. Angelo T, Borgheti-Cardoso LN, Gelfuso GM, Taveira SF, Gratieri T. Chemical and physical strategies in onychomycosis topical treatment: A review. *Med Mycol* [Internet]. 2016 Oct 4;55(5):461–75. Disponible en: <https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.1093/mmy/myw084>

10. Bhatta AK, Keyal U, Wang X, Gellén E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2017 Feb 24;32(2):469–74. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10103-016-2110-9>
11. Delgado-Charro MB. Iontophoretic drug delivery across the nail. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2012 Jan 7;9(1):91–103. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2012.642364>
12. Elkeeb R, AliKhan A, Elkeeb L, Hui X, Maibach HI. Transungual drug delivery: Current status. *Int J Pharm* [Internet]. 2010 Jan 15;384(1–2):1–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851730900711X?via%3Dihub>
13. Doddaballapur S. Microneedling with dermaroller. *J Cutan Aesthet Surg* [Internet]. 2009 Jul;2(2):110–1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20808602>
14. Ramaut L, Hoeksema H, Pirayesh A, Stillaert F, Monstrey S. Microneedling: Where do we stand now? A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* [Internet]. 2018 Jan 1;71(1):1–14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1748681517302504>
15. Rzhavskiy AS, Singh TRR, Donnelly RF, Anissimov YG. Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues. *J Control Release* [Internet]. 2018 Jan 28;270:184–202. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365917310556>
16. Shemer A, Gupta AK, Amichai B, Farhi R, Baran R, Daniel CR, et al. An open comparative study of nail drilling as adjunctive treatment for toenail onychomycosis. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2016 Sep 2;27(5):480–3. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2016.1151856>
17. Šveikauskaitė I, Pockevičius A, Briedis V. Potential of Chemical and Physical Enhancers for Transungual Delivery of Amorolfine Hydrochloride. *Mater (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2019 Mar 28;12(7). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30925734>
18. Vanstone S, Cordery SF, Stone JM, Gordeev SN, Guy RH. Precise laser poration to control drug delivery into and through human nail. *J Control Release* [Internet]. 2017 Dec 28;268:72–7. Disponible en:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365917308994?via%3Dihub>
19. Bhatta AK, Keyal U, Huang X, Zhao JJ. Fractional carbon-dioxide (CO₂) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):916–23.
 20. Flores FC, Chiu WS, Beck RCR, da Silva CB, Delgado-Charro MB. Enhancement of tioconazole unguinal delivery: Combining nanocapsule formulation and nail poration approaches. *Int J Pharm* [Internet]. 2018 Jan 15;535(1–2):237–44. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517317310529>
 21. Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application. *Int J Pharm* [Internet]. 2002 Apr 2;236(1–2):1–26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517301009899?via%3Dihub>
 22. Walters KA, Flynn GL, Marvel JR. Physicochemical characterization of the human nail: solvent effects on the permeation of homologous alcohols. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 1985 Nov 1;37(11):771–5. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2042-7158.1985.tb04966.x>
 23. Cutrín Gómez E, Anguiano Igea S, Delgado-Charro MB, Gómez Amoza JL, Otero Espinar FJ. Microstructural alterations in the onychomycotic and psoriatic nail: Relevance in drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2018 Jul 1;128:48–56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641117313395>
 24. McAuley WJ, Jones SA, Traynor MJ, Guesné S, Murdan S, Brown MB. An investigation of how fungal infection influences drug penetration through onychomycosis patient's nail plates. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2016 May 1;102:178–84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641116300844>
 25. Zazo H, Colino CI, Lanao JM. Current applications of nanoparticles in infectious diseases. *J Control Release* [Internet]. 2016 Feb 28;224:86–102. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365916300074#bb0325>
 26. Soliman GM. Nanoparticles as safe and effective delivery systems of antifungal agents: Achievements and challenges. *Int J Pharm* [Internet]. 2017 May 15;523(1):15–32. Disponible en:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517317301953?via%3Dihub>
27. Kaul S, Gulati N, Verma D, Mukherjee S, Nagaich U. Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals: A Review of Recent Advances. J Pharm [Internet]. 2018;2018:3420204. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29785318>
 28. Santos AC, Morais F, Simões A, Pereira I, Sequeira JAD, Pereira-Silva M, et al. Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. Expert Opin Drug Deliv [Internet]. 2019 Apr 3;16(4):313–30. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425247.2019.1585426>
 29. Trombino S, Mellace S, Cassano R. Solid lipid nanoparticles for antifungal drugs delivery for topical applications. Ther Deliv [Internet]. 2016 Sep 1;7(9):639–47. Disponible en: <http://www.future-science.com/doi/10.4155/tde-2016-0040>
 30. Nitric Oxide–Releasing Nanoparticles as an Antimicrobial Therapeutic. 2016 Jan 1;127–34. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org/science/article/pii/B9780128029268000100>
 31. Firooz A, Nafisi S, Maibach HI. Novel drug delivery strategies for improving econazole antifungal action. Int J Pharm [Internet]. 2015 Nov 10;495(1):599–607. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517315302131>
 32. Weissig V, Pettinger TK, Murdock N. Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. Int J Nanomedicine [Internet]. 2014;9:4357–73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25258527>
 33. Chiu WS, Belsey NA, Garrett NL, Moger J, Price GJ, Delgado-Charro MB, et al. Drug delivery into microneedle-porated nails from nanoparticle reservoirs. J Control Release [Internet]. 2015 Dec 28;220:98–106. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365915301930>