



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: HEMOCOMPATIBILIDAD DE
NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS COMO TRANSPORTADORES DE
FÁRMACOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: FERNANDA ELIZABETH PARRA SOTO
PROFESOR GUÍA: TM. DR. CRISTIAN VILOS**

**TALCA - CHILE
2021**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022

Dedicatoria

“En estos momentos pienso en todo lo que tengo y es tanto que me sobra para vivir feliz el resto de lo que viva, entonces, para que querer más si ya con estar vivos es una alegría infinita e incomparable. Estos pensamientos de desapego hacia lo que creo y quisiera ser chocan con lo que soy ahora, porque me siento más viva que nunca, más consciente que nunca, más feliz que nunca, pero también pienso en que llegue a este estado por todo el camino que he recorrido en mi vida, si hubiera pensado lo mismo hace 5 años quizás no sería lo que soy ahora, no sentiría lo que siento hoy, y no habría logrado tener las herramientas con las que dispongo y he aprendido en esta etapa universitaria, por eso vale la pena todo lo que hacemos y vale la pena seguir intentando lo que se nos prende en nuestra mente. Dedico este trabajo a mi familia que siempre me ha dado su amor para avanzar en la vida de una forma libre y feliz.”

Agradecimientos

“Agradezco a mi profesor guía TM. Dr. Cristian Vilos por motivarme a conocer e introducirme en su área de investigación y a su equipo en el laboratorio de “Nanomedicine & Targeted Delivery” integrado también por Claudia y Rocío quienes me recibieron muy afectuosamente, ayudándome con sus conocimientos y pasando agradables momentos. También le agradezco a la TM. Roxana Orrego por ser una gran profesora de la carrera de Tecnología Médica, siempre con la disposición de ayudar y guiar en la enseñanza para ser un buen profesional siendo un modelo a seguir.

Por último, agradezco a mis amigas y amigos que estuvieron en toda mi formación universitaria y como persona en los últimos años.”

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVOS	10
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	11
MARCO TEÓRICO	12
1. Nanomedicina	12
2. Nanopartículas	14
3. Nanopartículas poliméricas	17
3.1. La PEGilación en NPs poliméricas.	20
3.2. Usos y aplicaciones de NPs poliméricas	22
4. Nanopartículas poliméricas como transportadores de fármacos.	25
4.1. Ventajas de NPs poliméricas como transportador de fármacos	26
4.2. Farmacocinética de las NPs poliméricas como sistemas de transporte de fármacos	28
5. Hemocompatibilidad de NPs poliméricas	33
5.1. Interacción nano-sangre	34
5.2. Caracterización de NPs poliméricas hemocompatibles	36
5.3. Hemocompatibilidad de NPs poliméricas como transportador de fármacos	41
6. Efectos adversos de las NPs poliméricas en su interacción con la sangre.	43
6.1. NPs poliméricas frente a hemólisis de los glóbulos rojos.	43
6.2. NPs poliméricas frente a la activación del sistema inmune.	45
6.3. NPs poliméricas frente a la activación plaquetaria y la cascada de coagulación.	48
6.4. NPs poliméricas frente a la activación del sistema de complemento y proteínas plasmáticas	53
	58
CONCLUSIONES	
REFERENCIAS	60

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Tipos de nanopartículas como transportadoras de fármacos de acuerdo con su composición.	15
Figura 2. Biodegradación de nanomateriales poliméricos de uso común.	17
Figura 3. Estructura básica de una nanopartícula polimérica.	19
Figura 4. Ilustración de una Nanopartícula <i>híbrida</i> lípido polímero (NP-lp).	19
Figura 5. Esqueleto de cadena de polietilenglicol (PEG).	20
Figura 6. Ventajas de la PEGilación en una nanopartícula.	21
Tabla 1. Nanofármacos y sus características biofarmacéuticas.	23
Figura 7. Biodistribución y depuración de nanopartículas poliméricas.	31
Figura 8. Interacción de los efectos adversos en el tejido (incompatibilidad tisular) y la sangre (hemo incompatibilidad) frente a NPs.	35
Figura 9. Representación de la medición del Potencial zeta.	39
Figura 10. Parámetros físico-químicos de la superficie de NPs poliméricas.	40
Figura 11. Ilustración de la interacción de una NP con células y proteínas presentes en el torrente sanguíneo.	41
Figura 12. Representación esquemática de la activación de los factores en la cascada de coagulación.	50
Figura 13. Interacciones indeseables entre nanomateriales y el sistema de coagulación.	52
Figura 14. Nanopartícula polimérica PEGilada con distinta densidad de cadenas de polietilenglicol (PEG) y su acción contra la opsonización de proteínas plasmáticas.	56
Figura 15. Formación de corona de proteínas en NPs viajando por el torrente sanguíneo.	57

RESUMEN

Debido al desarrollo de la nanomedicina en la actualidad, se han logrado implementar mejoras tanto en técnicas de diagnóstico como terapéuticas, permitiendo mejorar la eficacia de los tratamientos al ser dirigidos, logrando que la terapia convencional sea más exitosa. Esta revisión se realizó para tener un mejor entendimiento de la hemocompatibilidad de las nanopartículas (NPs) poliméricas como transportadores de fármacos, mediante los procesos fisiológicos que desencadenan en la circulación sanguínea. Para esto es necesario saber las características de síntesis de las NPs poliméricas como; nanomateriales utilizados, caracterización de las NPs, farmacocinética del fármaco transportado, ya que esto mediará su comportamiento ante los componentes sanguíneos, generando; hemólisis, activación del sistema inmune, agregación plaquetaria y activación de la cascada de coagulación, activación del complemento y/o agregación de proteínas plasmáticas presentes en el plasma, por donde se desplazarán las NPs poliméricas hasta llegar al sitio de acción del fármaco. Las interacciones que realicen las NPs con la sangre va a depender de su caracterización; tamaño, carga superficial y forma, ya que cada proceso de síntesis diferencia unas NPs de otras, independiente si el nanomaterial utilizado es el mismo, cada formulación será única por los ligandos incorporados en su superficie. Aún falta una mayor preocupación para conocer la hemocompatibilidad de las NPs como transportadores de fármacos por parte de los proyectos que las desarrollan, y no solo evaluar la toxicidad del fármaco en la sangre, sino también del nanomaterial utilizado para encapsularlo, el cual estará en contacto con el sistema al que se le administrará, con el fin de evitar el desarrollo de patologías adicionales a las presentadas.

Palabras claves: Nanomedicina – Nanopartículas poliméricas – Transporte dirigido - Hemocompatibilidad - Sangre

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano es un organismo biológico compuesto por seis sistemas que le permiten realizar múltiples funciones, como respirar, proteger, sostener y sentir. El sistema circulatorio está conformado por cinco órganos, el corazón, la sangre y vasos sanguíneos (capilares, venas y arterias). La sangre corresponde a un tejido conectivo compuesto por células sanguíneas (eritrocitos, linfocitos, y plaquetas), y plasma (componente líquido), circulando a través de los vasos sanguíneos con el objetivo de transportar elementos vitales, tales como oxígeno, hormonas, anticuerpos, nutrientes, entre otros, permitiendo la homeostasis del organismo (1).

Los vasos sanguíneos tienen la capacidad de recorrer todo el cuerpo y administrar moléculas, incluyendo fármacos que van dirigidos a zonas puntuales del cuerpo, las cuales requieren de la su acción, siendo una puerta de entrada para la administración de múltiples sustancias necesarias en la realización de terapias farmacológicas, ofreciendo nuevas propiedades en la tecnología farmacéutica. Los fármacos son moléculas bioactivas, en general poco solubles, presentan propiedades farmacológicas al ingresar en el organismo (absorción, distribución por el organismo, metabolización o inactivación y eliminación), por lo que requiere un sistema de transporte compatible y soluble, que permita modificar las propiedades farmacológicas, como el aumento de su vida media (postergando su metabolización e inactivación) y mejorar su biodistribución a los tejidos para hacerlos más específicos.

Gracias al estudio de los mecanismos fisiopatológicos a nivel molecular, como el descubrimiento del ADN, la terapia génica, edición génica con CRISPR-CAS9 y el desarrollo de macromoléculas como el uso de anticuerpos monoclonales, han permitido el avance de nuevas tecnologías terapéuticas, abriendo el paso a la administración de fármacos por medio de la nanotecnología, la cual permite sintetizar partículas de tamaño nanométrico, con el objetivo de actuar como cápsulas que cubran y transporten estas sustancias a través del sistema circulatorio. La nanotecnología es la ciencia que manipula de manera precisa átomos

y moléculas que van en una escala de 10 a 1000 nanómetros (nm). En las últimas dos décadas, la nanotecnología ha surgido como una disciplina innovadora que ofrece una amplia gama de aplicaciones con fines medicinales e industriales. En la nanomedicina el desarrollo de nanodispositivos y técnicas nanoanalíticas ha permitido la fabricación de sistemas nanométricos para el diagnóstico, tratamiento y el seguimiento de enfermedades. Un componente clave de la nanomedicina es la mejora de las nanoplataformas en el sistema de liberación de fármacos. Actualmente, hay más de 40 productos basados en nanotecnología aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) en el mercado.

Al administrar por vía venosa las nanopartículas previamente sintetizadas, estas son capaces de entrar en contacto directo con los componentes sanguíneos, comenzando una interacción nano-sangre que debe ser compatible, es decir, no causar eventos toxicológicos que alteren el ambiente y función celular de la sangre. El estudio y comprensión de los cambios en las funciones fisiológicas de las células sanguíneas permitirá conocer y mejorar la compatibilidad entre las partículas administradas que contendrán el fármaco y los componentes sanguíneos, con el concepto de hemocompatibilidad.

En el desarrollo de la liberación de fármacos dirigidos se le da poca relevancia a la investigación de la interacción que presenta la nanopartícula con los componentes sanguíneos al introducirse en el organismo, etapa denominada nanobiointerface, la cual se enfoca en la reacción que presentan los componentes sanguíneos frente a nanopartículas en su recorrido hacia el sitio de acción.

En esta revisión se hablará sobre el uso de la nanotecnología en la medicina, la creación de nanopartículas y sus distintos usos, centrándose en el estudio de nanopartículas poliméricas en la liberación de fármacos dirigidos y su hemocompatibilidad en el torrente sanguíneo, en las que pueden ser partícipe de hemólisis en los glóbulos rojos, activación del sistema inmune, activación de plaquetas y coagulación, y activación del sistema de complemento. Incluyendo los ensayos respectivos que se realizan para hacer seguro su uso en terapias clínicas.

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir la hemocompatibilidad que presentan nanopartículas poliméricas como transportadoras de fármacos.

Objetivos Específicos

1. Conocer la caracterización y utilización de nanopartículas poliméricas como transportador de fármacos y sus ventajas terapéuticas y farmacocinéticas.
2. Detallar los efectos que pueden desencadenar las nanopartículas poliméricas al contacto con los glóbulos rojos, células del sistema inmune, plaquetas, proteínas de la cascada de la coagulación, proteínas plasmáticas y del sistema del complemento.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se utilizaron los buscadores de “PubMed” y “Google académico” como fuentes de investigación bibliográfica. Las palabras claves utilizadas en una primera instancia fueron “nanomedicina”, “nanopartículas poliméricas”, “farmacocinética” y “terapia dirigida”. En una segunda instancia se agregaron palabras claves tales como “hemocompatibilidad”, “sangre”, “glóbulos rojos”, “plaquetas”, “neutrófilos”, “proteínas plasmáticas”, “activación del complemento”. La separación de la búsqueda se realizó para dar el adecuado contexto al tema principal, correspondiente a la hemocompatibilidad de las nanopartículas poliméricas, correlacionando la composición de las nanopartículas poliméricas en términos de su caracterización con los efectos causados en la sangre, con el fin de crear un mejor concepto de hemocompatibilidad. De los estudios disponibles en el momento de escribir este artículo, se seleccionaron los que consideramos relevantes para nuestra revisión, sin restricción de antigüedad en términos a años de publicación, ya que es un tema poco estudiado y reconocido actualmente, por lo que se consultó a publicaciones desde el año 1967 hasta el 2021. Para describir los efectos causados en la sangre, se seleccionaron las publicaciones que explican los mecanismos fisiológicos con los que las nanopartículas pueden causar efectos negativos en la sangre.

MARCO TEÓRICO

1. Nanomedicina

La nanotecnología ha revolucionado la forma de ver el mundo, ampliando los mecanismos de batalla frente a las diversas patologías que se desarrollan a lo largo de la vida. Desde la invención del microscopio, el cual revolucionó la medicina al permitir la detección de microorganismos y el estudio de la histopatología de enfermedades (2), no ha parado la búsqueda de nuevas estrategias para detectar y curar enfermedades a través del estudio microscópico. Es así como con el tiempo las nuevas tecnologías se van haciendo paso, y la forma de indagar en el estudio de las enfermedades cada vez cuenta con más y mejores herramientas que aportan una mayor especificidad a la búsqueda, diagnóstico y terapia de las enfermedades. Con el paso de los años la nanomedicina ha crecido hasta llegar al desarrollo de bioimpresión 3D a nanoescala para la ingeniería de órganos, como tejido óseo (3).

En los últimos tiempos la nanotecnología ha permitido potenciar aplicaciones terapéuticas, comprendiendo procesos que ocurren a nivel molecular, abriendo la posibilidad de comprender mejor cómo funciona nuestro cuerpo tanto en situaciones normales como de enfermedad (4).

Las ventajas de incluir la nanotecnología en la medicina expande la visión a una nueva área de aplicación en las prácticas clínicas llamada nanomedicina, definida de forma general como la miniaturización de herramientas médicas que proporcionarán más precisión, control, versatilidad, confianza, rentabilidad y rápidos enfoques a nanoescala (4,5).

Su desarrollo depende de tecnologías moleculares que se involucran entre sí, hasta el momento se encuentran en auge, como lo son; la construcción de estructuras de tamaño nanométrico para diagnóstico, biosensores y administración local de fármacos, microorganismos creados por nanoingeniería, la creación de máquinas moleculares o nanorobots médicos, reemplazando/reparando células o componentes celulares in vivo.

También se involucra en el desarrollo de receptores artificiales, secuenciación de ADN usando nanoporos, terapia génica, dispositivos en la entrega de fármacos e ingeniería de tejidos (6), demostrando las posibilidades de aplicaciones médicas en la cual se puede integrar la nanomedicina.

El manejo a nivel molecular y atómico, permite comprender el mecanismo involucrado desde los primeros enlaces moleculares que desencadenan una reacción metabólica, hasta el problema que se genera a nivel sistémico, permitiendo “hablar el mismo idioma” en el sentido de poder conocer y con ello manipular los procesos involucrados (7).

La nanomedicina puede considerarse un refinamiento de la medicina molecular e integra avances en genómica y proteómica para facilitar el desarrollo de la medicina personalizada, un ejemplo de su aplicación es el tratamiento del cáncer, ejemplificando la variación en el comportamiento del cáncer de un mismo tipo histológico en dos pacientes; al administrar un medicamento “x” tendrá una variación en la respuesta frente a cada paciente que gracias a la nanobiotecnología se puede detectar e identificar la causa, permitiendo un tratamiento más eficaz y menos tóxico que aumenta las posibilidades de curación a cada paciente (8). Posteriormente, requiere una caracterización estricta de las propiedades fisicoquímicas, un proceso de escalado y fabricación reproducible para lograr un producto consistente con características fisicoquímicas, comportamientos biológicos y perfiles farmacológicos estables.

Las medidas reglamentarias y de seguridad para la nanomedicina requieren consideraciones adicionales en comparación con los medicamentos convencionales, teniendo en cuenta que el desarrollo de la nanomedicina está en etapas iniciales, la mayor parte de su desarrollo aún se encuentra en procesos de investigación ejerciéndola en laboratorios para luego dar paso a los ensayos clínicos y como última etapa las prácticas médicas en disposición a las y los pacientes (9).

2. Nanopartículas

Las nanopartículas (NPs) son partículas de cualquier material que se encuentre en la escala de 1 a 100 nm. Están presentes en toda la naturaleza, pero con la llegada de la nanotecnología se pueden sintetizar utilizando nanomateriales (NM), prometedores en biomedicina debido a sus propiedades físicas y químicas únicas (10).

Las NPs se han desarrollado con el objetivo de encapsular moléculas hidrófilas e hidrófobas, como sales, proteínas y ADN de alto peso molecular o ácido nucleico antisentido. En el último tiempo han tenido un amplio desarrollo de la nanomedicina, se han implementado en el uso de herramientas subcelulares para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades, como su uso para la toma de imágenes y terapia del sistema nervioso central (11), aplicación de NPs antimicrobianas en odontología (12), tratamiento de las enfermedades infecciosas intracelulares (13), y aplicaciones de las NPs para el diagnóstico y la terapia del cáncer (15,16).

La aplicación estratégica de nanotecnologías a la investigación de las NPs en asociación con los avances farmacéuticos ha llevado al desarrollo exitoso de nanofármacos, descritos como sistemas de administración de medicamentos desarrollados para operar en el rango de tamaño nanométrico con propiedades de ingeniería novedosas que brindan beneficios médicos en el tratamiento clínico de varias enfermedades (16).

En la utilización de NPs para la terapia del cáncer se ha comenzado a combinar nanofármacos con NM, formando nanocapsulas, también llamadas NPs que van a contener al fármaco, ya sea en su interior o en su superficie, encontrando beneficios tanto para el aumento de la vida media del fármaco, como también una mejor biodistribución en el cuerpo, dirigiendo específicamente el tratamiento a la zona del cuerpo que la requiere, mejorar la solubilidad de fármacos hidrófobos y permitir la liberación controlada y dirigida en el sitio enfermo (15).

Recientemente, otra dimensión más de los sistemas de administración de fármacos por nanoestructuras ha ido ganando cada vez más impulso en la investigación y desarrollo de la nanomedicina es la nanoteranóstica, basada en el uso de nanopartículas multifuncionales que integran funciones diagnósticas y terapéuticas en un organismo (17). La creación de NPs teranósticas, definidas como herramientas que tienen la capacidad de generar imágenes y tratar simultáneamente tumores, debido a la formación de imágenes que se realiza a través de luz de fluorescencia del infrarrojo cercano modificando el sustrato polimérico de las NPs con agentes fotosensibilizadores. El tratamiento de los tumores se logra mediante la encapsulación de agentes terapéuticos o mediante terapia fototérmica, que utiliza los agentes de conversión fototérmica para generar calor para la ablación de células cancerosas cuando se produce una irradiación con láser en el infrarrojo cercano (18).

Las NPs se clasifican según la composición del NM, dividiéndose en NPs orgánicas, encontrando las NPs poliméricas, dendrímeros, liposomas y micelas, y NPs inorgánicas, partículas de oro, plata, óxido de hierro, sílice mesoporosa y nanotubos de carbono, como se rescata en la Figura 1 (19).

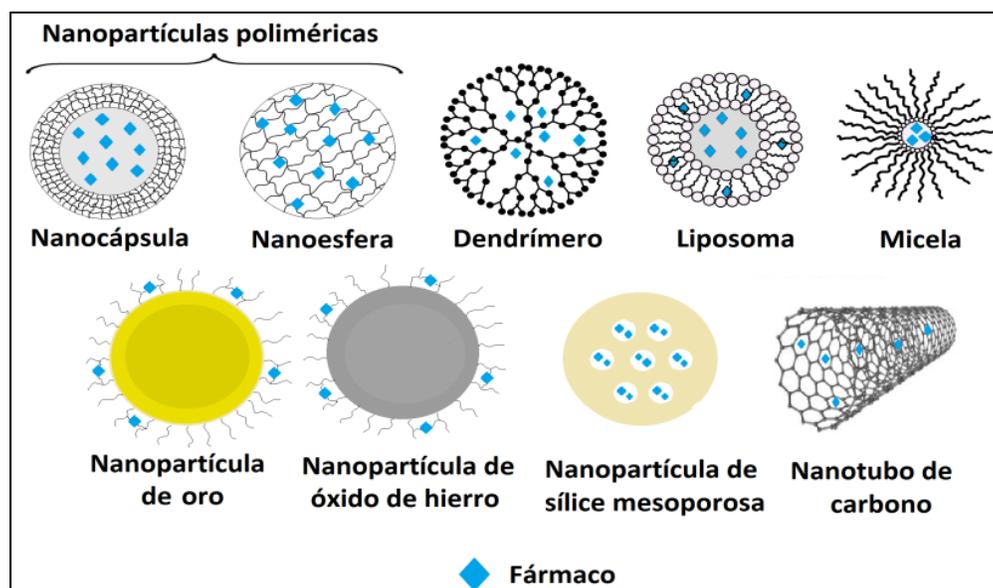


Figura 1. Tipos de nanopartículas como transportadoras de fármacos de acuerdo con su composición. Representación gráfica de los tipos de nanopartículas utilizados como sistemas de liberación de fármacos, se observan los fármacos dispuestos en distintas posiciones dependiendo de la nanopartícula utilizada. Tomada de N. Gómez (2017) (19).

En las últimas dos décadas, más de 20 productos terapéuticos basados en nanotecnología han sido aprobados para uso clínico. Entre estos productos, los sistemas lisosomales y los conjugados polímero-fármaco son dos de los grupos más importantes (20).

3. Nanopartículas poliméricas

Las NPs a base de polímeros son sistemas coloidales compuestos por partículas sólidas de polímeros con un tamaño en el rango de 10 a 1000 nm. Su desarrollo en la nanomedicina ha permitido la encapsulación de los fármacos dentro de una matriz polimérica, protegiéndolos de la degradación enzimática e hidrolítica (21).

Se comenzaron a utilizar polímeros biodegradables y biocompatibles que pueden ser de origen natural, como lo son las NPs de colágeno, alginato, quitosano, gelatina, ácido hialurónico, albúmina, o polímeros de origen sintético, como el copolímero poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), ácido poli láctico (PLA), policaprolactona (PCL), polialquilcianoacrilatos, poli ϵ -caprolactona, poliestireno (PL), han atraído mucha atención debido a su estabilidad, flexibilidad, baja inmunogenicidad y biodegradabilidad (Figura 2) (22,23,24).

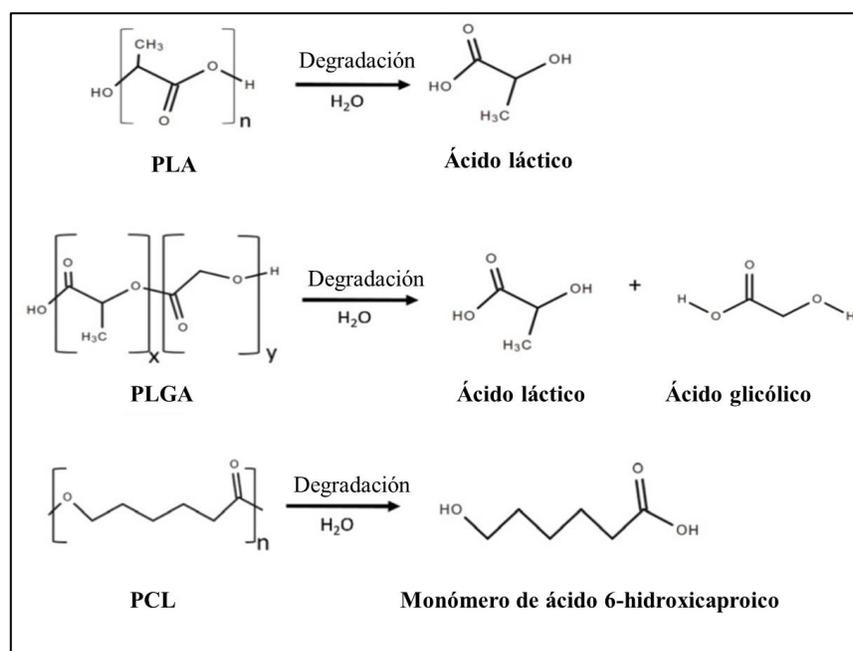


Figura 2. Biodegradación de nanomateriales poliméricos de uso común. Tomada y adaptada de Su S, y col. (2020) (25).

Los polímeros como PLA y PCL, son bien conocidos por su compatibilidad, biodegradabilidad, y la sostenibilidad del medio ambiente (especialmente PLA, que se puede obtener a partir de recursos renovables). PLGA es considerado un polímero biodegradable, biocompatible y de muy baja toxicidad, muy apropiado para sistemas de liberación de fármacos en ambientes biológicos, destacando su uso en aplicaciones terapéuticas investigadas in vitro e in vivo, utilizando sistemas como liberación desencadenada, terapias de múltiples componentes, entrega de fármacos no dirigidas, dirigidas y sistemas de administración génica (26).

El PLGA es el polímero aprobado por la FDA más comúnmente utilizado para su utilización en dispositivos de liberación controlada biodegradables y biocompatibles, con alta versatilidad proporcionada por la selección adecuada del peso molecular del polímero, copolimerización y funcionalización (16). Puede hidrolizarse en el cuerpo para producir monómeros de metabolitos ácido láctico y ácido glicólico (Figura 2), y eventualmente degradarlo en productos no tóxicos (es decir, agua y dióxido de carbono) que se pueden eliminar fácilmente del cuerpo (25).

Son biodegradables gracias a la propiedad de descomponer las moléculas de su estructura en otras más pequeñas debido a su metabolización, además son bioabsorbibles, permitiendo que las NPs no se acumulen de forma dañina, ya que los productos de degradación no son tóxicos, cancerígenos, ni mutagénicos en el organismo (25).

La estructura básica de las NPs poliméricas (Figura 3) se basan en la formación de un núcleo hidrofóbico de un NM conjugado con la sustancia a transportar, y una cubierta hidrofílica que le brinde propiedades adecuadas para cumplir su función (27).

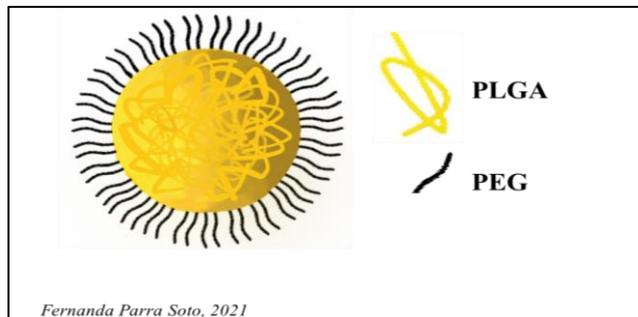


Figura 3. Estructura básica de una nanopartícula polimérica. Núcleo hidrofóbico polimérico de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), cubierta por cadenas hidrofílicas de polietilenglicol (PEG).

Existe una gran variedad de composiciones al momento de sintetizar NPs, mezclando propiedades de dos NM, llamándose NPs híbridas como lo son las NPs híbridas lípido polímero esquematizada en la Figura 4, que presentan un núcleo polimérico de PLGA cubierto por una monocapa de DSPE, lípidos distribuidos en la superficie del núcleo hidrofóbico y la capa hidrofílica está unida a cadenas de polietilenglicol (PEG), generando una envoltura que brinda protección al fármaco (28). También se utilizan NPs a base de copolímeros ósea NPs compuestas por dos o más monómeros o unidades repetitivas distintas, como, por ejemplo, PCL/PEG (26).

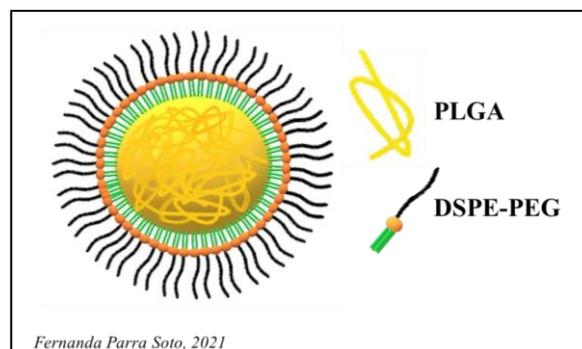


Figura 4. Ilustración de una Nanopartícula híbrida lípido polímero (NP-lp). La figura esquematiza la conformación de una NP-lp. Abreviaturas: PLGA: Ácido poli láctico-co-glicólico. PEG-DSPE: Copolímero anfifílico polietilenglicol – 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina.

Las NPs poliméricas con superficie lipídica tienen la capacidad de englobar al polímero que se encuentra unido al fármaco, conocido como método de microencapsulamiento, gracias a la capa lipídica, el fármaco se separa del ambiente exterior y se inhibe su metabolización (23).

3.1. PEGilación en NPs poliméricas

En el diseño de la formulación de NPs poliméricas, es necesario minimizar la opsonización y prolongar la circulación de NPs en uso clínico. Esto se puede lograr mediante el recubrimiento superficial de NPs con polímeros / tensioactivos hidrófilos y / o la formulación de NPs con copolímeros biodegradables con segmentos hidrófilos, como polietilenglicol (PEG), poloxámero, poloxamina, poli (óxido de etileno) (PEO) y polisorbato 80 (Tween 80) (16).

Las cadenas de polietilenglicol (PEG) son un poliéter lineal o ramificado con un grupo hidroxilo en cada extremo, este polímero no iónico (29) (Figura 5), es altamente soluble en agua así como en varios solventes orgánicos y está aprobado por la FDA para su administración en seres humanos (30). Se le llama PEGilación a la acción de unir cadenas de PEG a la superficie de las NPs y se considera el polímero “Gold estándar” en su uso para la unión a la superficie de NPs.

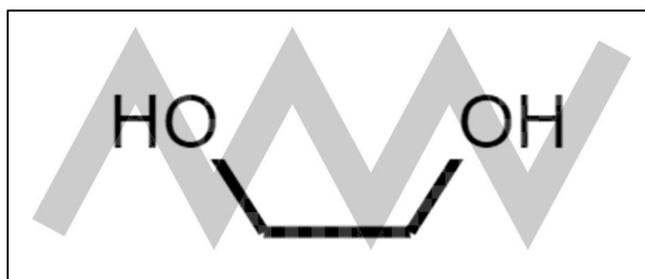


Figura 5. Esqueleto de cadena de polietilenglicol (PEG). Las cadenas de PEG están compuestas por grupos hidroxilos en sus extremos.

Las características del PEG como la presencia de grupos hidroxilo, la hidrofiliidad junto con la baja masa molecular, la capacidad de sigilo del retículo endotelial (RES, siglas en inglés), y sus ventajas por ser un polímero biocompatible y seguro, lo convierten en un excipiente necesario para varias formulaciones de NPs poliméricas (27).

La composición de NPs poliméricas forma parte de una propiedad esencial para una buena biodistribución en el cuerpo, es por eso que la PEGilación presenta ventajas mostradas en la Figura 6, las cuales aportan propiedades para una mejor circulación sanguínea, donde la longitud y la densidad de las cadenas PEG utilizadas otorgan la propiedad de evasión frente a las proteínas plasmáticas en la circulación sanguínea, dando como resultado un aumento de la vida media y mayor eficacia terapéutica por los medicamentos administrados mediante NPs PEGiladas (34,35).

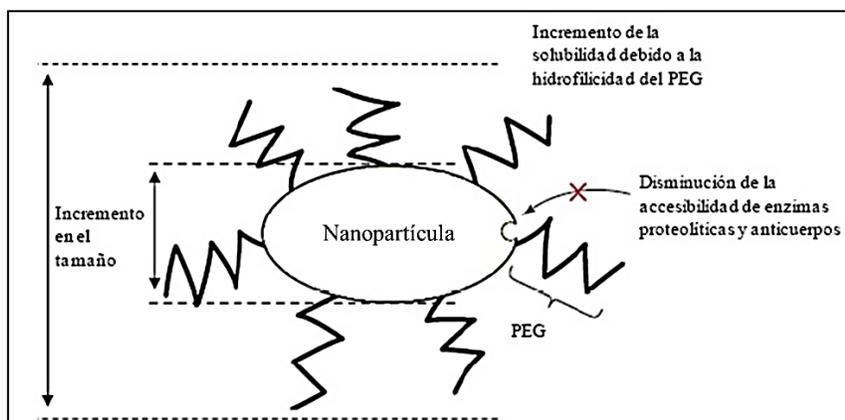


Figura 6. Ventajas de la PEGilación en una nanopartícula. Tomado y adaptado de Mayolo-Deloisa (2010) (30).

Un estudio logró evidenciar que la vida media de NPs poliméricas PEGiladas fue de más de 7 horas, en comparación con NPs poliméricas sin PEGilación, donde la vida media fue menor a un minuto. Encontrándose también que la mayor eficiencia de obtener NPs PEGiladas se obtuvo para nanopartículas fabricadas con copolímero PLGA-PEG (29).

En ensayos in vivo con modelos murinos se ha evaluado el efecto de la dosis farmacológica frente a la biodistribución y la farmacocinética de NPs PLGA-PEG y NPs PLGA sin PEG, donde se mostró que las NPs PLGA sin PEG obtuvieron una farmacocinética dependiente de la dosis encapsulada, a comparación con las NPs PLGA-PEG que mostraron una farmacocinética lineal, independiente de la dosis encapsulada, además de su prolongada vida media en el torrente sanguíneo (33).

3.2. Usos y aplicaciones de NPs poliméricas

Los primeros usos de polímeros en la síntesis de NPs para su uso en la medicina comenzó en el año 1966, con la utilización de NPs poliméricas de ácido poli láctico en suturas bioabsorbibles (34). En el año 1976 con polímeros no degradables en la síntesis de NPs para la administración de fármacos antiangiogénicos para la terapia del cáncer, presentando un rápido y eficiente aclaramiento, pero se produjo inflamación y toxicidad crónica. Tiempo en el que ya se pensaban en las futuras aplicaciones clínicamente útiles de los polímeros (35).

Con el uso de las NPs poliméricas se ha avanzado en aplicaciones de estrategias diagnósticas y terapéuticas en la medicina. Las estrategias terapéuticas en las que se pueden utilizar las NPs poliméricas son para enfermedades oncológicas, cardiacas, respuesta inmunológica y diabetes (23), por lo que requieren de NPs que puedan circular libremente hasta llegar a su lugar de acción. Según un informe de Uchegbu y Siew publicado el año 2012 (36), hubieron 6.242 ensayos clínicos de nanofármacos, en la mayoría de los ensayos clínicos se están estudiando pacientes con cáncer (~72%), y las otras aplicaciones biomédicas se encuentran en enfermedades infecciosas (~6%), diagnóstico por imágenes (~2%) y compuestos dentales (~0,2%).

Se pueden administrar una gran variedad de clases de fármacos mediante NPs poliméricas como los fármacos antifúngicos (37), antiinflamatorios, anticancerígenos y fármacos antileishmánicos (38). Se han utilizado para la administración de varios fármacos

contra el cáncer, todos mostrando una mejor focalización y eficacia de liberación del fármaco, con una disminución del tamaño del tumor cerebral (18).

En la Tabla 1 se muestran ejemplos de nanofármacos administrados por NPs poliméricas por distintas rutas. Se han encapsulado varios quimioterapéuticos, con el objetivo de aumentar la eficacia antitumoral, inhibir las metástasis y disminuir la dosis eficaz y los efectos secundarios que esta genera en el organismo. En general, la encapsulación favorece la liberación prolongada y/o controlada de un fármaco (20).

Tabla 1. Nanofármacos y sus características biofarmacéuticas. Abreviaturas: IP, intraperitoneal; IV, intravenoso; PEG, polietilenglicol; PLA, ácido poliláctico; PLGA, poli (ácido láctico-co-glicólico); ARNip, pequeño ácido ribonucleico interferente; VIP, péptido intestinal vasoactivo. Tabla tomada y adaptada de Onoue S. y col. (2014) (16).

<i>Nanofármacos</i>	<i>Sistema de administración del fármaco</i>	<i>Ruta de administración</i>	<i>Farmacocinética/ farmacodinamia observada in vivo</i>	<i>Referencia</i>
Celecoxib	Nanopartículas de etilcelulosa / caseína	Oral	Biodisponibilidad oral mejorada	(39)
Clotrimazol / econazol	Nanopartículas de PLGA y alginato	Oral	Biodisponibilidad oral mejorada	(37)
Docetaxel	Nanopartículas de PLA-PEG	IV	Vida media prolongada, efecto antitumoral mejorado	(40)
Doxorrubicina	Nanopartículas de PLGA	IV, IP	Vida media extendida, distribución reducida al corazón	(41)
Glucagón	Nanopartículas de PLGA	Pulmonar	Vida media extendida y biodisponibilidad mejorada	(42)
Rifampicina	Nanopartículas de PLGA	Oral	Biodisponibilidad oral mejorada	(43)
ARNip	Nanopartículas de análogos de quitosano	Oral	Mejora de la distribución sistémica y el silenciamiento de genes.	(44)
Derivado VIP	Nanopartículas de PLGA	Pulmonar	Efectos antiinflamatorios mejorados	(45)

Los múltiples factores de los actuales tratamientos contra los tumores cancerígenos, como la toxicidad, inespecificidad y la alta dosis efectiva, han enfocado al desarrollo de la nanomedicina en los últimos tiempos a la utilización de NPs asociadas a fármacos, utilizándose como cápsulas, para realizar tratamiento donde nanoportadores puedan conducir el fármaco directo a la zona patógena sin causar efectos tóxicos en células sanas, conociéndose con el término de sistemas transportadores de fármacos o terapia dirigida. El uso de terapias dirigidas con fármacos son estudiadas ampliamente para tratamientos del cáncer, con el objetivo de desplazar la quimioterapia a un segundo plano debido a la toxicidad que genera en el tejido sano (56,57).

4. NPs poliméricas como sistemas transportadores de fármacos.

El concepto de NPs se remonta a Paul Ehrlich, un inmunólogo alemán conocido por su trabajo en tinción bacteriana, que acuñó el término “balas mágicas” e inició el concepto de quimioterapia dirigida y administración de fármacos.

Los sistemas de administración de fármacos formados por NPs poliméricas son sensibles a variables fisiológicas especiales o a estímulos fisicoquímicos externos que son capaces de liberar una molécula activa en el lugar correcto (48).

Los sistemas de administración de fármacos con liberación controlada se utilizan con el fin de obtener (16):

- 1) Compuestos terapéuticos con concentración constante sostenida en la sangre con las mínimas fluctuaciones.
- 2) Tasas de liberación renovables y predecibles a largo plazo.
- 3) Defensa de compuestos bioactivos con vida media muy corta.
- 4) Efectos secundarios eliminados, desperdicio de fármaco y dosis frecuentes.
- 5) Mejor cumplimiento del paciente y terapia optimizada.
- 6) Solución para problemas de estabilidad de fármacos.

Los factores de las NPs y su microambiente que se deben considerar para su correcta utilización en la nanomedicina son las interacciones entre NPs y su entorno biológico, y las propiedades fisicoquímicas de las NPs (49).

Los sistemas de transporte de fármacos con NPs se basa en mecanismos donde sobre la superficie de la envoltura de las NPs se anclan proteínas específicas permitiendo el reconocimiento de biomarcadores en la célula tumoral (50). Esto conlleva a una mayor biodisponibilidad de un fármaco en su sitio de acción, reduciendo así simultáneamente tanto la dosis total administrada, como también los efectos secundarios asociados con el fármaco,

anteriormente mencionados. Sin embargo, para que la administración de NPs cargadas con fármacos tenga éxito, no solo es importante que ingrese a la célula blanco, sino que también es relevante estudiar las interacciones de las NPs con el entorno que recorre hacia su sitio de acción.

4.1. Ventajas del uso de NPs poliméricas como transportador de fármacos

En la estrategia de administración de fármacos las NPs poliméricas tienen ventajas sobre los demás tipos de NPs orgánicas en su transporte para sustancias farmacéuticas (moléculas pequeñas, péptidos, proteínas y ácido ribonucleico interferente pequeño [siRNA]) hacia su sitio de acción.

Las ventajas que presentan las NPs poliméricas como transportadoras de fármacos con respecto a otros sistemas son (16);

- 1) Alta estabilidad durante el almacenamiento;

Las NPs poliméricas son destacadas por presentar alta integridad estructural y estabilidad durante el almacenamiento del fármaco transportado, así como perfiles de liberación controlados y predecibles en base a su conformación polimérica. Los métodos de formulación de NPs poliméricas son altamente reproducibles y escalables, así como su funcionalización activa para la liberación tejido-específica de fármacos (58,59). Los métodos de formulación altamente reproducibles proporcionan ventajas en las NPs para encapsular fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, proporcionando una amplia gama de aplicaciones terapéuticas (25). El tamaño, la estabilidad y las propiedades superficiales de las NPs determinan la farmacocinética del fármaco encapsulado (27).

2) Liberación controlada del fármaco;

Las NPs poliméricas han comenzado a tener un creciente desarrollo como dispositivos de administración de fármacos debido a la investigación de sus aplicaciones para controlar la liberación de fármacos y su capacidad para dirigirse a tejidos específicos (22). La liberación controlada del fármaco en el sitio específico de la lesión es uno de los principales argumentos para el uso de fármacos en las terapias dirigidas. Para lograr que las NPs liberen el fármaco en el sitio correcto se necesitan de diversos estímulos hacia las NPs.

Se les llama nanoportadores sensibles a estímulos (SRN) a las NPs capaces de detectar estímulos externos, como cambios químicos, bioquímicos y/o físicos, que permite modificar la conformación estructural de las NPs e interactuar con el objetivo de liberar el fármaco a un entorno biológico específico. Los SRN se especializan en el encapsulamiento de un fármaco dirigido. Los fármacos encapsulados en las NPs se liberan mediante difusión a través de la red polimérica, erosión del material de la matriz, hinchamiento hidrostático o por una combinación de estos mecanismos (20,28).

Existen aplicaciones de diferentes SNR, como lo son los nanoportadores; sensibles al pH, termosensibles, sensibles al potencial redox, que responden a enzimas, fotosensibles y sónicos y ultrasónicos. Otros nanoportadores son sensibles a estímulos como los nanoportadores sensibles al campo magnético, nanoportadores sensibles a iones, nanoportadores sensibles a la glucosa, nanoportadores sensibles al campo eléctrico y nanoportadores sensibles al sustrato. También hay nanoportadores de doble respuesta, los cuales pueden responder ortogonalmente a dos estímulos diferentes (53).

3) Múltiples vías de administración disponibles;

El ingreso de las NPs poliméricas al organismo va a depender del objetivo al que tenga que llegar, acompañado de sus características físicas y que tan resistente es el NM utilizado. Por vía oral, las NPs deben ser lo suficientemente resistentes al pH ácido del estómago para

no degradarse antes de su absorción. Por vía intravenosa, no requiere procedimientos quirúrgicos para su aplicación (23), las NPs deben tener la capacidad de circular en el torrente sanguíneo durante largos períodos de tiempo, aumenta su biodistribución, es decir, la posibilidad de llegar al tejido específico antes de ser metabolizada, y eliminada por las vías renales y/o gastrointestinales del cuerpo, mencionadas ampliamente más adelante (54). También pueden ser administradas vía pulmonar, al ser inhaladas (55).

4) Duración de acción prolongada.

La alargada vida media de las NPs poliméricas en circulación les permite tener mejor biodistribución para llegar al lugar del cuerpo deseado, sin antes haber sido metabolizada o excretada por las barreras biológicas del cuerpo. Hasta ahora, el éxito clínico que han tenido las NPs poliméricas es por su prolongada vida media en circulación, incluyendo su menor toxicidad mejoran los parámetros farmacocinéticos de los fármacos que ya se encuentran en uso clínico (31). Los factores que le dan una ventaja a las NPs poliméricas y que aumentan la vida media en circulación dependen de la caracterización que presenten en las NPs como el tamaño y carga superficial revisados posteriormente.

4.2. Farmacocinética de las NPs poliméricas como sistemas de administración de fármacos.

De acuerdo con lo anterior, de las ventajas que presentan las NPs poliméricas como sistema de administración de fármacos se destacan las propiedades farmacocinéticas que se mejoran en la utilización de un fármaco introducido en NPs poliméricas. La propiedad con mayor relevancia es la solubilidad de los fármacos. Un fármaco requiere ser soluble en agua para su formulación farmacéutica y posteriormente debe estar disuelto en el organismo para atravesar las barreras fisiológicas y llevar a cabo su acción farmacológica, pero manteniendo propiedades hidrofóbicas para favorecer su paso por la membrana celular. Muchos son los fármacos que se sintetizan, pero es posible que nunca sean comercializados por este inconveniente, que los hace incompetentes para llevar a cabo su acción en el organismo (16).

La baja solubilidad de un fármaco puede manifestarse en una variedad de consecuencias no deseadas para la correcta administración de fármacos, in vivo, afectando su biodisponibilidad, su liberación incompleta de la dosificación y la presencia de alta variabilidad entre pacientes, in vitro, se generan problemas en la administración de fármacos por entrega limitada y las pruebas de disolución que se realizan en el laboratorio son complejas y generan una correlación limitada o pobre con la absorción que se genera in vivo (56). Esto conlleva a una rápida metabolización en el tejido hepático y rápida eliminación del torrente sanguíneo por la filtración renal en el organismo, disminuyendo su biodisponibilidad en el organismo para realizar su acción. El pH y la fuerza iónica del medio de dispersión influye en la biodistribución, la eficacia farmacológica y la seguridad de los fármacos atrapados (18).

La encapsulación de las moléculas de fármaco con bajo peso molecular en las NPs poliméricas es crucial, ya que afecta sustancialmente a la farmacocinética y la biodistribución cuando estos medicamentos de bajo peso molecular se administran desnudos, se distribuyen fácilmente por todo el cuerpo y muestran su acción farmacológica junto con efectos secundarios no deseados. Incluso se eliminan rápidamente del sistema y muchas veces causan nefrotoxicidad (27).

La consecuencia que se genera en la administración de los nanofármacos desnudos en el organismo es una baja vida media en el torrente sanguíneo, generando una deficiente acción terapéutica, obligando a elevar la dosis terapéutica por su baja efectividad, afectando al paciente, administrándose una mayor concentración del fármaco y número de dosis. En la terapia contra el cáncer los fármacos son compuestos tóxicos que producen efectos secundarios observados en el tratamiento. El fármaco inhibe la proliferación de las células cancerosas, pero también inhibe el desarrollo de las células sanas, necesarias para el mantenimiento de los folículos pilosos, la médula ósea y las células del tracto gastrointestinal (46). Se ha evidenciado que en tratamientos con quimioterapéuticos, pacientes con cáncer desarrollan una reacción de hipersensibilidad al exponer las concentraciones del fármaco directamente a todo el organismo (57).

La utilización de NPs poliméricas que permitan mejorar las estrategias utilizadas en la industria farmacéutica son llamadas “sistemas de ayuda a la solubilidad de estos compuestos sin alterar sus propiedades terapéuticas”. La dosificación encapsulada del fármaco y la cinética de liberación del fármaco son determinantes importantes para el éxito de NPs, permitiendo una mejora en la biodisponibilidad gracias a las propiedades de las NPs poliméricas, aumentando la vida media del fármaco al inhibir su rápido aclaramiento en el sistema renal y enmascarando la hidrofobicidad del fármaco mediante la protección que le brinda el polímero (55).

El fármaco al estar cubierto por la cápsula de las NPs cuenta con una superficie que va a ser la mayor limitante para mantener una circulación prolongada, debido a la función de los sistemas de excreción de nuestro cuerpo, ya que la absorción de proteínas comúnmente ocurrida promueven la opsonización, la agregación y con ello la eliminación del torrente sanguíneo por sistemas de excreción (31).

Para que un dispositivo de administración de fármacos logre los beneficios deseados, debe estar presente en el torrente sanguíneo el tiempo suficiente para alcanzar y reconocer su sitio de acción terapéutica, sin embargo, la opsonización y eliminación de las NPs cargadas con fármacos son capturadas por los sistemas de excreción mencionados en la Figura 7, los cuales intervienen en la biodistribución de las NPs, donde también menciona el tamaño de las NPs óptimo para mejorar la biodistribución y la vida media en circulación, evadiendo los sistemas de excreción (8).

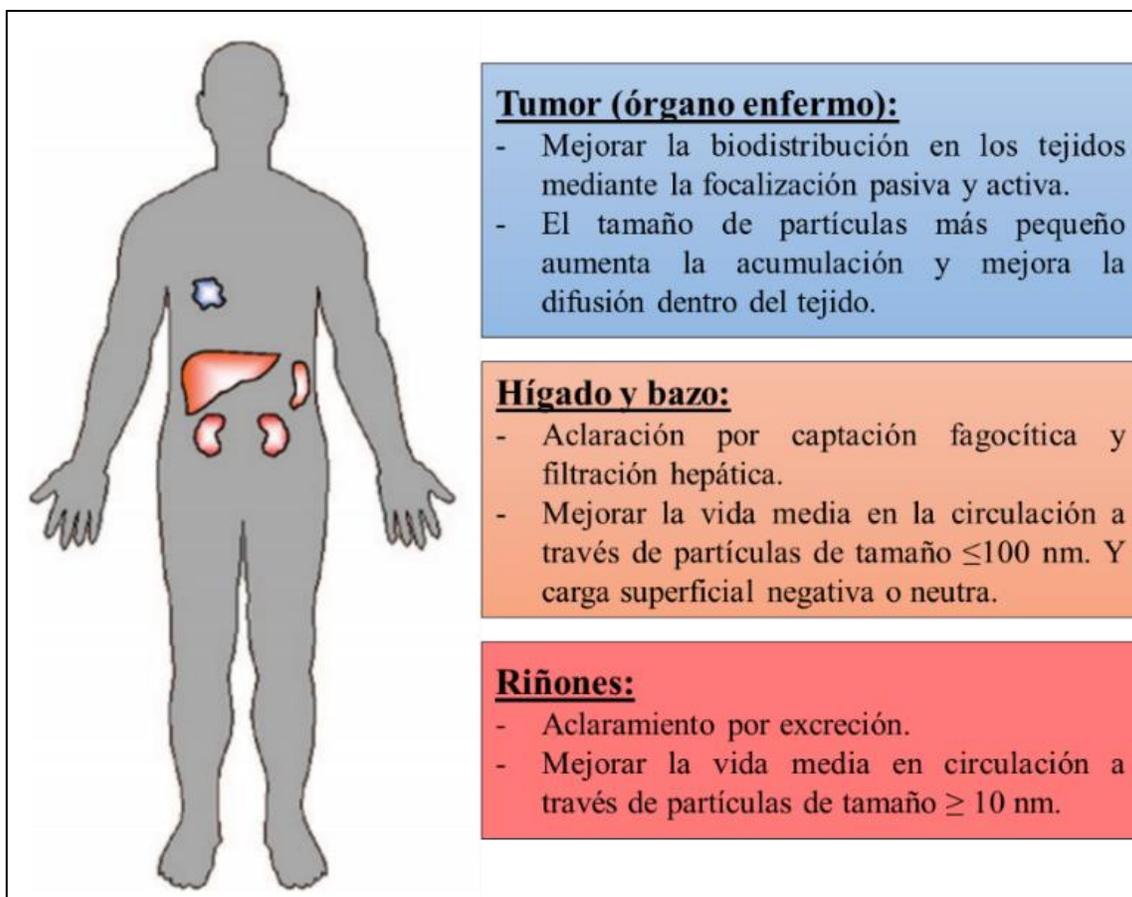


Figura 7. Biodistribución y depuración de nanopartículas poliméricas. Los defectos de los tejidos, las propiedades de sigilo, la focalización y el tamaño de las nanopartículas son factores importantes que afectan la biodistribución y el aclaramiento de las nanopartículas poliméricas. Tomado y adaptado al español de Alexis F. (2008) (31).

La opsonización ocurre en menor cantidad en NPs PEGiladas (58), gracias a las características mencionadas anteriormente. Si las NPs administradas no son biodegradables se produce la acumulación de estas en los MPS del hígado y bazo lo que provoca toxicidad y otros efectos secundarios negativos (59).

También es importante tener presente los perfiles de toxicidad de los fármacos, los cuales se estudian ampliamente por sí solos, mientras que los resultados de toxicidad de las NPs por sí solas no se describen, por lo tanto, no es posible diferenciar entre toxicidad generada por NPs y por fármacos (60).

Concluyendo, la farmacología aplicada en las NPs poliméricas como administración de fármacos es un sistema compuesto por nanofármacos que ofrecen ventajas farmacocinéticas y biofarmacéuticas, como la administración de un fármaco dirigido y específico, una alta estabilidad metabólica, mejoras en su solubilidad, una alta permeabilidad de la membrana, una biodisponibilidad mejorada y una acción de larga duración. Estos factores tendrían un impacto importante en la viabilidad y el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos que podrían resolver los problemas biofarmacéuticos relacionados con el control impreciso de la liberación del fármaco, la escasa estabilidad, el comportamiento farmacocinético limitado y la toxicidad del ingrediente activo (16).

5. Hemocompatibilidad de NPs poliméricas

Debido a las reacciones adversas que pueden generar los NM con los que se sintetizan las NPs poliméricas y el impacto que genera introducir en el cuerpo elementos externos es importante enfocarse con mucho detalle en el efecto que causan NPs poliméricas introducidas por vía intravenosa en primera instancia, al momento de relacionarse con los componentes sanguíneos, luego con la capacidad de adaptarse al torrente sanguíneo sin causar cambios en la estructura de las NPs para no dañar el fármaco, y finalmente poder llegar al tejido específico, ingresar a la célula diana y causar su efecto en la zona patógena.

Para que todo se desarrolle con éxito no se debe generar una interacción entre las NPs y los componentes sanguíneos, definiendo hemocompatibilidad de NPs poliméricas a la interacción compatible entre las NPs y los glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y proteínas plasmáticas (proteínas del complemento, anticuerpos, opsoninas). Por lo que la hemocompatibilidad que presenten las NPs debe ser absoluta, permitiendo así poder usarse en terapias clínicas con éxito, para no generar efectos fisiológicos en la sangre que afecten al paciente. Las interacciones con componentes sanguíneos en su recorrido al sitio de acción también se conocen como el estudio de la nano-bio-interfase.

Puede existir una confusión entre los términos de nanotoxicidad y hemocompatibilidad, asemejándose en su definición, pero la nanotoxicidad se define como una rama de la bio-nano-ciencia, que se ocupa del estudio y aplicación de la toxicidad de los NM (60), en cambio la hemocompatibilidad no indica solo una relación entre la potencial toxicidad de las NPs en los vasos sanguíneos, sino que también se relaciona con los diferentes procesos fisiopatológicos que se generan en la sangre y si estos son perjudiciales para su correcto funcionamiento (61).

Los principales objetivos en el desarrollo de NPs poliméricas hemocompatibles como sistemas de administración de fármacos son; dirección y administración de fármacos específicos; mayor seguridad y biocompatibilidad; desarrollo más rápido de nuevos

medicamentos con un amplio margen de seguridad; y comportamiento farmacocinético mejorado (16).

5.1. Interacción nanopartícula-sangre

La administración de NPs no es un método invasivo ya que no requiere cirugías, pero esta puede ingresar al cuerpo por vía cutánea, vía pulmonar, intravenosa, vía oral. Independiente de su vía de ingreso, las NPs deben interactuar con la sangre para poder llegar a su lugar de acción. La interacción generada con los componentes sanguíneos puede dar paso a distintos procesos fisiopatológicos. Saber qué sucede cuando las NPs interactúan con los componentes sanguíneos es un paso esencial a la hora de evaluar los riesgos para la salud que estas generan (61).

Al introducir las NPs por vía intravenosa directamente a la sangre las NPs entran en un estado llamado nanobiointerfase, donde se genera un riesgo de desencadenar acciones perjudiciales en las funciones normales de los componentes sanguíneos. Los avances realizados en la administración inteligente de fármacos a su sitio de acción comprenden de un amplio desarrollo en base a la acción que realizan las NPs sobre el sitio de acción en ambientes *in vitro* con las condiciones favorables para su funcionamiento, pero los principales problemas en la búsqueda de NPs apropiadas como sistemas de administración de fármacos para su uso clínico pertenecen a NPs que sean compatibles con el tejido sanguíneo *in vivo* para permitir su llegada al sitio de acción, y no desencadenar en otras patologías.

Es importante tener en cuenta la interacción entre las células epiteliales, las células sanguíneas y las proteínas plasmáticas que son parte del torrente sanguíneo, ya que mantienen una comunicación directa que al ser intervenida por NPs incompatibles se desencadena la activación progresiva de las respuestas celulares. Como se puede observar en la Figura 8, la

activación endotelial, la inflamación o la citotoxicidad de las NPs pueden activar los leucocitos en la sangre. La activación endotelial también puede promover directamente la trombosis. Los efectos adversos en sangre incluyen hemólisis, inducción de trombosis y activación del sistema inmunológico inespecífico por complemento y activación de leucocitos. La hemólisis tiene un efecto estimulante sobre la trombosis, el sistema del complemento y los leucocitos. La trombosis puede resultar de la activación de las plaquetas o de la inducción de la coagulación plasmática. La activación plaquetaria y la coagulación plasmática están fuertemente interconectadas, y la activación del complemento y la trombosis se estimulan mutuamente. Además, la activación de los leucocitos también puede estimular la trombosis (62).

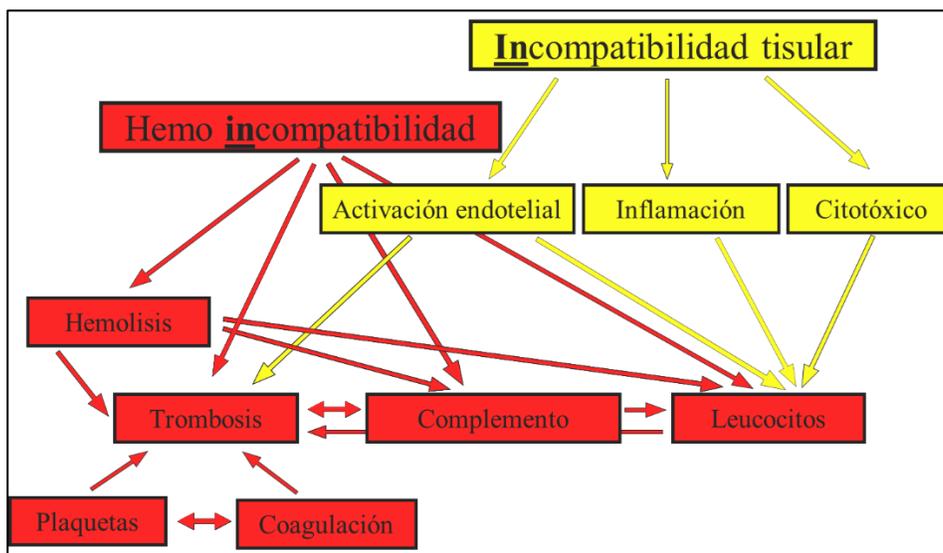


Figura 8. Desencadenante de los efectos adversos en el tejido (incompatibilidad tisular) y la sangre (hemo incompatibilidad) frente a NPs. Tomado y adaptado al español de E. Fröhlich (2017) (67).

5.2. Caracterización de NPs poliméricas hemocompatibles como transportador de fármacos.

El éxito del transporte de fármacos depende de las propiedades fisicoquímicas de las NPs utilizadas, siendo de gran importancia el material con el cual se sintetizan las NPs, además de realizar una correcta caracterización al momento de poner a prueba las NPs que permitan evaluar su compatibilidad y potencial en distintos sistemas (63).

Las propiedades fisicoquímicas de las NPs poliméricas, como el tamaño, la forma, la estabilidad, los perfiles de liberación de fármacos y las características de la superficie, pueden afectar su comportamiento en entornos biológicos, afectando la hemocompatibilidad de las NPs. Al mismo tiempo las propiedades fisicoquímicas de las NPs con fármacos en su interior, como la carga superficial y la hidrofobicidad, afectan sus características de absorción en mucosas, y las NPs más pequeñas muestran una mayor captación transcelular a través de los epitelios asociados a los folículos que las más grandes (64).

A continuación, se revisarán los parámetros de tamaño, características de superficie y forma de las NPs poliméricas que se han probado y demostrado que evidencian hemocompatibilidad.

1) Tamaño

El tamaño de las NPs poliméricas utilizadas como sistemas de administración de fármacos debe ser lo suficientemente grande (diámetro de ~ 100 nm) para evitar su escape rápido de los capilares sanguíneos y la filtración renal, pero lo suficientemente pequeño para evitar la eliminación por el sistema de fagocitos mononucleares (MPS). Cualquier cambio de tamaño también afectará el perfil farmacocinético de las NPs, altera la localización en los compartimentos de tejido y dará como resultado una interacción no intencionada con otros receptores biológicos. El diámetro de las NPs influye en su distribución y adhesión en los vasos sanguíneos, pulmones y el tracto gastrointestinal (16).

Las NPs poliméricas con un tamaño de ~100 nm normalmente tienen una distribución estrecha para evitar una rápida excreción renal, lo que permite su acumulación en los tejidos tumorales a través del efecto de permeabilidad y de retención (EPR) en donde los vasos sanguíneos que se forman en el tejido tumoral debido a la desregulación de los procesos de angiogénesis presentan fenestraciones que permiten la retención de NPs, por lo que La-Beck, N.M., y col. concluyeron que el rango de tamaño óptimo para asegurar el efecto EPR parece estar entre 20 y 200 nm (en diámetro aproximado), permitiendo la extravasación de NPs solo en tumores y no en tejido sano (51,52,20). Las NPs de menos de 100 nm salen de los vasos sanguíneos a través de las fenestraciones endoteliales, mientras que las NPs >100 nm son captadas por las células de Kupffer en el hígado o atrapadas físicamente en los lechos capilares (67).

Otros ensayos realizados han informado que las NPs poliméricas con un diámetro de 50-100 nm (d. nm) tienen una mayor acumulación en el hígado, el bazo y los pulmones (68). Sin embargo, en otros estudios se ha demostrado que el aclaramiento sanguíneo de las NPs más pequeñas, entre 10 – 100 nm, fue dos veces más lento que las formulaciones de NPs más grandes (31). Las NPs más grandes pueden ser opsonizadas rápidamente y eliminadas del torrente sanguíneo a través de los macrófagos del sistema reticuloendotelial (RES) (16).

2) Forma de las NPs

La forma de las NPs poliméricas afecta su farmacología y función. Las NPs esféricas son los tipos más deseados y versátiles con una alta relación superficie-volumen, las NPs poliméricas asimétricas y no esféricas también han sido de interés en la ingeniería de tejidos, la ingeniería inmunológica y para aplicaciones teranósticas. Debido a la isometría, las NPs esféricas tienen una mejor absorción celular independientemente de la cara en que se presenten a la superficie celular objetivo (16).

3) Superficie de las NPs

Las características presentes en la superficie contribuyen a la solubilidad de las NPs, las características de agregación, la capacidad de eludir las barreras biológicas, la biocompatibilidad y las propiedades de orientación. La mayoría de las NPs utilizadas como sistemas de administración de fármacos tienen una superficie hidrófila que puede interactuar favorablemente con el entorno acuoso de los sistemas biológicos como la sangre. De hecho, una estrategia común para evitar la absorción de nanomateriales por MPS es incorporar polímeros hidrófilos neutros en la superficie de las NPs poliméricas para disminuir la opsonización y, por tanto, la fagocitosis por parte de los macrófagos. El uso de polietilenglicol (PEG) o poli (óxido de etileno) (PEO) para cubrir NPs es un excelente ejemplo de esta estrategia, la capa de hidratación formada por cadenas de PEG alrededor de las nanopartículas impide estéricamente su interacción con otras NPs, así como con componentes sanguíneos (69).

La superficie de las NPs poliméricas también es el lugar para la conjugación de ligandos, con el objetivo de apuntar a receptores específicos de tejidos y órganos. La modificación de la superficie de las NPs, con proteínas específicas, anticuerpos y otras biomoléculas, se puede utilizar para diseñar fármacos que actúen selectivamente en tejidos particulares, y este enfoque se ha empleado para proporcionar un potencial terapéutico mejorado y efectos secundarios reducidos de algunos fármacos contra el cáncer como ya se ha mencionado anteriormente (Figura 9) (16).

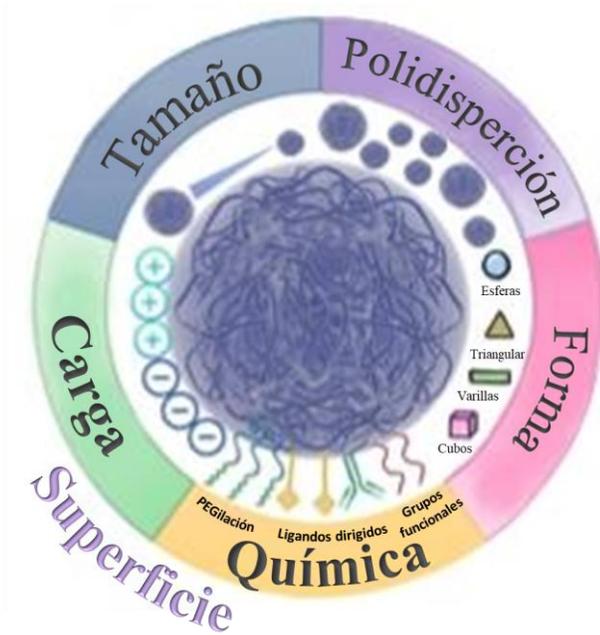


Figura 9. Parámetros físico-químicos de la superficie de NPs poliméricas. Tomada y adaptada al español de Gagliardi, A. y col. 2021 (70).

Reconociendo la importancia de estos factores de formulación fisicoquímica, la Agencia Médica Europea (EMA) y la FDA señalan la necesidad de la caracterización preclínica de las NPs poliméricas y de otros tipos. Una vez administradas en el sistema, las NPs se caracterizan por una modulación significativa de sus características físico - químicas. Por esta razón, una caracterización completa de las NPs o nanosistemas es un paso obligatorio en las fases de pre formulación de nuevos nanomateriales para mejorar los resultados en el desarrollo de nanomedicinas (20).

La carga superficial también llamado potencial zeta, corresponde a las cargas presentes en la superficie de las NPs. La potencial Zeta es posible medirla a través de una técnica llamada movilidad electroforética que utiliza micro electroforesis Doppler laser, aplicando un campo electromagnético a una solución de NPs poliméricas moviéndolas a una velocidad relacionada con su potencial Zeta. La nube iónica alrededor de las NPs es llamada capa líquida, está dividida en dos regiones; la región interna (Ster layer), en donde están los iones fuertemente unidos, y la región externa difusa (outer), presenta iones con débil unión a la superficie de las NPs. Entre estas dos regiones existe un límite que las separa, llamado “límite

teórico”, dentro de este límite están los iones que forman entidades estables llamado “plano de deslizamiento” (slipping plane) y fuera de este límite se encuentran los iones que no viajan con las NPs en caso de desplazamiento. Existe un potencial entre la superficie de la partícula y la capa líquida que varía según la distancia desde la superficie de la partícula; este potencial en el plano de deslizamiento se denomina potencial Zeta (Figura 10) (71). El potencial zeta afecta el comportamiento biológico de las NPs poliméricas en la interacción con el sistema al que es administrado (67).

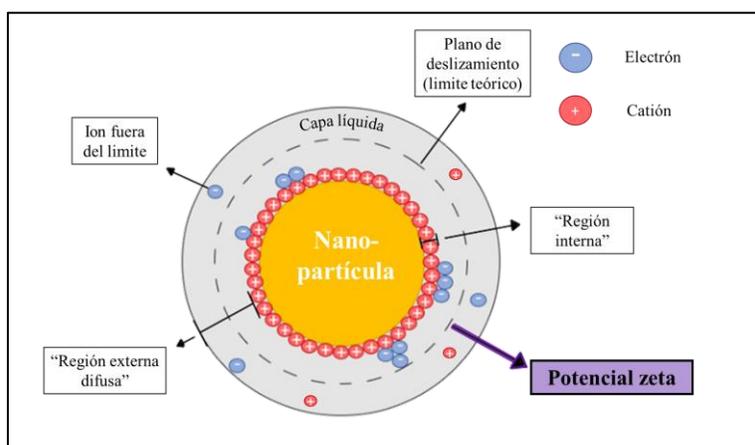


Figura 10. Representación de la medición del Potencial zeta. La medición del potencial zeta se realiza tomando en cuenta las variantes del esquema explicado en el texto. Tomada y adaptada de Manual Zetasizer HR 3000 (1999) (71).

5.3. Hemocompatibilidad de Nanopartículas Poliméricas como transportador de fármacos.

La evaluación de la hemocompatibilidad de NPs poliméricas integra un amplio estudio de su interacción y reacción de las células sanguíneas en ensayos de laboratorio. Debido a la gran cantidad de avances en la síntesis de NPs y las ventajas que presentan en el transporte de fármacos, también requieren la evidencia científica de su compatibilidad con las diferentes células sanguíneas, como lo son glóbulos rojos, plaquetas, glóbulos blancos y proteínas plasmáticas (proteínas del complemento e inmunoglobulinas) que circulan en la sangre.

La hemocompatibilidad se evalúa en sustancias que ingresan al torrente sanguíneo, en la Figura 11 se esquematiza la interacción que se presenta entre NPs poliméricas y los componentes sanguíneos más abundantes y de importancia clínica.

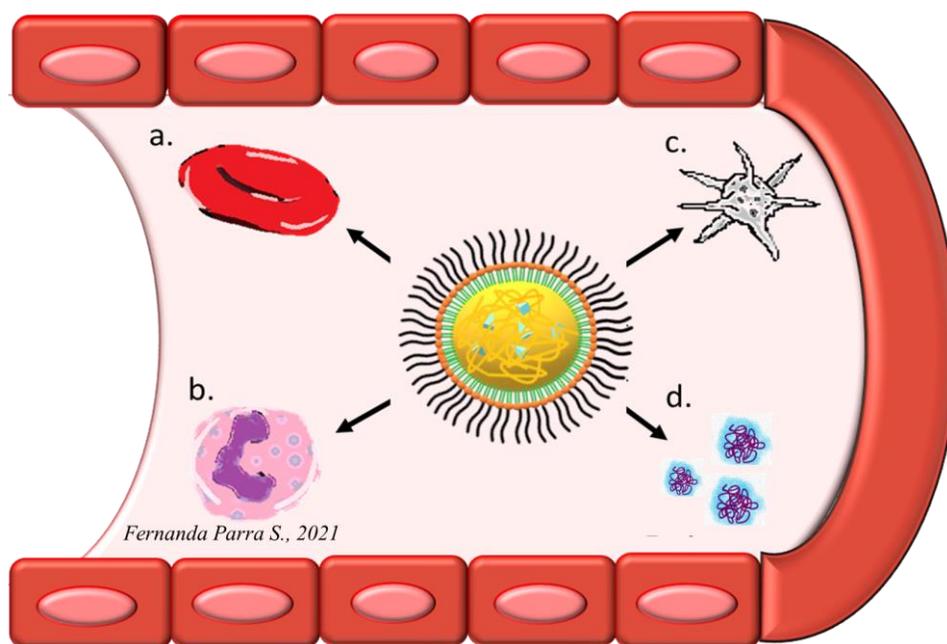


Figura 11. Ilustración de la interacción de una NP con células y proteínas presentes en el torrente sanguíneo. Se observa interacción de la nanopartícula con los principales componentes sanguíneos; (a)Glóbulo rojo, (b)Neutrófilo (representando el sistema inmune, (c)Plaquetas y (d) Proteínas plasmáticas (Proteínas del complemento, inmunoglobulinas, entre otras).

El estudio de la hemocompatibilidad de las NPs no solo se está investigando por el uso en el transporte de fármacos, también se han realizado estudios donde se evalúa la hemocompatibilidad de NPs ambientales, evidenciando que al ser inhaladas, llegan a la sangre creando efectos adversos en la función de las células sanguíneas (62).

Como se pudo observar en la Figura 12, las interacciones que se presentan entre las NPs poliméricas y los glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y proteínas plasmáticas son las más relevantes a nivel sistémico, siendo importante la revisión más específica de los efectos negativos que pueden ocurrir, ya que, en el caso de presentar un efecto adverso, tener presente por qué está ocurriendo y en que puede desencadenar clínicamente el uso de las NPs poliméricas.

6. Efectos adversos de las NPs poliméricas en su interacción con la sangre

A continuación, se presentará como interaccionan distintos tipos de NPs poliméricas frente a los componentes sanguíneos, y las consecuencias que pueden desencadenar en el cuerpo.

6.1. NPs frente a glóbulos rojos.

En la actualidad existen múltiples estudios de la interacción que se genera entre los glóbulos rojos (GR) y las NPs poliméricas, esto incluye ensayos donde se evalúa principalmente si las NPs poliméricas producen hemólisis, evaluando el rompimiento de la membrana plasmática mediante ensayos de hemólisis (11,75,76).

Las NPs al entrar al sistema circulatorio se encontrarán con los GR, al estar en contacto con su membrana plasmática generan interacciones entre ambas superficies, las que se deben evaluar para reportar los efectos de la interacción NPs-GR. Como se mencionó en las ventajas que presentan las NPs poliméricas, las características de su superficie como los efectos de su carga (potencial zeta) y los ligandos presentes en la superficie de las NPs pueden tener relación directa en la interacción con el GR.

La interacción NPs-GR produce efectos adversos en la membrana plasmática, generando mayor rigidez, provocando su captación por el SFM y eliminándolo de la circulación sanguínea. También el acumulo de NPs en la membrana del GR puede producir pérdida en la función de intercambio gaseoso y llegando a producir hemólisis en el caso que lleguen a romper la membrana plasmática. La hemólisis intravascular desarrollada por las NPs produce la liberación de componentes intracelulares presentes en el GR causando consecuencias en los parámetros bioquímicos de la sangre, como lo son el aumento del potasio y bilirrubina

plasmáticos (72), consecuencias que puede agravar los cuadros clínicos presentados por los pacientes objetivos de la terapia con NPs poliméricas dirigidas.

Existe evidencia que la hemólisis inducida por las NPs depende del grupo sanguíneo al cual pertenecen los GR, ya que presenta distintas moléculas (antígenos) en la superficie que interaccionan de distinta forma con la superficie de las NPs, evaluado en un ensayo donde se midió la hemólisis producida por NPs frente a GR de distintos grupos sanguíneos (74). Estudios comparten que las concentraciones de NPs administradas a un grupo finito de GR es directamente proporcional al % de hemólisis producido, ya que al ser más cantidad de NPs en contacto con la membrana plasmática producen más daño al utilizar más área superficial de los GR (75).

Ensayos demostraron que la presencia de NPs poliméricas no influye en la interacción de los GR con otros GR. En condiciones normales y en presencia de NPs poliméricas, los GR normalmente forman agregados estándar en forma de rouleaux (pila de monedas). El entorno que se genera en el plasma al incorporar NPs poliméricas parece ser similar al observado en el plasma sanguíneo sin NPs, incluidas las fuerzas de interacción y la distribución del tamaño de los GR (76).

Los GR no muestran daño inmediato cuando se exponen a sustancias tóxicas debido a que presentan un sistema de defensa antioxidante que incluye antioxidantes no enzimáticos como el glutatión y enzimas antioxidantes como la catalasa y la peroxiredoxina-2. Este sistema de defensa podría explicar su resistencia al daño inducido por NPs, a pesar de esto, el factor que puede influir en si las NPs provocan hemólisis, es la presencia de tensioactivos. Los tensioactivos o ligandos dirigidos confieren diferentes propiedades a las NPs, alterando la carga, la tensión interfacial y convirtiéndose en una molécula anfifílica, lo que reduce la capacidad de unirse a los componentes sanguíneos con los que interactúan las NPs. Las moléculas agregadas a la superficie de las NPs poliméricas agregan diferentes grupos químicos que confieren diferentes comportamientos. Sin embargo, la hemocompatibilidad

será diferente para cada tipo de NPs, lo que hace imposible anticipar si las NPs serán tóxicas cuando se agreguen tensioactivos (61).

En el caso de las NPs administradas por vía intravenosa que puedan producir hemólisis, los signos y síntomas clínicos que se pueden presentar en el organismo se podrían asimilar a los de una persona con reacciones post transfusionales adversas, ya que se introducen componentes que el cuerpo desconoce llegar a desconocer en el caso de no ser hemocompatibles, generando una reacción adversa. Esta similitud debe ser discutida cuando se tenga mayor evidencia de los efectos que genera la administración clínica de NPs poliméricas.

6.2. NPs frente a la activación del sistema inmune.

La inmuno-nano-toxicología es el estudio de la respuesta inmune que generan los elementos nanométricos utilizados en la medicina, la investigación se ha dirigido principalmente al sistema inmunológico innato, ya que las células efectoras de defensa innatas son los primeros que entran en contacto con materiales extraños introducidos en el organismo. Los neutrófilos son los encargados de reaccionar y actuar frente al contacto con las NPs, de la misma forma que lo hacen cuando se enfrentan a patógenos como bacterias, desencadenan estallido respiratorio, desgranulación y trampas extracelulares de neutrófilos, ocurriendo una biodegradación oxidativa enzimática de las NPs que destruye la integridad de su estructura, liberando el fármaco antes de llegar al tejido objetivo (77).

El sistema inmune está compuesto de células sanguíneas llamadas linfocitos o glóbulos blancos (GB), estas células se dividen en distintos tipos de acuerdo con las funciones que realicen. Existe un tipo celular llamado neutrófilo o leucocito polimorfonuclear, en la circulación sanguínea es el más numeroso (normalmente 60%-70% de la fórmula leucocitaria), se encarga de introducirse a los tejidos donde se presenta inflamación, también

realizar la fagocitación de agentes extraños que circulen en la sangre, como lo pueden ser las NPs poliméricas. La absorción de NPs por las células inmunitarias puede ocurrir tanto en el torrente sanguíneo por monocitos, plaquetas, leucocitos y células dendríticas (DC) como en los tejidos por los fagocitos residentes (por ejemplo, células de Kupffer en el hígado, DC en los ganglios linfáticos, macrófagos y células B en el bazo) (78).

Dependiendo de la caracterización de las NPs poliméricas, pueden producir diferentes efectos sobre el sistema inmune. Los efectos inmunomoduladores generan una respuesta inmune a través de la modulación de citoquinas, aumentando su liberación al torrente sanguíneo y causando reacción inflamatoria en el sistema. Por otro lado, pueden producir apoptosis en monocitos y células T, por un aumento en la secreción de citoquinas proinflamatorias (TNF α e IL-12). Los linfocitos T (Th 2) producen un perfil de citoquinas que incluye IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13, estas citoquinas señalan a las células B para que proliferen y se diferencien en células plasmáticas productoras de anticuerpos anti-NPs. La posible activación de células Th 2 mediada por tipos de NPs podría ser responsable de la inducción de alergia en humanos (61).

Las células mononucleares de sangre periférica (linfocitos y monocitos) representan un sistema de defensa del huésped que es capaz de liberar varios mediadores inflamatorios después de su activación. Las propiedades fisicoquímicas de los nanomateriales pueden actuar como señales intrínsecas que ayudan a la inmunidad, el PLA está comprobado que es inmunocompatible, por lo que su interacción con el sistema inmune en la sangre no genera reacciones adversas (61).

Se ha señalado que las células inmunes de sangre periférica como linfocitos, células “natural killer” (NK), granulocitos y monocitos, tienen una sensibilidad diferente frente a NPs PLGA-PEO en comparación con otro tipo de NPs. Las NPs PLGA-PEO suprimieron la función proliferativa de los linfocitos y la actividad destructora de las células NK, pero

estimularon la actividad fagocítica de los granulocitos y monocitos, así como el estallido respiratorio de los fagocitos (61).

Investigadores han empleado señales naturales de "no me ingieran" para incorporar a las superficies de las NPs, como el marcador CD47, para proporcionar propiedades de sigilo activas. El CD47 es un "marcador de sí mismo" propio que se expresa en todas las membranas celulares. El CD47 se asocia con CD172a, también conocida como proteína reguladora de señal- α (SIRP α) en los fagocitos y esta interacción inhibe la captación de los GR por los macrófagos, esto promueve el tiempo de circulación de las NPs y mejora la administración de fármacos (79).

En relación con la respuesta del sistema inmune con las superficies PEGiladas de las NPs poliméricas, la formación de los anticuerpos contra PEG pueden desarrollarse incluso después de la exposición a productos químicos y cosméticos que hayan tenido la presencia de PEG en sus compuestos afectando el beneficio que el PEG brinda a las NPs para evitar el SFM. Estos anticuerpos pueden convertir un sistema de administración de fármacos prolongado en un sistema normal, sin los beneficios de las NPs poliméricas (27), el desarrollo de anticuerpos anti-PEG podría conducir a un aclaramiento acelerado de dosis posteriores de NPs poliméricas (79).

El estudio de la inmuno-nano-toxicología requiere rigurosos protocolos a la hora de trabajar ya sea *in vitro* o *in vivo*, ya que en la síntesis de NPs hay posibilidad de contaminación con lipopolisacáridos (LPS) los cuales pueden influir en resultados de activación de la respuesta inmune como un falso-positivo (80).

6.3. NPs frente a la activación plaquetaria y sistema de coagulación.

Las NPs poliméricas que son incorporadas al torrente sanguíneo circulan en conjunto con las plaquetas y los factores de la coagulación, siendo un riesgo para la activación plaquetaria y la opsonización por las proteínas de la coagulación, pudiendo causar desequilibrios en la hemostasia primaria y secundaria.

Las plaquetas son llamadas células, pero su procedencia viene de una célula llamada megacariocito presente en la médula ósea, producidas a partir de las yemas de los megacariocitos en la médula ósea, liberando las plaquetas a la circulación sanguínea. Las plaquetas miden de 1,5 a 3 μm , son anucleadas, y cumplen con la función de formación de coágulos para evitar la pérdida masiva de sangre frente a la rotura del tejido endotelial que envuelve a los vasos sanguíneos.

Las plaquetas forman parte importante del tejido sanguíneo, se encuentran circulando en gran cantidad por todos los vasos sanguíneos en forma inactiva, sin producir efectos en el entorno. La activación de las plaquetas ocurre por daño en las paredes endoteliales y/o activación del sistema inmune por la inmunidad innata presente en el huésped frente a la interacción con productos derivados de patógenos (81). La activación plaquetaria desarrolla cambios en la morfología (Figura 11 (c)) y fisiología de las plaquetas. Los cambios en su morfología permiten tener mayor contacto entre plaquetas, y los cambios fisiológicos dan paso a la secreción del contenido de los gránulos citoplasmáticos, permitiendo la activación de las demás plaquetas que llegan a la zona, desencadenando la coagulación.

Ensayos realizados con NPs de poliestireno (NPPL) de tamaño entre 50 – 100 nm, se observó que generaban agregación plaquetaria producida por los receptores GPIIb / IIIa, variaba dependiendo de la química de la superficie y del tamaño de las NPs. La agregación

plaquetaria se asoció con la interacción física de NPs con la membrana plaquetaria, también se asoció con eventos de señalización, como la secreción de gránulos (82).

En estudios con NPs de PLA-lípido PEGiladas cargadas diferencialmente; aniónicas, catiónicas y neutras, para evaluar la agregación y activación plaquetaria estimuladas por dos activadores plaquetarios clásicos (ADP y colágeno), en donde las NPs aniónicas y catiónicas presentaron mayores inhibiciones de la agregación plaquetaria en comparación con las NPs neutras. Los resultados demostraron la seguridad de las NPs cargadas diferencialmente y su capacidad para inhibir la agregación y activación de plaquetas humanas (83).

La interacción entre NPs y plaquetas, al producir su activación y secreción de sus gránulos puede provocar la activación de la cascada de coagulación, la formación de coágulos de sangre y la oclusión total o parcial de los vasos sanguíneos por trombos. Estos efectos dependen no solo del tamaño, carga, hidrofobicidad o tipo de cubierta de las NPs, mencionadas anteriormente (61).

La interacción de las NPs poliméricas con proteínas plasmáticas puede interferir en los procesos coagulantes, llamada hemostasia. La hemostasia cumple con dos funciones: 1) Mantener la sangre en su estado líquido y 2) Suprimir la salida de sangre del vaso lesionado, este último por la formación del coágulo de fibrina, que además proporciona elementos necesarios para la reparación de la pared vascular (84).

Para el estudio de la hemostasia, se divide en dos etapas (Figura 12):

Hemostasia primaria: inicia a los pocos segundos de la activación plaquetaria, las plaquetas efectúan la primera acción formando el tapón plaquetario, proporcionando la base para el inicio de la cascada de coagulación.

Hemostasia secundaria: etapa donde tiene lugar la cascada de la coagulación, protagonizada por proteínas plasmáticas, también llamadas factores de la coagulación. La activación progresiva de los factores, como se muestra en la Figura 12, tienen el objetivo de sintetizar fibrina, con el fin de reforzar el tapón plaquetario formado en la hemostasia primaria. Luego de la formación del coágulo de fibrina se liberan mecanismos de señalización negativos, restringiendo la activación y evitar que la agregación plaquetaria progrese fuera de control (85).

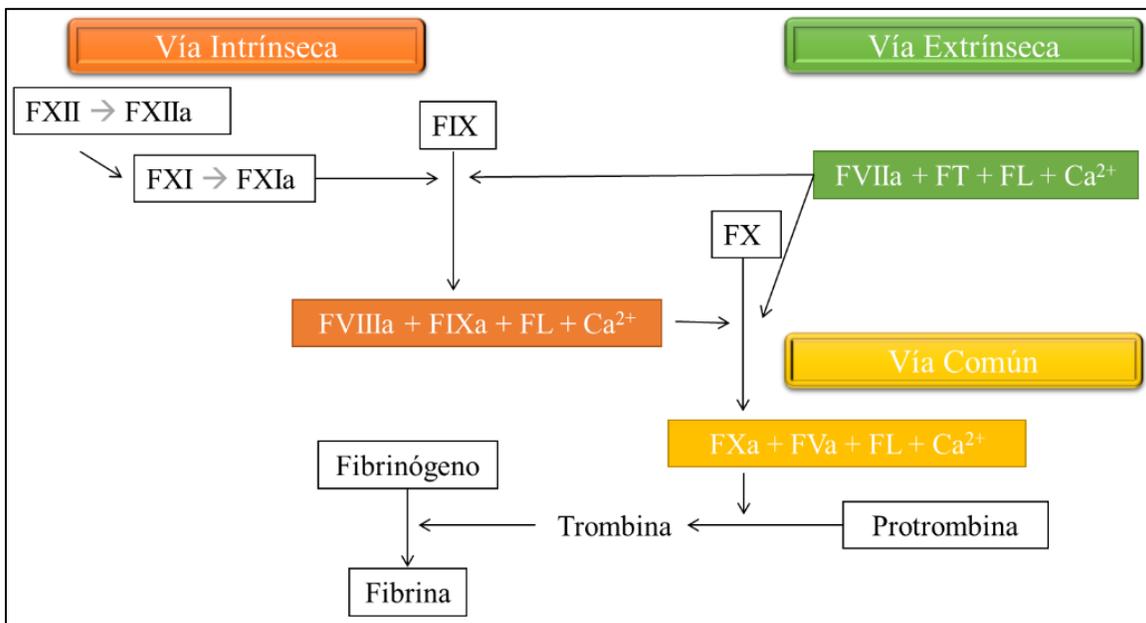


Figura 12. Representación esquemática de la activación de los factores en la cascada de coagulación. Se necesitan 4 actores relevantes para la formación de la malla de fibrina: 1) Activador, en la vía intrínseca son moléculas con carga negativa que activan factores de la vía de contacto, y en la vía extrínseca el factor tisular (FT). 2) Fosfolípidos aniónicos (FL) provenientes de las plaquetas activadas, permiten que se formen los complejos macromoleculares. 3) Calcio (Ca^{2+}), forma puentes entre los fosfolípidos aniónicos y factores de la coagulación, formando complejos macromoleculares. 4) Factores de la coagulación circulantes en el plasma (FXII, FXI, FX). Tomada y adaptada de Palomo, I. y col. (2009) (86).

Al interferir en los factores de la coagulación, los más afectados son el FV y FVIII ya que se encuentran en la circulación sanguínea (87), esto puede causar fallas en las etapas de

la hemostasia, desencadenando respuestas fisiológicas deficientes al momento de requerir su función.

El desencadenamiento de procesos coagulantes en la administración de NPs puede darse por las características físico-químicas de las NPs, como por ejemplo, la carga superficial (88). La composición química de la superficie de las NPs define la interacción que se produce con el entorno, en el caso de la incorporación de NPs al torrente sanguíneo y la interacción que se generara con las plaquetas va a depender del objetivo del uso de NPs, estas interacciones pueden ser deseables o indeseables, ya que se encuentran estudios en donde existen materiales capaces de interactuar específicamente con el sistema de coagulación, con NPs destinadas a inducir la coagulación (89). Estas NPs, llamadas plaquetas sintéticas, presentan un núcleo polimérico de PLGA con cadenas de PEG unidas a un compuesto agregante en su superficie, donde su función es unirse sólo a las plaquetas activadas, resultando más eficientes que el factor FVIIa para detener el sangrado de lesiones en vasos sanguíneos de ratones (90).

En relación con los eventos clínicos que puedan realizar las NPs no compatibles con el sistema de coagulación, en la Figura 13 se muestran las interacciones indeseables que pueden desencadenarse por el uso de nanomateriales inadecuados en nanomedicina (91).

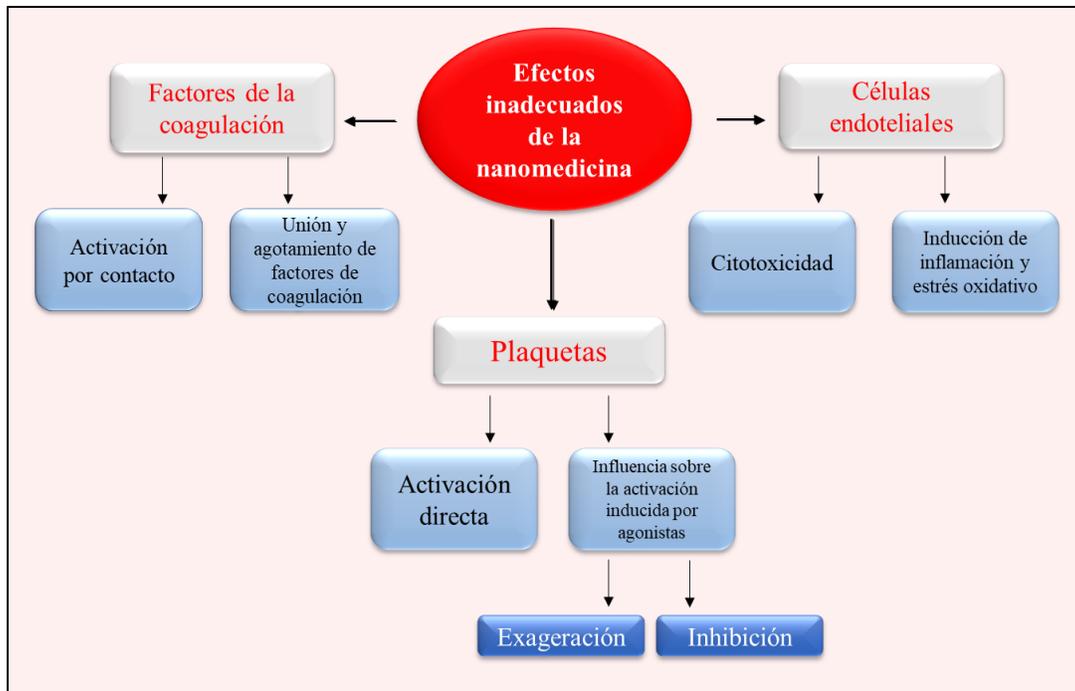


Figura 13. Interacciones indeseables entre nanomateriales y el sistema de coagulación. Cuando las nanopartículas no destinadas a la modulación de la coagulación interactúan con componentes del sistema de coagulación, pueden provocar procesos patológicos como trombosis. Tomada y adaptada de Fröhlich E. (2016) (67)(91).

Si las NPs poliméricas tienen la capacidad de inducir la agregación plaquetaria y alterar el proceso normal de coagulación, podrían provocar sangrado o trombosis. De ahí que se ha hecho importante conocer la capacidad trombogénica de cada tipo de nanomaterial, especialmente al considerar sus potenciales aplicaciones nanobiomédicas, como en su uso para el transporte de fármacos (61).

6.4. NPs frente a la activación del complemento y las proteínas plasmáticas.

Frente al sistema del complemento

El sistema del complemento es parte de la inmunidad innata y es uno de los sistemas de defensa más antiguos que existe. Cualquier ausencia o anomalía en este sistema o en cualquiera de sus componentes puede provocar enfermedades graves e incluso mortales (61).

El sistema del complemento es un conjunto de componentes, reguladores y receptores solubles y unidos a células, que no solo pueden activarse en respuesta a patógenos, sino también debido a la presencia de autoanticuerpos, células y tejidos apoptóticos, necróticos o isquémicos. El término complemento es utilizado para describir un grupo de proteínas unidas entre sí en una cascada bioquímica que elimina los patógenos del cuerpo y por lo tanto "complementa" la inmunidad mediada por células y anticuerpos del sistema inmune. Las NPs pueden ser detectadas como patógenos extraños que circulan por el torrente sanguíneo, por lo que corren el riesgo de activar la cascada bioquímica de proteínas encargadas de activar el sistema del complemento. Las moléculas clave de inicio de la cascada son la C1q, que se une a los complejos de inmunoglobulina (como parte del complejo C1) a la superficie del patógeno, e inicia la vía clásica, la lectina de unión a manosa (MBL) está implicada en el reconocimiento de mananos en la superficie de varios microorganismos en la vía de la lectina (92).

No se sabe por qué ciertas NPs provocan la activación del sistema del complemento, pero se sabe que la carga superficial juega un papel importante. Se ha observado que las NPs cargadas son más propensas a activar el sistema del complemento que las NPs neutras. Las NPs poliméricas hechas de polietilenglicol (PEG) neutralizan parcialmente la carga superficial y reducen la activación del sistema del complemento. Sin embargo, estudios similares que utilizaron dextrano y quitosano mostraron que el tamaño y la forma del polímero influyen en el grado de activación del complemento, que no estaba determinado por los efectos de la carga. La presencia de grupos tiol en la superficie de las NPs también aumenta

la activación del complemento, las superficies hidrófobas son activadores más potentes que las hidrófilas y la inclusión de grupos NH₂, –OH o –COOH influye en la activación del complemento. Varios estudios han demostrado que la activación del complemento puede depender del tamaño, el índice de polidispersidad, el potencial zeta y la densidad del ligando de superficie (61).

La activación del complemento por NPs poliméricas disminuye la biodistribución causando una eliminación rápida de la circulación sistémica vía fagocitosis mediada por el SFM (78).

Frente a las proteínas plasmáticas

A medida que las NPs se trasladan por la circulación sistémica, también interactúan con las proteínas plasmáticas. La unión de los componentes plasmáticos y la formación de interacciones entre NPs y proteínas determina en gran medida el destino de las NPs en la circulación sistémica y debería influir tanto en la funcionalidad como en la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas.

Las NPs que circulan en la sangre son reconocidas fácilmente por las proteínas séricas llamadas opsoninas, que incluyen compuestos del complemento, inmunoglobulinas, fibronectina y apolipoproteínas. Se cree que las opsoninas, que están presentes en la sangre, entran en contacto con NPs poliméricas inyectadas típicamente mediante un movimiento browniano aleatorio. Sin embargo, una vez que está lo suficientemente cerca de la superficie de una partícula, varias fuerzas atractivas, incluidas las de van der Waals, electrostática, iónica, hidrófoba / hidrófila y otras, puede estar involucrada en la unión de opsoninas a la superficie de las NPs (66).

El conocimiento sobre los mecanismos de interacción NPs-proteína ha evolucionado en los últimos años. Inicialmente, varios autores habían indicado que la adsorción de proteínas disminuyó después de la funcionalización del nanomaterial, ya que la hidrofobicidad de la superficie de las NPs también se redujo. Sin embargo, la interacción NPs-proteína es muy

compleja y el escenario dependerá de si esta interacción ocurre en la sangre, líquido intersticial o algún otro líquido biológico, así como las propiedades superficiales específicas de nanopartículas particulares (tamaño, forma, carga, composición y funcionalización de la superficie).

El PEG proporciona estabilidad coloidal incluso en condiciones de salinidad fisiológica provocada por la repulsión entre partículas. Sin embargo, incluso la PEGilación compleja es incapaz de prevenir por completo la formación de la corona de proteínas, aunque el grado de adsorción de proteínas se reduce considerablemente. El PEG, funciona como agente modificador de la superficie, creando una barrera estérica alrededor de las NPs, evitando así la floculación y opsonización, y la posterior activación del complemento. También el PEG reduce sustancialmente las interacciones inespecíficas con proteínas a través de su hidrofobicidad y efectos de repulsión estérica, reduciendo la opsonización y la activación del complemento (31).

Como se mencionó anteriormente, la densidad de las cadenas del copolímero que se depositan en la superficie de las NPs poliméricas otorga propiedades de enmascaramiento frente a las proteínas plasmáticas, permitiendo su evasión al no permitir que se adhieran a su superficie. Sin embargo, su efectividad va a depender que tan densa sea la superficie del copolímero que esté cubriendo a las NPs poliméricas. En el caso de utilizar PEG como se muestra en la Figura 14, las NPs PEGiladas con mayor cantidad de cadenas PEG en su superficie, capa “densa” son protegidas de las proteínas plasmáticas (Figura 14, (a)), en cambio las NPs que tengan una menor densidad, “diluida” de cadenas de PEG serán opsonizadas por las proteínas plasmáticas al unirse en su superficie, desencadenando una mayor probabilidad de fagocitosis y posterior retiro del sistema circulatorio (Figura 14 (b)) (61).

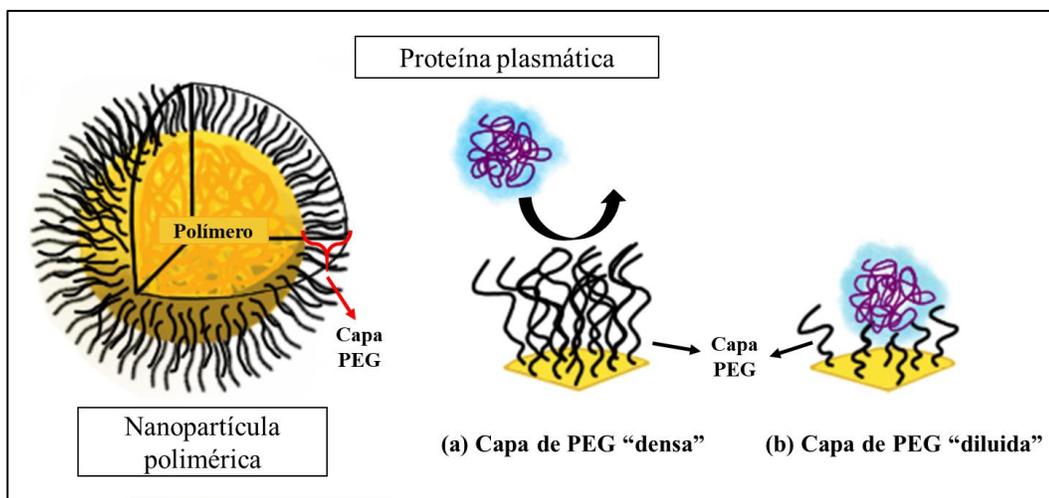


Figura 14. Nanopartícula polimérica PEGilada con distinta densidad de cadenas de polietilenglicol (PEG) y su acción contra la opsonización de proteínas plasmáticas. Áreas de la superficie de las NPs poliméricas PEGiladas donde se muestra (a) Capa de PEG densa y (b) Capa de PEG diluida. Tomada y adaptada de De La Cruz et col. (2017) (61).

Una vez que las NPs ingresan al ambiente sanguíneo, si se recubren de proteínas, se le llama corona de proteínas, esta influirá en el destino de la NPs dentro del organismo (el tiempo que pasa en el torrente sanguíneo, biodistribución, células captación y localización intracelular). La albúmina, las proteínas que están implicadas en procesos fisiológicos y toxicológicos relevantes en el torrente sanguíneo, como las proteínas del complemento y algunos factores de coagulación, también se han identificado formando la corona proteica. (Figura 15) (61).

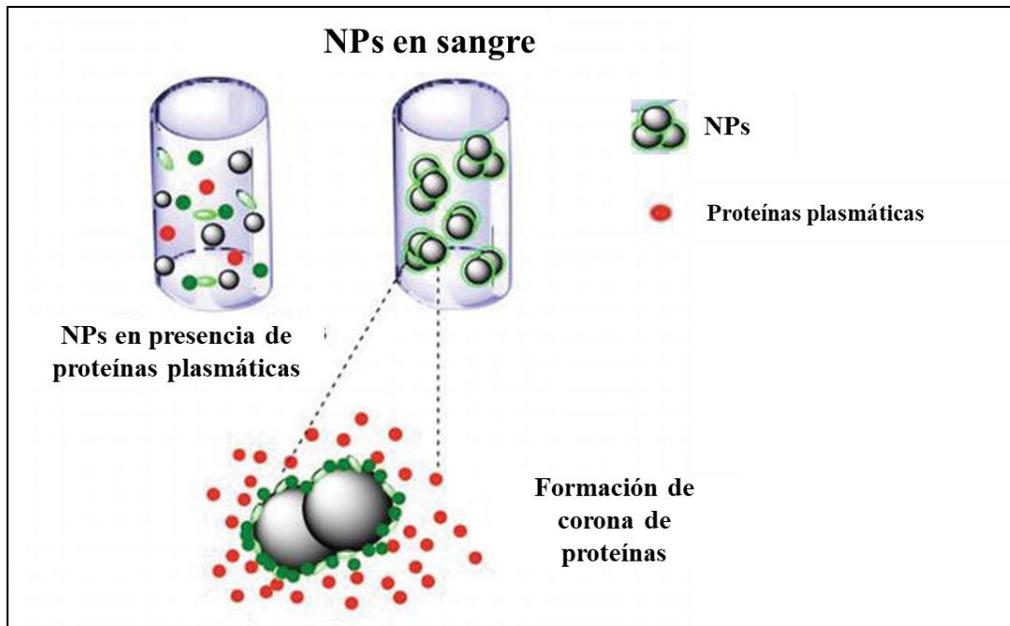


Figura 15. Formación de corona de proteínas en NPs viajando por el torrente sanguíneo. Tomada y adaptada de De La Cruz y col. (2017) (61).

La formación de la corona de proteínas puede reducir adicionalmente las interacciones celulares diana al hacer que los ligandos sean inaccesibles a sus superficies (61).

En general, las NPs poliméricas exhiben baja inmunogenicidad y toxicidad por la interacción con las proteínas plasmáticas. Las NPs poliméricas se recubren comúnmente con tensioactivos no iónicos como el PEG, y la presencia de tensioactivos en la superficie de la partícula reduce notablemente las interacciones inmunológicas, como la opsonización, y también las interacciones entre el grupo químico de la superficie de los nanofármacos a través de las fuerzas de van der Waals, la interacción hidrófoba o el hidrógeno (17).

CONCLUSIONES

Durante la última década, se han dado grandes pasos para desarrollar sistemas de administración de fármacos que posean el potencial ideal para tratar el cáncer y otras enfermedades. Debido al avance de la ciencia el uso de NPs poliméricas a diferencia de los demás tipos de NPs, han permitido desarrollar numerosos sistemas de administración de fármacos en la nanomedicina. Además del cáncer, hay muchas enfermedades como diabetes, EPOC, demencia, que deben abordarse y, eventualmente, podrían tratarse de manera efectiva a través del desarrollo de NPs dirigidas, una vez que la plataforma nanotecnológica siga desarrollándose. Pero independiente del objetivo para el que se quieran utilizar las NPs, su hemocompatibilidad debe ser muy bien estudiada para poder dar paso a los ensayos clínicos en pacientes y tener seguridad de su efectividad.

La barrera presentada por el sistema inmune es un desafío en la utilización terapéutica de nanoportadores por los múltiples factores que se deben controlar para lograr el éxito de las terapias, al conocer la causa de la activación del sistema inmune frente a NPs permite entender la razón de la respuesta inflamatoria y también diseñar NPs capaces de esquivar la respuesta inmunitaria favoreciendo su potencial terapéutico (93).

La hemocompatibilidad está emergiendo como una importante subdisciplina de la nanociencia y la nanotecnología debido a la importancia que presenta en la clínica para el futuro uso de estas terapias sin efectos secundarios en los organismos vivos. Sin embargo, la hemocompatibilidad de las NPs es poco conocida porque no existen métodos suficientes para evaluar su seguridad. Una mejor comprensión de la hemocompatibilidad y sus mecanismos sería de gran ayuda para desarrollar nuevas NPs poliméricas con un amplio margen de seguridad. El número de NPs poliméricas comerciales que emplean vehículos biodegradables está creciendo y se espera que continúe haciéndolo, en línea con la promesa de nuevos fármacos basados en péptidos, proteínas y ADN / ácido ribonucleico (ARN) que surjan de la biotecnología.

Para el futuro cercano, se necesita una comprensión conceptual de las respuestas biológicas de los nanomateriales para desarrollar y aplicar NPs poliméricas seguras en la administración de fármacos, incluidas las pruebas in vivo e in vitro de la posible toxicidad crónica; absorción, distribución, metabolismo y eliminación del organismo. También conocimientos sobre la biopersistencia y bioacumulación de NPs y su mecanismo a nivel celular y molecular, etc.

Además, es necesaria una estrecha colaboración entre quienes trabajan en la administración de fármacos y la toxicología de partículas para el intercambio de conceptos, métodos y conocimientos para avanzar estos problemas de hemocompatibilidad que pudieran presentar las NPs sintetizadas. Ya que las propiedades farmacológicas deben ser más compatibles con los sistemas biológicos, encapsulando al fármaco y controlando su liberación, de una forma más prolongada y específica, disminuyendo su toxicidad en las células sanas.

De manera más general, el aumento de la demanda y la producción de NPs fabricadas podría conducir a una mayor exposición de los seres humanos y otros organismos a los nanomateriales. El comportamiento de los nanomateriales cuando ingresan al cuerpo humano se convierte en temas de estudio muy importantes para diversas disciplinas, incluidas las nanociencias, las ciencias biológicas, toxicológicas y medioambientales, la bioquímica y la salud pública.

REFERENCIAS

1. Torday JS. Homeostasis as the mechanism of evolution. *Biology (Basel)*. 2015.
2. Jain KK. *Nanomedicine: Application of nanobiotechnology in medical practice. Medical Principles and Practice*. 2008.
3. Wang Y, Gao M, Wang D, Sun L, Webster TJ. Nanoscale 3D bioprinting for osseous tissue manufacturing. *International Journal of Nanomedicine*. 2020.
4. Freitas RA. What is nanomedicine? *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2005;1(1):2–9.
5. Elsabahy M, Wooley KL. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. *Chem Soc Rev*. 2012;
6. Emerich DF, Thanos CG. *Nanotechnology and medicine. Expert Opinion on Biological Therapy*. 2003.
7. Ashammakhi N. Nanosize, mega-impact, potential for medical applications of nanotechnology. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2006.
8. Jain KK. Role of nanobiotechnology in developing personalized medicine for cancer. *Technology in Cancer Research and Treatment*. 2005.
9. Wu LP, Wang D, Li Z. Grand challenges in nanomedicine. *Materials Science and Engineering C*. 2020.
10. Saha AK, Zhen MYS, Erogbogbo F, Ramasubramanian AK. Design Considerations and Assays for Hemocompatibility of FDA-Approved Nanoparticles. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(5):637–52.
11. Provenzale JM, Silva GA. Uses of Nanoparticles for Central Nervous System Imaging and Therapy. [cited 2021 Jun 11].
12. Song W, Ge S. molecules Application of Antimicrobial Nanoparticles in Dentistry.
13. Sánchez A, Mejía SP, Orozco J. molecules Recent Advances in Polymeric Nanoparticle-Encapsulated Drugs against Intracellular Infections. Available from: www.mdpi.com/journal/molecules
14. Baetke SC, Lammers T, Kiessling F. Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer. *Br J Radiol*. 2015;88.
15. Pinto MP, Arce M, Yameen B, Vilos C. Targeted brain delivery nanoparticles for malignant gliomas. *Nanomedicine*. 2017.
16. Onoue S, Yamada S, Chan H-K. Nanodrugs: pharmacokinetics and safety. *Int J*

- Nanomedicine Dovepress [Internet]. 2014;9:1025–37.
17. Radomska A, Leszczyszyn J, Radomski MW. The nanopharmacology and nanotoxicology of nanomaterials: New opportunities and challenges. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jun 23];25(1):151–62.
 18. Teleanu D, Chircov C, Grumezescu A, Volceanov A, Teleanu R. Impact of Nanoparticles on Brain Health: An Up to Date Overview. *J Clin Med* [Internet]. 2018 Nov 27 [cited 2021 Jun 25];7(12):490.
 19. TRABAJO FIN DE GRADO TÍTULO: NANOPARTÍCULAS ESTÍMULO-RESPUESTA PARA LA LIBERACIÓN DE Autor : Nuria Lafuente Gómez. 2017;
 20. Gagliardi A, Giuliano E, Venkateswararao E, Fresta M, Bulotta S, Awasthi V, et al. Biodegradable Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery to Solid Tumors.
 21. Mora-Huertas CE, Fessi H, Elaissari A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery [Internet]. Vol. 385, *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2010 [cited 2021 Jun 20]. p. 113–42.
 22. Bogunia-Kubik K, Sugisaka M. From molecular biology to nanotechnology and nanomedicine. *BioSystems*. 2002.
 23. Vilos C, Velasquez LA. Therapeutic strategies based on polymeric microparticles. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012.
 24. dos Santos PCM, Feuser PE, Cordeiro AP, Scussel R, Abel J da S, Machado-de-Ávila RA, et al. Antitumor activity associated with hyperthermia and 4-nitrochalcone loaded in superparamagnetic poly(thioether-ester) nanoparticles. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2020.
 25. Su S, Kang PM. Systemic Review of Biodegradable Nanomaterials in Nanomedicine. 2020.
 26. Urrejola MC, Soto L V., Zumarán CC, Peñaloza JP, Álvarez B, Fuentesvilla I, et al. Polymeric nanoparticle systems: Structure, elaboration methods, characteristics, properties, biofunctionalization and self-assembly layer by layer technologies. *Int J Morphol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Jun 20];36(4):1463–71.
 27. Thotakura N, Parashar P, Raza K. Assessing the pharmacokinetics and toxicology of polymeric micelle conjugated therapeutics [Internet]. Vol. 17, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. Taylor and Francis Ltd.; 2021 [cited 2021 Jun 24]. p. 323–32.
 28. Shi J, Xiao Z, Votruba AR, Vilos C, Farokhzad OC. Differentially charged hollow core/shell lipid-polymer-lipid hybrid nanoparticles for small interfering rna delivery. *Angew Chemie - Int Ed*. 2011;50(31):7027–31.

29. Yoo J-W, Chambers E, Mitragotri S. Factors that Control the Circulation Time of Nanoparticles in Blood: Challenges, Solutions and Future Prospects. *Curr Pharm Des*. 2010;16(21):2298–307.
30. Mayolo-Deloisa KP, Rito-Palomares M. Proteínas PEGiladas: producción, purificación y aplicaciones. *Rev Mex Ing química [Internet]*. 2010;9(1):17–27.
31. Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm*. 2008;5(4):505–15.
32. Gref R, Lück M, Quellec P, Marchand M, Dellacherie E, Harnisch S, et al. “Stealth” corona-core nanoparticles surface modified by polyethylene glycol (PEG): Influences of the corona (PEG chain length and surface density) and of the core composition on phagocytic uptake and plasma protein adsorption. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2000;18(3–4):301–13.
33. Panagi Z, Beletsi A, Evangelatos G, Livaniou E, Ithakissios DS, Avgoustakis K. Effect of dose on the biodistribution and pharmacokinetics of PLGA and PLGA-mPEG nanoparticles. *Int J Pharm*. 2001;221(1–2):143–52.
34. Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F. Polylactic acid for surgical implants. *Plast Reconstr Surg*. 1967.
35. Langer R, Folkman J. Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules. *Nature [Internet]*. 1976 [cited 2021 Jun 20];263(5580):797–800.
36. Uchegbu IF, Siew A. Nanomedicines and nanodiagnostics come of age. *J Pharm Sci*. 2013 Feb 1;102(2):305–10.
37. Pandey R, Ahmad Z, Sharma S, Khuller GK. Nano-encapsulation of azole antifungals: Potential applications to improve oral drug delivery. *Int J Pharm [Internet]*. 2005 Sep 14 [cited 2021 Jun 20];301(1–2):268–76.
38. Biswaro LS, Garcia MP, da Silva JR, Neira Fuentes LF, Vera A, Escobar P, et al. Itraconazole encapsulated PLGA-nanoparticles covered with mannose as potential candidates against leishmaniasis. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater [Internet]*. 2019 Apr 1 [cited 2021 Jun 20];107(3):680–7.
39. Morgen M, Bloom C, Beyerinck R, Bello A, Song W, Wilkinson K, et al. Polymeric nanoparticles for increased oral bioavailability and rapid absorption using celecoxib as a model of a low-solubility, high-permeability drug. *Pharm Res [Internet]*. 2012 Feb [cited 2021 Jun 20];29(2):427–40.
40. Hrkach J, Von Hoff D, Ali MM, Andrianova E, Auer J, Campbell T, et al. Preclinical development and clinical translation of a PSMA-targeted docetaxel nanoparticle with a differentiated pharmacological profile. *Sci Transl Med [Internet]*. 2012 Apr 4 [cited 2021 Jun 20];4(128).

41. Reddy LH, Murthy RS. Pharmacokinetics and biodistribution studies of Doxorubicin loaded poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles synthesized by two different techniques. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* [Internet]. 2004 [cited 2021 Jun 20];148(2):161–6.
42. Onoue S, Kuriyama K, Uchida A, Mizumoto T, Yamada S. Inhalable sustained-release formulation of glucagon: In vitro amyloidogenic and inhalation properties, and in vivo absorption and bioactivity. *Pharm Res* [Internet]. 2011 May [cited 2021 Jun 20];28(5):1157–66.
43. Sharma A, Sharma S, Khuller GK. Lectin-functionalized poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles as oral/aerosolized antitubercular drug carriers for treatment of tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2004 Oct [cited 2021 Jun 20];54(4):761–6.
44. Zhang J, He C, Tang C, Yin C. Ternary polymeric nanoparticles for oral siRNA delivery. *Pharm Res* [Internet]. 2013 May [cited 2021 Jun 20];30(5):1228–39.
45. Onoue S, Matsui T, Kuriyama K, Ogawa K, Kojo Y, Mizumoto T, et al. Inhalable sustained-release formulation of long-acting vasoactive intestinal peptide derivative alleviates acute airway inflammation. *Peptides* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Jun 20];35(2):182–9.
46. Livshits Z, Rao RB, Smith SW. An approach to chemotherapy-associated toxicity. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(1):167–203.
47. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;93(March):52–79.
48. Aghabegi Moghanjoughi A, Khoshnevis D, Zarrabi A. A concise review on smart polymers for controlled drug release. *Drug Deliv Transl Res*. 2016;6(3):333–40.
49. Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55(3):329–47.
50. Cisterna BA, Kamaly N, Choi W Il, Tavakkoli A, Farokhzad OC, Vilos C. Targeted nanoparticles for colorectal cancer. *Nanomedicine*. 2016;11(18):2443–56.
51. Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology*. 2007.
52. Kamaly N, Xiao Z, Valencia PM, Radovic-Moreno AF, Farokhzad OC. Targeted polymeric therapeutic nanoparticles: Design, development and clinical translation. *Chem Soc Rev*. 2012.
53. Fleige E, Quadir MA, Haag R. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for the controlled transport of active compounds: Concepts and applications. *Advanced Drug*

Delivery Reviews. 2012.

54. Crucho CIC. Stimuli-responsive polymeric nanoparticles for nanomedicine. *ChemMedChem*. 2015.
55. Xing-Jie Liang N, Chen C, Zhao Y, Jia L, Wang PC. Biopharmaceutics and Therapeutic Potential of Engineered NIH Public Access [Internet]. Vol. 9, *Curr Drug Metab*. 2008.
56. Pablo Gabriel Musi. SOLUCIONES A LOS FARMACOS POCO SOLUBLES. Chutrau S A [Internet]. 2019 Nov 12 [cited 2021 Jun 22].
57. Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: An overview [Internet]. Vol. 20, *Anti-Cancer Drugs*. *Anticancer Drugs*; 2009 [cited 2021 Jun 22]. p. 1–6.
58. Albanese A, Tang PS, Chan WCW. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. *Annu Rev Biomed Eng*. 2012;14:1–16.
59. Owens DE, Peppas NA. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *Int J Pharm*. 2006;307(1):93–102.
60. Biazar E, Majdi, Zafari M, Avar M, Aminifard S, Zaeifi D, et al. Nanotoxicology and nanoparticle safety in biomedical designs. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2011 May [cited 2021 Jun 25];6:1117.
61. Cruz GGD La, Rodríguez-Fragoso P, Reyes-Esparza J, Rodríguez-López A, Gómez-Cansino R, Rodríguez-Fragoso L. Interaction of Nanoparticles with Blood Components and Associated Pathophysiological Effects. In: *Unraveling the Safety Profile of Nanoscale Particles and Materials - From Biomedical to Environmental Applications* [Internet]. InTech; 2018 [cited 2021 Jun 25].
62. Fröhlich E. Hemocompatibility of inhaled environmental nanoparticles: Potential use of in vitro testing. Vol. 336, *Journal of Hazardous Materials*. 2017. p. 158–67.
63. Maity S, Chakraborti AS. Formulation, physico-chemical characterization and antidiabetic potential of naringenin-loaded poly D, L lactide-co-glycolide (N-PLGA) nanoparticles. *Eur Polym J*. 2020 Jul 5;134:109818.
64. Petros RA, Desimone JM. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications [Internet]. Vol. 9, *Nature Reviews Drug Discovery*. *Nat Rev Drug Discov*; 2010 [cited 2021 Jun 24]. p. 615–27.
65. Maeda H, Fang J, Inutsuka T, Kitamoto Y. Vascular permeability enhancement in solid tumor : various factors ,. 2003;3:319–28.
66. La-beck NM, Islam R, Markiewski MM. Nanoparticle-Induced Complement Activation : Implications for Cancer Nanomedicine. 2021;11(January):1–12.

67. Patra JK, Das G, Fernandes Fraceto L, Vangelie E, Campos R, Del Pilar Rodriguez-Torres M, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnol* [Internet]. 2018;16:71.
68. Dang Y, Guan J. Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. 2020 [cited 2021 Jun 16].
69. Shao XR, Wei XQ, Song X, Hao LY, Cai XX, Zhang ZR, et al. Independent effect of polymeric nanoparticle zeta potential/surface charge, on their cytotoxicity and affinity to cells. *Cell Prolif* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2021 Jun 24];48(4):465–74.
70. Gagliardi A, Giuliano E, Venkateswararao E, Fresta M, Bulotta S, Awasthi V, et al. Biodegradable Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery to Solid Tumors [Internet]. Vol. 12, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2021 [cited 2021 Jun 20].
71. Zetasizer HR 3000. *Biofutur*. 1999;1999(188):54.
72. He Z, Shi Z, Sun W, Ma J, Xia J, Zhang X, et al. Hemocompatibility of folic-acid-conjugated amphiphilic PEG-PLGA copolymer nanoparticles for co-delivery of cisplatin and paclitaxel: treatment effects for non-small-cell lung cancer. *Tumor Biol*. 2016.
73. Fröhlich E. Hemocompatibility of inhaled environmental nanoparticles: Potential use of in vitro testing. *Journal of Hazardous Materials*. 2017.
74. Singh N, Sahoo SK, Kumar R. Hemolysis tendency of anticancer nanoparticles changes with type of blood group antigen: An insight into blood nanoparticle interactions. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2020;109(July 2019):110645.
75. Pan D, Vargas-Morales O, Zern B, Anselmo AC, Gupta V, Zakrewsky M, et al. The effect of polymeric nanoparticles on biocompatibility of carrier red blood cells. *PLoS One*. 2016;11(3):1–17.
76. Avsievich T, Popov A, Bykov A, Meglinski I. Mutual interaction of red blood cells influenced by nanoparticles. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Jun 25];9(1).
77. Vlasova II, Kapralov AA, Michael ZP, Burkert SC, Shurin MR, Star A, et al. Enzymatic oxidative biodegradation of nanoparticles: Mechanisms, significance and applications. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2016;299:58–69.
78. Dobrovolskaia MA, Aggarwal P, Hall JB, Mcneil SE. NIH Public Access. 2009;5(4):487–95.
79. Fadeel B. Hide and seek: Nanomaterial interactions with the immune system [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019 [cited 2021 Jul 6]. p. 133.
80. Boraschi D, Italiani P, Palomba R, Decuzzi P, Duschl A, Fadeel B, et al. Nanoparticles

- and innate immunity: new perspectives on host defence. *Semin Immunol* [Internet]. 2017;34(August):33–51.
81. Esmon CT, Xu J, Lupu F. Innate immunity and coagulation. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1 S):182–8.
 82. E S, A S, A V, PK L, S P, TD T, et al. Induction and enhancement of platelet aggregation in vitro and in vivo by model polystyrene nanoparticles. *Nanotoxicology* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Jul 24];9(3):356–64.
 83. Fuentes E, Yameen B, Bong SJ, Salvador-Morales C, Palomo I, Vilos C. Antiplatelet effect of differentially charged PEGylated lipid-polymer nanoparticles. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2017 Apr 1;13(3):1089–94.
 84. Grimaldo-Gómez FA. Fisiología de la hemostasia. *Rev Mex Anesthesiol*. 2017;40:S398–400.
 85. Educacional IVC. Fisiología de la función plaquetaria. 2018;231–7.
 86. G JP, B JP. Fisiopatología y Diagnóstico.
 87. Martínez-Murillo C. Mecanismo coagulación. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2006;51–8.
 88. McGuinness C, Duffin R, Brown S, Mills NL, Megson IL, MacNee W, et al. Surface derivatization state of polystyrene latex nanoparticles determines both their potency and their mechanism of causing human platelet aggregation in vitro. *Toxicol Sci*. 2011;119(2):359–68.
 89. Ilinskaya AN, Dobrovolskaia MA. Nanoparticles and the blood coagulation system. Part I: benefits of nanotechnology. *Nanomedicine*. 2013;8(5):773–84.
 90. Bertram JP, Williams CA, Robinson R, Segal SS, Flynn NT, Lavik EB. Synthetic Platelets: Nanotechnology to Halt Bleeding. *Sci Transl Med* [Internet]. 2009;1(11):11ra22.
 91. Fröhlich E. Action of Nanoparticles on Platelet Activation and Plasmatic Coagulation. *Curr Med Chem*. 2016;23(5):408–30.
 92. Sarma JV, Ward PA. The complement system. 2011;227–35.
 93. Lin MH, Lin CF, Yang SC, Hung CF, Fang JY. The interplay between nanoparticles and neutrophils. *J Biomed Nanotechnol*. 2018;14(1):66–85.