



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

ESTRATEGIAS NANOTECNOLÓGICAS PARA LA OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Carla Carrión Pérez
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: Amelia Ramón López

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mis hermanos,

por acompañarme en cada paso y por enseñarme que rendirse nunca fue una opción. Gracias por creer en mí incluso cuando yo misma dudaba.

A mi hermano, por su entusiasmo y su alegría, que hace que te olvides de todo por un momento y así recordarme que siempre lo importante es disfrutar del camino.

A mi hermana, por ser mi referente, mi ejemplo a seguir y esa persona en la que siempre he querido verme reflejada. Gracias por estar en cada decisión.

A mi tía,

por haber sido la persona que despertó en mí el interés por este camino y descubrir que realmente me gusta.

A mis abuelos,

por su cariño incondicional y por estar siempre presentes a lo largo de este proceso.

A mi prima,

por ser mi apoyo constante, mi mejor amiga y una de las personas más importantes en este camino, por compartir esta etapa conmigo y por estar siempre juntas en cada momento.

Y, especialmente, a mis amigas,

por haber hecho de estos años una etapa inolvidable. Gracias por cada risa, cada momento compartido y por haber convertido la universidad en uno de los mejores periodos de mi vida.

Y, por último, a mí misma,

por haber sido fuerte, por no rendirme, por seguir adelante a pesar de las dificultades y por haber sabido disfrutar de todo lo aprendido durante este camino.

RESUMEN

Los biofilms formados por bacterias representan una causa significativa de infecciones en el ámbito clínico, dado que estas bacterias desarrollan una gran resistencia a los tratamientos antibióticos tradicionales. Por esta razón, el desarrollo de sistemas de liberación basados en nanotecnología ha emergido como una excelente estrategia para potenciar la eficacia terapéutica.

La idea es estudiar los principales estrategias de la nanotecnología que se utilizan para mejorar la efectividad de los antibióticos contra los biofilms. Se van a destacar tres estrategias importantes: las estrategias de deformación, las estrategias bio-inspiradas y las estrategias basadas en el engaño.

Con este fin, se hizo una búsqueda de artículos científicos recientes. En ellos, se estudiaron varios sistemas nanoestructurados y cómo interactúan con el biofilm.

Los resultados indican que estas estrategias ayudan a que el antibiótico llegue mejor al lugar de la infección, se acumula allí y, en algunos casos, cambia la forma en que se organiza el biofilm. De esta manera, se hace que el tratamiento sea más efectivo. Sin embargo, también tienen desventajas relacionadas con su complejidad, estabilidad y aplicación clínica.

En conclusión, la nanotecnología constituye una herramienta con gran potencial en el tratamiento de infecciones asociadas a biofilms, aunque se requieren más estudios que permitan trasladar estos avances a la práctica clínica.

Palabras clave: biofilm, nanotecnología, antibióticos, liberación de fármacos, resistencia bacteriana.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVO	16
3. METODOLOGÍA	16
3.1. Diseño	16
3.2. Fuentes de obtención de datos	16
3.3. Tratamiento de la información	16
3.4. Criterios de selección	17
4. RESULTADOS	18
4.1. Proceso de selección de la muestra	18
4.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos	19
4.3. Características de los estudios	19
4.4. Síntesis de los hallazgos principales y validez de la muestra	19
5. DISCUSIÓN	25
5.1. Introducción discusión	25
5.2. Estrategias	26
5.3. Limitaciones	35
5.4. Líneas futuras	35
6. CONCLUSIÓN	37
7. BIBLIOGRAFÍA	38

1. INTRODUCCIÓN

La piel no únicamente representa la envoltura física que recubre el ser vivo, sino que representa también un órgano inmunológico demasiado dinámico y complejo cuya función barrera resulta básica para el mantenimiento de un funcionamiento normal, saludable y equilibrado (4). La superficie cutánea, en condiciones fisiológicas, tiene un ecosistema que recibe el nombre de microbiota cutánea, que está constituida por un gran conjunto de seres vivos diminutos: bacterias, virus, hongos, etc., que viven en un mismo hábitat en condiciones simbióticas (4). No obstante, cuando la integridad de esta barrera se compromete a causa de un daño físico o emocional grave de diversa índole, enfermedades relacionadas con la piel como crónicas o mediante la realización de intervenciones quirúrgicas, se lleva a cabo una ruptura del equilibrio en el que la colonización y el crecimiento de patógenos se producen sin dificultad (2). Las Infecciones de la Piel y Tejidos blandos (IPTB), se encuentran entre las patologías infecciosas con mayor prevalencia en la práctica clínica a nivel mundial (2). Al describir la patología, existe un amplio espectro que abarca desde infecciones superficiales y autolimitadas, como el impétigo o la foliculitis, hasta cuadros de extrema gravedad que ponen en riesgo la vida del paciente, tales como la fascitis necrotizante o la celulitis evolutiva severa y rápidamente progresiva (2) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de las patologías infecciosas cutáneas tratadas, clasificadas por su alcance anatómico.

Patología	Cepa Afectada	Gravedad	Patógeno principal
Impétigo	Epidermis	Leve	<i>S.aureus</i> / <i>S. pyogenes</i>
Foliculitis	Folículo piloso	Leve	<i>S. aureus</i>
Celulitis	Dermis / Subcutáneo	Moderado	<i>S. aureus</i> / <i>S. pyogenes</i>
Fascitis necrotizante	Fascia muscular	Muy grave	<i>S. pyogenes</i> / polimicrobiana

En términos epidemiológicos, se cree que estas IPTB explican varios millones de consultas anuales en atención primaria o en la atención de urgencias. El agente etiológico más importante en la mayoría de estos procesos es el *S. aureus*, seguido en segundo lugar por el *S. pyogenes* (2). La importancia clínica que tiene el *S. aureus* tiene su fundamento en su importante/famosa plasticidad relacionada con el estudio de diminutas instrucciones químicas dentro de las células y en la capacidad de adaptarse a la presión selectiva existiendo a tu alrededor tranquilo y relajante al que ha resultado en uno de los problemas sanitarios más importantes del siglo XXI , la aparición de cepas multirresistentes (8).

La resistencia a los antibióticos ha evolucionado de ser una posibilidad anticipada a ser una realidad que podría llevarnos de vuelta a la era pre-antibiótica. Según los informes más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se ha determinado que las infecciones causadas por patógenos resistentes resultan en la muerte de cientos de miles de personas cada año y generan un gasto insostenible para los sistemas de salud pública (8). En dermatología, el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) ha transformado la manera de tratar las infecciones comunes. No solamente se detecta la resistencia en los betalactámicos, sino que ha habido un aumento alarmante en la disminución de la sensibilidad a antibióticos de uso tópico habitual, como la mupirocina y el ácido fusídico, que han sido tratamientos locales muy relevantes durante décadas (1).

Esta disminución de la efectividad de los tratamientos tradicionales requiere realizar un estudio técnico acerca de la naturaleza de estos medicamentos. En dermatología, los antibióticos se escogen según su capacidad para detener procesos fundamentales del patógeno (16). Por ejemplo, el ácido fusídico previene que las cadenas de péptidos se extiendan, a la vez que la mupirocina actúa de una manera muy concreta: bloquea la enzima isoleucil-tRNA sintetasa e impide así la producción de proteínas.

Sin embargo, para que estos mecanismos de acción funcionen, deben satisfacer ciertos criterios farmacodinámicos. Algunos antibióticos, como los betalactámicos, son dependientes del tiempo, lo cual quiere decir que requieren un contacto sostenido y duradero con la bacteria. Otros son dependientes de la concentración, por lo que necesitan picos muy altos de fármaco en el sitio de infección para ser mortales (16). El inconveniente es que, a causa de lo compleja que es la barrera cutánea, las moléculas no logran llegar con frecuencia a su diana en el tiempo o en la cantidad requeridos. Esto no solo invalida el tratamiento, sino que también crea el ambiente perfecto para elegir las resistencias antes citadas (6).

Este fenómeno de la resistencia se agrava aún más debido a la escasa farmacocinética mostrada por las formas farmacéuticas utilizadas hasta la actualidad. Cuando aplicamos una crema o ungüento convencionales, apenas se alcanza la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) dentro de las capas profundas de la epidermis o dermis donde se asienta la infección, y la exposición a concentraciones sub-terapéuticas ejerce como un "entrenamiento" evolutivo, seleccionando a las poblaciones bacterianas que presentan mecanismos defensivos como bombas de reflujo, alteraciones de los sitios de unión ribosomal y producción de enzimas inactivadoras (16).

Por otro lado, la formación de biofilms bacterianos en las heridas crónicas añade una complicación adicional a la presencia de una concentración mínima del antibiótico, dado que el biofilm actúa como una matriz extracelular que protege a las bacterias del sistema inmunológico del huésped y de la efectividad de los antibióticos, reduciendo su capacidad de penetración (5). Así, la necesidad de desarrollar sistemas de liberación que no solo transporten el antibiótico, sino que también garanticen que esta sustancia llegue a las capas dérmicas y a la estructura del biofilm, es en la actualidad una prioridad en la investigación. La justificación de la elección de la vía tópica respecto a la vía sistémica radica en la posibilidad de administrar dosis muy elevadas directamente en el foco infeccioso, evitando el primer paso hepático en el metabolismo de la sustancia ,

la degradación gástrica y el efecto adverso sobre la microbiota intestinal , ya que se produce una menor presión selectiva de resistencias a nivel sistémico (1).

Para entender el porqué de la innovación en sistemas de liberación es esencial, es necesario analizar primero la piel no solo como un tejido biológico, sino como una barrera fisicoquímica de una eficacia notable. La piel se divide en tres capas fundamentalmente: epidermis, dermis e hipodermis. Sin embargo, desde la perspectiva de la entrega de fármacos, el verdadero reto se encuentra en la capa más superficial de la piel, el estrato córneo (4).

Históricamente, el estrato córneo se ha descrito mediante el modelo de "ladrillos y cemento" (bricks and mortar) (Figura 1). En esta analogía, los corneocitos (células anucleadas y queratinizadas) actúan como ladrillos estructurales, mientras que una matriz lipídica intercelular densa funciona como el cemento que los une (4).

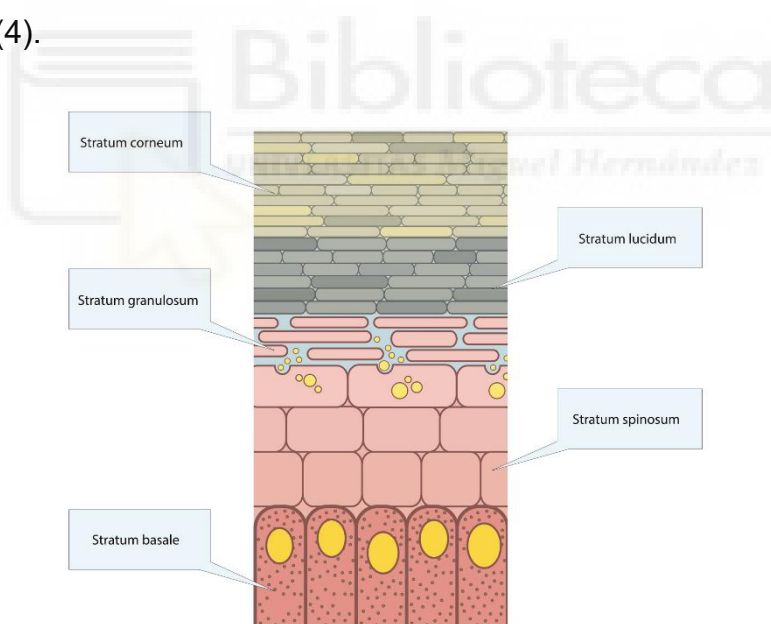


Figura 1. Representación esquemática de la barrera cutánea siguiendo el modelo de ladrillos (corneocitos) y cemento (lípidos).

Esta matriz no es una mezcla aleatoria; está compuesta por una proporción precisa de ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres que generan una estructura laminar altamente organizada. Esta organización lipídica no es simplemente una barrera estática, sino una estructura dinámica que mantiene un

gradiente de hidratación crítico. En contraste con las membranas de otras células corporales, los lípidos del estrato córneo están en un estado de gel o cristalino, lo que confiere a la piel su cualidad hidrofóbica (4). Esta configuración representa el primer filtro biológico significativo, debido a que la mayor parte de los antibióticos tienen una polaridad o un tamaño molecular que obstaculiza en gran medida su partición en este entorno lipídico(6). Si el medicamento es excesivamente hidrofílico, esta capa grasa lo rechazará y quedará atrapado en la superficie sin poder llegar al foco infeccioso.

Sin embargo, ya no se trata de un conjunto de dinámicas de difusión aleatorias e impredecibles, sino que se rige por un conjunto de leyes claras y controlables, siguiendo la ley de difusión clásica de Fick (3,6). Por ende, su capacidad para cruzar la barrera depende de su coeficiente de difusión y del cambio en la densidad del tejido. Sin embargo, hay una regla que se conoce como "la regla de los 500 Daltons". Esta establece que la habilidad para cruzar la barrera disminuye significativamente cuando el peso molecular de un compuesto sobrepasa los 500 Daltons (3,9). Como la mayor parte de los antibióticos tienen propiedades químicas o macromoleculares fuertes y las infecciones suelen estar situadas en esta zona, la difusión en la capa cutánea más interna es bastante restringida.

Un elemento crucial que se recomienda tener en cuenta para evitar confusiones frecuentes es la distinción entre tres conceptos biofarmacéuticos fundamentales: la liberación, que es la etapa inicial y consiste en que el medicamento abandona el vehículo (gel o crema) para ubicarse sobre la piel; la penetración, que es el fin mayor de la antibioterapia tópica y hace referencia a cuando la molécula penetra las capas de la dermis y epidermis; y por último, la permeación o absorción sistémica, que significa que el fármaco se traslada al sistema sanguíneo (6, 17).

Para garantizar la seguridad del paciente y la eficacia de la terapia, es esencial comprender estos niveles desde una perspectiva técnica. El objetivo principal de desarrollar nuevas fórmulas galénicas no es obtener una absorción total, sino

maximizar la retención dérmica. Se pretende que el antibiótico atraviese el estrato córneo de manera efectiva, pero se detenga en las capas dermis y epidermis, donde se acumulará (1). Este equilibrio posibilita que se logren concentraciones masivas de fármacos en el foco infeccioso que sobrepasan ampliamente la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). Al lograr este 'depósito' local, se asegura la erradicación del patógeno mientras se limita estrictamente la permeación sistémica, evitando así efectos adversos innecesarios, toxicidad orgánica y la peligrosa presión selectiva de resistencias en otras regiones del organismo (1, 16).

Finalmente, debemos considerar las vías de entrada. Además de la ruta transepidérmica, la piel ofrece la vía de los anexos, compuesta por los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. Aunque estas estructuras representan menos del 1% de la superficie cutánea total, actúan como verdaderos "túneles" o shunts que permiten evitar la resistencia del estrato córneo (18). El aprovechamiento de esta vía de los anexos como 'atajo' representa una de las estrategias más innovadoras de la terapéutica moderna. Los folículos pilosos no deben verse simplemente como orificios en la superficie, sino como estructuras profundas rodeadas por una densa red de capilares y células inmunitarias que ofrecen un acceso directo a las capas internas. Es aquí donde la formulación avanzada mediante nanopartículas o liposomas cobra especial relevancia, ya que estos sistemas pueden diseñarse específicamente para 'escondarse' y acumularse en el interior de los folículos, creando un efecto reservorio. Este depósito asegura que, a pesar del lavado, el sudor o el roce con la ropa, el antibiótico continúe liberándose de forma sostenida hacia el tejido circundante durante horas o incluso días (7, 10, 18). En definitiva, esta comprensión profunda de la 'geografía' cutánea es lo que permite evolucionar desde una simple aplicación superficial hacia un tratamiento dirigido, profundo y altamente eficaz (ver Figura 2).

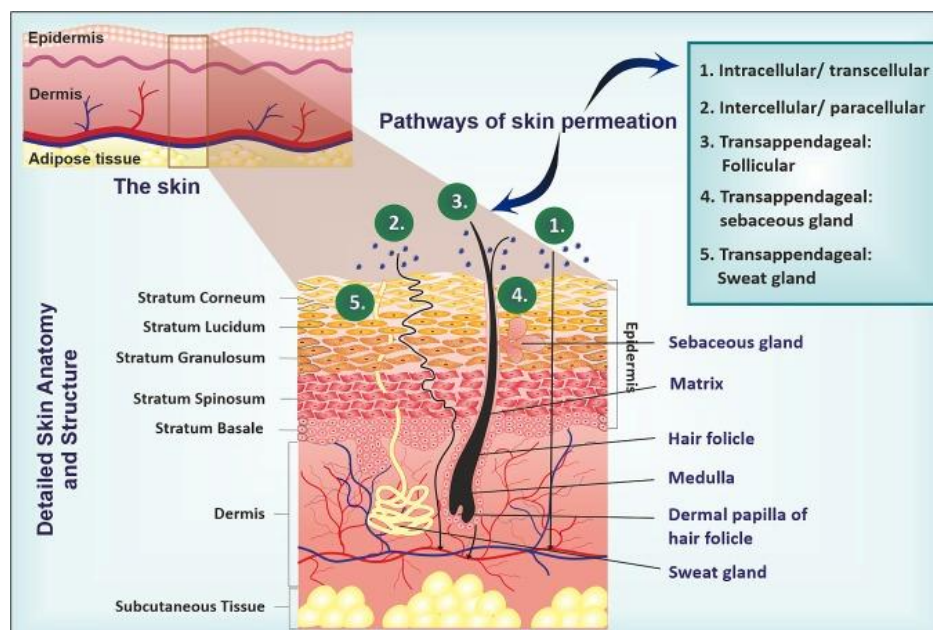


Figura 2. Esquema de las vías de permeación cutánea. Se detallan la ruta transepidérmica (1 y 2) y la vía de los anexos (3, 4 y 5), destacando el papel del folículo piloso y las glándulas como vías de acceso directo a la dermis.

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiología de la piel que se han mencionado, aún predominan las formas farmacéuticas clásicas en la mayoría de las terapias antibióticas actuales, como geles tradicionales, pomadas y cremas. Aunque estas formulaciones son fáciles de producir y aplicar, presentan limitaciones importantes que reducen su eficacia terapéutica y agravan los problemas relacionados con la resistencia (1).

El principal inconveniente de las formas clásicas es su perfil de liberación inmediata. Al aplicar una crema convencional, se produce un pico de concentración del fármaco en la superficie cutánea que decae rápidamente debido a la evaporación del vehículo, el roce con la ropa o la propia eliminación por el sudor. Este fenómeno no solo reduce el tiempo de contacto, sino que altera drásticamente la termodinámica de la fórmula: al evaporarse los componentes volátiles de la base (como el agua o el alcohol), el antibiótico puede alcanzar un estado de sobresaturación que deriva en su cristalización sobre la superficie cutánea. Una molécula en forma de cristal es físicamente incapaz de disolverse

en los lípidos del estrato córneo y penetrar, por lo que la cantidad de fármaco que realmente difunde hacia la dermis es nula (6).

Este comportamiento obliga a realizar aplicaciones frecuentes (varias veces al día), lo que reduce drásticamente la adherencia del paciente. En farmacología, una baja adherencia es el escenario ideal para la selección de cepas resistentes, ya que el paciente suele interrumpir el tratamiento en cuanto los síntomas remiten, pero antes de haber erradicado por completo la carga bacteriana (8,16).

Además, las bases convencionales carecen de la capacidad de "direccionar" el fármaco. Mientras que una crema se deposita de forma inespecífica sobre el estrato córneo, las infecciones a menudo se localizan en estructuras profundas o en el interior de los folículos pilosos. Los vehículos tradicionales no poseen mecanismos para superar activamente la barrera lipídica, lo que resulta en una acumulación superficial del antibiótico y una penetración profunda insuficiente. Otro factor determinante es la estabilidad del principio activo. La oxidación o la degradación por enzimas de la piel afectan a muchos antibióticos. En una formulación convencional, el medicamento se encuentra expuesto directamente al medio, lo que puede reducir su potencia antes de que incluso logre atravesar la primera capa cutánea (6, 18).

Un factor determinante en este fracaso es la desprotección del principio activo frente al microentorno de la lesión. En heridas exudativas o procesos infecciosos crónicos, el pH de la piel suele desviarse hacia valores alcalinos, alejándose de su acidez fisiológica protectora. Este cambio de entorno es hostil para muchos antibióticos, que pueden ionizarse y perder su capacidad de atravesar membranas, o incluso degradarse por la acción de enzimas proteasas y lipasas presentes en el tejido inflamado. Sin un vehículo que aísle y proteja la molécula, la potencia biológica del tratamiento se desvanece antes de alcanzar su objetivo. Es aquí donde la tecnología galénica interviene para proponer una transición hacia sistemas de liberación controlada. La necesidad de proteger el fármaco, de forzar su entrada a través del "cemento" lipídico y de mantener

concentraciones constantes por encima de la CMI durante periodos prolongados, es lo que ha impulsado el desarrollo de los sistemas que analizaremos a continuación: la nanotecnología y los nuevos vehículos inteligentes (1).

Tras analizar las limitaciones inherentes a las formas farmacéuticas tradicionales, queda claro que la optimización de la antibioterapia tópica no debe basarse solamente en el descubrimiento de nuevas entidades químicas, sino también en el refinamiento técnico de sus vehículos. La nanotecnología galénica, en esta situación, se vuelve el soporte fundamental para superar la barrera del estrato córneo; esto permite desarrollar transportadores que operan a una escala similar a las estructuras lipídicas cutáneas y los propios microorganismos patógenos (20). El objetivo principal de estos sistemas es doble: proteger al agente antimicrobiano de la degradación prematura y forzarlo a que penetre en el área infectada de forma selectiva (1).

Dentro del espectro de sistemas avanzados, los transportadores vesiculares, y específicamente los liposomas, constituyen uno de los avances más disruptivos. Estas vesículas esféricas, compuestas por bicapas de fosfolípidos, presentan una analogía estructural con las membranas celulares y las laminillas lipídicas de la piel. Esta similitud facilita procesos de fusión y adsorción en el estrato córneo, permitiendo que el antibiótico penetre en estratos más profundos en lugar de cristalizar ineficazmente en la superficie. No obstante, la evolución de estos sistemas ha dado lugar a variantes aún más eficaces, como los etomas y transferosomas (ver comparativa en Tabla 2). Estos últimos incorporan agentes activadores de borde (tensioactivos o etanol) que confieren una elasticidad extrema a la vesícula, permitiéndole deformarse y atravesar poros intercelulares mucho menores que su propio diámetro, superando así la resistencia física del tejido cutáneo (12, 14).

Tabla 2. Principales diferencias entre transportadores para la optimización de la entrega de antibióticos.

Sistema	Composición diferencial	Ventaja terapéutica
Liposomas	Fosfolípidos	Alta biocompatibilidad dérmica
Etosomas	Etanol (20-45%)	Desorganiza los lípidos para penetrar mejor
Transfersomas	Activadores de borde	Deformidad para cruzar poros diminutos

El desarrollo de los transportadores lipídicos nanoestructurados (NLC) y las nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) ha proporcionado un beneficio clave: el control exacto de la cinética de liberación. Estos transportadores, en contraste con las cremas convencionales que liberan el medicamento de manera rápida y en volúmenes altos, envuelven el antibiótico en una matriz semisólida o sólida que funciona como un reservorio (11, 21).

A este control cinético se le suma un beneficio físico único: el efecto oclusivo. Al aplicarse sobre la piel, estas nanopartículas forman una película hidrofóbica monodispersa que reduce la pérdida de agua transepidérmica (TEWL). Este aumento local de la hidratación provoca el 'hinchamiento' de los corneocitos, ensanchando los espacios de la matriz lipídica y facilitando una difusión más profunda del antibiótico encapsulado (6, 11).

De este modo, el medicamento se libera de forma constante y controlada, lo que permite mantener la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) en los tejidos durante extensos períodos. La prevención de resistencias se apoya precisamente en este perfil farmacocinético de liberación sostenida, que evita las oscilaciones de concentración (picos y valles) y, por lo tanto, impide la adaptación y supervivencia bacteriana que ocurre con las dosis erráticas de las cremas tradicionales (16).

Aparte de la ruta transepidérmica, estos nanosistemas utilizan eficazmente la vía de los anexos. Debido al pequeño tamaño y características de superficie, las nanopartículas suelen concentrarse en los folículos capilares y las glándulas sebáceas. Esto no solo facilita el acceso a capas dérmicas profundas, sino que transforma a los folículos en reservorios de medicamento que siguen liberando el antibiótico incluso tras la eliminación del producto aplicado en la superficie (18). Esta habilidad de orientación hacia reservorios biológicos es lo que distingue cualitativamente a la nanomedicina de la farmacología convencional.

Finalmente, la innovación en este campo no se limita a transportadores químicos, sino que incluye sistemas físicos de gran sofisticación, como los parches de microagujas. Estos dispositivos representan una solución híbrida: mediante el uso de proyecciones micrométricas indoloras, perforan mecánicamente el estrato córneo creando canales de transporte directos hacia la epidermis viable. Dentro de esta tecnología, destacan las microagujas poliméricas disolubles, las cuales están fabricadas con polímeros biocompatibles que se degradan al entrar en contacto con el fluido intersticial. Al disolverse in situ, liberan la nanomedicina directamente en el tejido vascularizado, permitiendo una liberación 'bajo demanda' donde la velocidad de degradación del polímero dicta el ritmo de entrada del antibiótico. Esta técnica posibilita la administración de sistemas nanoparticulados o antibióticos de gran peso molecular que, en condiciones de difusión pasiva, no podrían penetrar la piel (9). La combinación de estos procedimientos físicos con los sistemas de liberación sostenida da forma al futuro del tratamiento antimicrobiano localizado, asegurando la eficacia máxima del tratamiento y la ausencia total de toxicidad sistémica (1, 7).

No solamente la potencia intrínseca del medicamento o el nivel de complejidad de su sistema de liberación determinan el éxito final de cualquier intervención antimicrobiana, sino también la habilidad que tienen estos elementos para unirse en una ventaja clínica concreta y palpable para el enfermo. En el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB), la adherencia terapéutica es un vínculo esencial que conecta la tecnología farmacéutica con la solución del

problema. Se define como el cumplimiento estricto de las pautas de administración. Como se ha examinado anteriormente, las restricciones de los métodos convencionales afectan directamente este cumplimiento y alimentan el ciclo de fallos terapéuticos, lo que lleva a la aparición subsiguiente de cepas multirresistentes (8). Bajo esta premisa, la nanomedicina dermatológica se presenta como el agente activo capaz de transformar un vehículo inerte en un sistema inteligente que garantiza la llegada del fármaco a su diana biológica.

Estos sistemas permiten una liberación sostenida del fármaco, manteniendo concentraciones por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) y evitando fluctuaciones que favorezcan el desarrollo de resistencias. Como consecuencia, se reduce la frecuencia de aplicación y se mejora la adherencia al tratamiento (16).

La encapsulación del antibiótico en sistemas nanoestructurados lo protege frente a factores como el pH, el estrés oxidativo o la radiación UV, aumentando su estabilidad. Esto permite reducir la dosis sin comprometer la eficacia y disminuir efectos adversos locales como irritación o dermatitis (1).

Además, al limitar la acción del antibiótico al foco infeccioso, se reduce la exposición sistémica y se preserva la microbiota, mejorando la seguridad del tratamiento.

La integración de estas estrategias con tecnologías como las microagujas o el aprovechamiento de rutas alternativas de penetración mejora la eficacia del tratamiento y representa un avance en la terapéutica localizada. En conjunto, la nanotecnología permite desarrollar sistemas más eficaces, seguros y adaptados a las necesidades del paciente (1, 13).

2. OBJETIVO

Revisión bibliográfica de la eficacia de las nuevas fórmulas farmacéuticas de antibióticos.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño

Se ha realizado un estudio descriptivo de corte transversal, consistente en un análisis crítico de la literatura científica recuperada mediante una revisión de la información publicada en Pubmed en la actualidad. Para otorgar rigor al proceso, la pregunta de investigación se estructuró bajo el formato PIR (Población, Intervención y Resultado): ¿De qué manera influyen las nuevas tecnologías galénicas (I) en la optimización de la biodisponibilidad y la respuesta terapéutica (R) de los fármacos antibióticos de aplicación tópica en patologías de la piel (P)?

3.2. Fuentes de obtención de datos

Los datos se obtuvieron mediante la consulta electrónica de la base de datos bibliográfica de referencia en ciencias de la salud: MEDLINE (a través de la búsqueda en PubMed) a fecha de 29 de diciembre de 2025.

3.3. Tratamiento de la información

La estrategia de búsqueda se diseñó empleando tanto descriptores de salud (MeSH) como términos de lenguaje libre presentes en el título y el resumen de los artículos. Se utilizaron operadores booleanos para combinar los términos y maximizar la precisión de los resultados. La ecuación de búsqueda definitiva fue la siguiente:

```
((((nanostructured lipid carrier[Title/Abstract]) OR (nanocarrier dermal delivery[Title/Abstract]) OR (liposomes[MeSH Terms]) OR (liposome[Title/Abstract]) OR (nanoparticle*[Title/Abstract]) OR (nanoparticles[MeSH Terms])) AND ((Anti-Bacterial Agents[MeSH Terms]) OR (Anti-Bacterial Agent*[Title/Abstract]) OR (Antibiotic*[Title/Abstract])) AND ((Dermal[Title/Abstract]) OR (Topic[Title/Abstract])) AND ((Treatment
```

Outcome[MeSH Terms]) OR (Treatment Outcome[Title/Abstract]) OR (efficacy[Title/Abstract])))*

3.4. Criterios de selección

La selección de la muestra final se rigió por los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión: Investigaciones originales publicadas en revistas de alto impacto con revisión por pares, redactadas en español o inglés, que evaluaran específicamente la eficacia de sistemas de liberación avanzada para antibióticos.
- Criterios de exclusión: trabajos sin acceso al texto completo, falta de disponibilidad del texto completo de acceso gratuito y estudios cuyo foco principal fuera la toxicidad o estabilidad sin aportar datos de eficacia clínica.



4. RESULTADOS

4.1. Proceso de selección de la muestra

El proceso de búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed arrojó inicialmente 71 registros. Tras un primer cribado basado en la lectura de títulos y resúmenes, se descartaron 53 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión (principalmente por no ser estudios originales o no centrarse en la eficacia terapéutica).

De los 18 artículos restantes seleccionados para una evaluación exhaustiva de su idoneidad, se aplicó un criterio de exclusión adicional tras la revisión a texto completo: 7 artículos fueron descartados (4 de ellos por la imposibilidad de acceso al texto completo de forma gratuita y 3 por no aportar datos específicos sobre la pauta posológica o el modelo experimental utilizado). Finalmente, la revisión se realizó sobre una muestra definitiva de 11 artículos científicos de alta calidad metodológica. El proceso detallado de selección se presenta en el diagrama de flujo de la Figura 3.

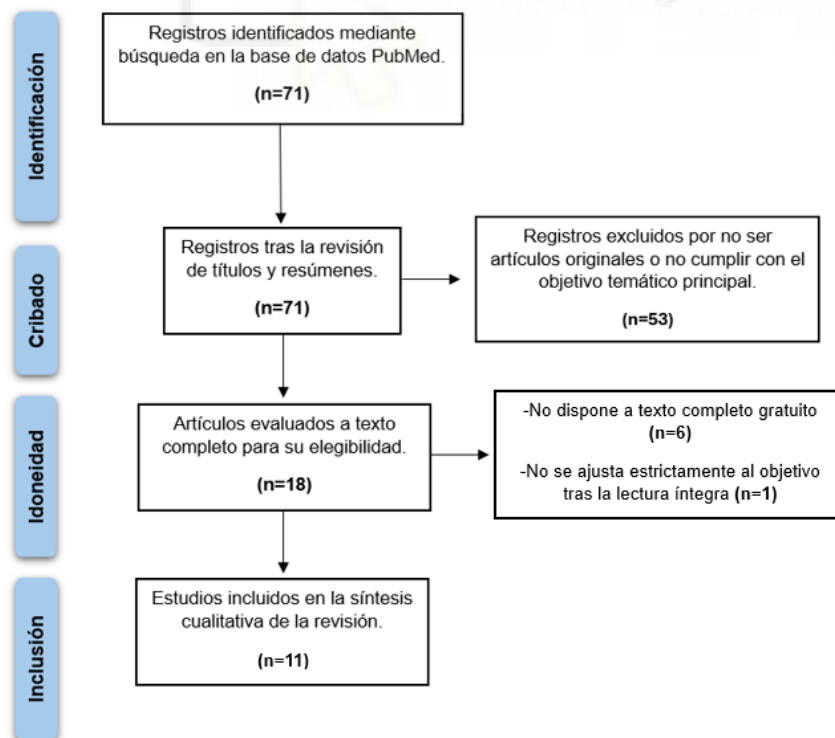


Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos.

4.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos

Siguiendo el modelo de evaluación de la literatura científica, se analizó el rigor de los 11 trabajos seleccionados. Al tratarse mayoritariamente de estudios experimentales de carácter galénico (in vitro y ex vivo), se valoró la robustez del diseño estadístico, la descripción de la metodología de encapsulación y la validación de los modelos de infección.

Se determinó que los estudios presentan una alta calidad técnica, con metodologías reproducibles y resultados validados mediante pruebas de significación estadística. Esta solidez metodológica permite realizar una síntesis fiable de la evidencia actual sobre nanopartículas y antibióticos.

4.3. Características de los estudios

Para sistematizar los hallazgos, se presenta la Tabla 3, que incluye el autor, año, país, el sistema de liberación avanzado (liposomas, NLC, etosomas, etc.) y el antibiótico evaluado. (Tabla 3).

4.4. Síntesis de los hallazgos principales y validez de la muestra

Tras la aplicación de los criterios de selección, la muestra final de 11 artículos demuestra una alta relevancia para el objetivo de esta revisión. Se observa que la investigación actual se centra en la superación de las barreras biológicas cutáneas mediante el uso de nanotecnología, con un enfoque particular en la optimización de la biodisponibilidad de los antibióticos tópicos.

Los estudios analizados se caracterizan por una metodología rigurosa, donde la mayoría emplea modelos in vitro y ex vivo (piel porcina o murina) para validar la capacidad de penetración de las nuevas fórmulas. Es reseñable que el 100% de los trabajos incluidos reportan una mejora significativa en la eficacia bactericida o en la liberación controlada del fármaco en comparación con las formas galénicas tradicionales. Esta homogeneidad en los resultados positivos refuerza la validez de la muestra para dar respuesta a la pregunta de investigación planteada (PIR), garantizando que los datos expuestos en la Tabla 3 son representativos del estado actual de la ciencia farmacéutica en este campo.

Tabla 3. Diseño experimental, formulación farmacéutica y resultados de los 11 estudios incluidos en la revisión.

Autor (año) y país	Modelo/Sujetos	Tecnología Galénica	Antibiótico/Pauta	Período seguimiento	Resultados principales
Najm et al, (2019)	Modelo in vivo en ratas (no humanos)	Gel tópico optimizado de mupirocina (sistemas poliméricos)	Mupirocina tópica (concentración optimizada en gel; aplicación tópica según protocolo experimental)	7 días	La formulación optimizada mostró mejor penetración cutánea, mayor retención local y superior eficacia antibacteriana frente a formulaciones convencionales de mupirocina.
Selvaraj et al. (2019)	Estudio in vitro / microbiológico	Sistemas sin forma farmacéutica tópica clásica (estrategia sinérgica antibiótica)	β -lactámicos combinados con agentes sinérgicos (no pauta clínica)	No aplica	Se demuestra re-potenciación de antibióticos β -lactámicos frente a bacterias resistentes mediante sinergia, sin evaluación farmacocinética cutánea ni uso tópico clínico.

Nota: Los estudios incluidos presentan una metodología heterogénea. Únicamente uno de ellos corresponde a un estudio *in vivo* con formulación tópica antibiótica, mientras que los restantes son estudios experimentales (*in vitro* o de desarrollo de sistemas de liberación) y, por tanto, no aportan datos clínicos como número de pacientes, pauta posológica o seguimiento.

Tabla 3. Diseño experimental, formulación farmacéutica y resultados de los 11 estudios incluidos en la revisión.

Pota et al. (2023)	Modelo in vitro con fibroblastos humanos	Nanopartículas híbridas melanin–CeO ₂	No antibiótico clásico; actividad antimicrobiana intrínseca (concentraciones experimentales: 33–100 µg/mL)	Hasta 8 horas (ensayos funcionales)	Las nanopartículas muestran actividad antimicrobiana, antioxidante y citocompatibilidad, con potencial para interfaces bioactivas cutáneas, sin evaluación clínica ni pauta terapéutica.
Scull et al. (2024)	Modelo in vitro (biofilm de <i>S. aureus</i>) + modelo murino de herida dérmica infectada (C57BL/6)	Nanopartículas de fibrina cargadas con vancomicina (FBNs) aplicadas tópicamente	En modelo murino: 1024 µg/mL de vancomicina (libre o encapsulada); aplicación local directa en herida infectada	7 días (monitorización diaria por imagen fluorescente)	Las FBNs mejoraron la erradicación del biofilm comparado con vancomicina libre; reducción de carga bacteriana y mejor control de la infección con liberación sostenida

Tabla 3. Diseño experimental, formulación farmacéutica y resultados de los 11 estudios incluidos en la revisión.

Alsamhary et al. (2020)	Etudio in vitro (aislados clínicos respiratorios: <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. fergusonii</i> , etc.)	Suspensión de nanopartículas de oro (AuNPs) sintetizadas con tricetina	500 µg/mL en ensayo de difusión en agar; MIC determinada por microdilución	24–48 (incubación bacteriana)	h Actividad antibacteriana de amplio espectro frente a Gram+ y Gram–; alta biocompatibilidad en fibroblastos humanos hasta 50 µM/mL
Ladva et al. (2024)	Estudio in vitro con aislados clínicos MDR de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> + fibroblastos dérmicos humanos	Liposomas PEGilados conjugados con maleimida cargados con antibióticos (Mal-PL-Ab)	Concentraciones variables según antibiótico; reducción del MIC hasta 8–9.33 veces vs antibiótico libre	24–72 h (ensayos antimicrobianos y citotoxicidad); scratch assay hasta 24 h	Disminución significativa del MIC en cepas MDR; mayor eficacia que antibiótico libre y liposomas no PEGilados; además, promoción de migración celular y cicatrización in vitro
Fonseca et al. (2020)	3 vacas Holstein Friesian con queratoconjuntivitis infecciosa bovina	Nanocápsulas mucoadhesivas de cloxacilina (PCL-CS NC) para administración oftálmica	1 mL (0,32 mg de cloxacilina nanoencapsulada) cada 12 h por vía ocular	6 días	Resolución clínica y microbiológica tras 6 días; adecuada retención ocular y eficacia terapéutica

Tabla 3. Diseño experimental, formulación farmacéutica y resultados de los 11 estudios incluidos en la revisión.

Ghosh et al. (2019)	Estudio in vitro (biofilms polimicrobianos) y modelo in vivo en ratón	Nanocompuestos poliméricos antimicrobianos sintetizados <i>in situ</i>	No se describe pauta posológica clínica; evaluación mediante ensayos antibacterianos y antibiofilm	Ensayos microbiológicos hasta 72 h; modelo murino según protocolo experimental	Disrupción eficaz de biofilms polimicrobianos, potente actividad antimicrobiana y eficacia en modelo murino sin toxicidad significativa
Wongstitwilairoong et al. (2023)	Perros con enfermedades cutáneas bacterianas	Formulación tópica con extracto de <i>Syzygium cumini</i> y nanopartículas de plata	Aplicación tópica sobre lesiones cutáneas (frecuencia descrita en protocolo clínico)	Seguimiento clínico durante el periodo experimental indicado en el estudio	Reducción significativa de patógenos cutáneos y mejoría clínica de las lesiones dermatológicas
Patel et al. (2019)	• Modelo in vitro de biofilm microbiano • Modelo in vivo de herida infectada en ratas	Nanopartículas cargadas con sulfadiazina de plata, evaluadas solas y en combinación con DNase-I, formuladas para aplicación tópica	Aplicación tópica sobre heridas infectadas en el modelo animal (según protocolo experimental del estudio)	Seguimiento durante el periodo experimental de cicatrización de heridas	Las nanopartículas mejoraron significativamente la actividad antibiofilm frente a la sulfadiazina convencional. La combinación con DNase-I potenció la disrupción del biofilm y aceleró la cicatrización en el modelo animal.

Tabla 3. Diseño experimental, formulación farmacéutica y resultados de los 11 estudios incluidos en la revisión.

Jin et al. (2019)	Modelo ex vivo de penetración cutánea en oreja de cerdo	Gel tópico con nanocristales de azitromicina (10% p/p azitromicina; estabilizados con 1% TPGS)	Aplicación tópica única en estudio de penetración (comparado con gel etanólico 10% y gel con propilenglicol)	Evaluación tras aplicación mediante técnica de <i>tape stripping</i>	Los nanocristales aumentaron hasta 3 veces la solubilidad respecto al polvo crudo y mostraron mayor penetración dérmica que el gel con PG, con rendimiento comparable o superior al gel etanólico clínicamente efectivo. Estabilidad física demostrada hasta 24 meses a 4 °C.
-------------------	---	--	--	--	---



5. DISCUSIÓN

5.1. Introducción discusión

El manejo de las infecciones bacterianas sigue siendo un reto para la clínica, particularmente debido al aumento de la resistencia a los antimicrobianos. A pesar de la aparición de nuevos antibióticos, muchos tratamientos habituales tienen limitaciones significativas debido a su baja biodisponibilidad, limitada penetración en tejidos y, sobre todo, su menor eficacia ante estructuras complejas como los biofilms bacterianos. Estos funcionan como barreras tanto físicas como biológicas que obstaculizan la efectividad de los medicamentos y favorecen la continuidad de infecciones crónicas.

En estas circunstancias, la nanotecnología ofrece una oportunidad para mejorar la eficacia de las terapias con antibióticos. Modificando las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, mejorando su liberación y, en algunos casos, dirigiéndose con mayor precisión hacia el patógeno o su entorno mediante la creación de sistemas nanoestructurados (23, 24). Estas estrategias buscan no solo aumentar la eficacia del tratamiento, sino también reducir los efectos adversos y controlar la resistencia.

Sin embargo, la gran diversidad de estrategias nanotecnológicas desarrolladas en los últimos años hace necesario un análisis comparativo que permita comprender sus diferencias, ventajas y limitaciones. En particular, se pueden identificar distintos enfoques, como las estrategias basadas en la mejora de propiedades fisicoquímicas (deformación o reducción de tamaño), aquellas que incorporan mecanismos de targeting activo o “engaño” para facilitar la interacción con el patógeno, y las aproximaciones bio-inspiradas, que integran componentes o procesos biológicos en el diseño de los sistemas.

Por tanto, el objetivo de esta discusión es analizar de forma crítica estas estrategias a partir de los estudios seleccionados, comparando su eficacia, sus aportaciones y sus limitaciones, con el fin de identificar las aproximaciones más prometedoras para el tratamiento de infecciones bacterianas complejas.

5. 2. Estrategias

El análisis de los estudios elegidos posibilita clasificar las diversas aproximaciones según el mecanismo fundamental a través del cual intentan aumentar la eficacia. En este campo, se han detectado tres grupos principales: las estrategias que se centran en modificar las propiedades fisicoquímicas del fármaco, las que incluyen mecanismos de interacción específica con el microorganismo y las que se basan en principios bio-inspirados para desarrollar sistemas multifuncionales. Se realiza un análisis comparativo de cada una de estas estrategias, basado en la clasificación mencionada.

- Estrategias basadas en deformación (nanotamaño y mejora fisicoquímica)

Las estrategias que se centran en la reducción a escala nanométrica son uno de los métodos más establecidos en la creación de sistemas avanzados para combatir microorganismos. Este enfoque se basa en alterar las propiedades fisicoquímicas de los medicamentos, manteniendo intacta su estructura química, con la finalidad de mejorar aspectos como la solubilidad, la estabilidad, la biodisponibilidad y la capacidad de difusión en ambientes biológicos. En este marco, la nanoformulación permite superar limitaciones que afectan a muchos antibióticos tradicionales, cuya efectividad terapéutica no se ve disminuida por su acción inherente, sino por las complicaciones en su transporte y distribución dentro del organismo (23).

Dentro de este conjunto, los sistemas basados en nanocristales constituyen una de las estrategias más sencillas y empleadas. La formación de nanocristales de antibióticos como la azitromicina y la mupirocina ha demostrado mejorar notablemente el tiempo de disolución y su biodisponibilidad, resultando en un incremento de su actividad antibiótica. Este efecto se centra principalmente por el aumento del área superficial que se relaciona con la disminución del tamaño de partícula, lo que favorece la interacción del fármaco con el entorno biológico y facilita su difusión. Por lo tanto, estas investigaciones indican que la limitación fundamental de estos antibióticos se encuentra en sus características fisicoquímicas, en lugar de en su eficacia farmacológica (24).

Sin embargo, algunas de las actividades dentro de este conjunto no se limitan únicamente a la reducción de volumen; también incluyen cambios adicionales con el objetivo de optimizar la relación entre el sistema y el entorno biológico. La nanoestructura de la cloxacilina con características mucoadhesivas representa un avance notable, ya que posibilita que el fármaco se mantenga en el lugar de aplicación por un periodo más prolongado. Este aspecto cobra especial relevancia en superficies biológicas que son dinámicas, como las membranas mucosas o los tejidos expuestos, dado que si el medicamento es eliminado de manera rápida, su efectividad terapéutica se ve comprometida. En consecuencia, al integrar la mucoadhesión con la disminución de tamaño, se logra no solo una penetración más efectiva del antibiótico, sino también que este permanezca por más tiempo.

Sin embargo, en ciertos sistemas es más complicado integrar la nanotecnología con materiales inorgánicos que tienen propiedades antibióticas adicionales. En este escenario, los nanocompuestos que incluyen nanopartículas de cloruro de plata (AgCl) han mostrado mayor efectividad contra las bacterias patógenas debido a la relación entre el antibiótico y el metal. La incorporación de plata tiene el potencial de alterar los procesos de resistencia bacteriana, lo cual hace que la eficacia general del tratamiento mejore. Además, contribuye a crear especies reactivas de oxígeno y a perjudicar la membrana bacteriana (25).

De forma similar, los sistemas lipídicos sólidos cargados con sulfadiazina de plata y combinados con DNasa introducen un enfoque más avanzado dentro de las estrategias de deformación, al integrar un mecanismo dirigido específicamente a la degradación de la matriz extracelular del biofilm. En este contexto, la DNasa descompone el ADN extracelular de la biopelícula, lo cual posibilita que el antibiótico penetre y acceda a las bacterias. Esto muestra un cambio en estas estrategias, que pasan de concentrarse solo en la mejora de las propiedades fisicoquímicas a incorporar funciones que pueden actuar sobre barreras biológicas más complejas (26).

El análisis conjunto de estos estudios permite observar una progresión dentro de las estrategias basadas en deformación. Los sistemas más simples, como los nanocristales, se distinguen por su facilidad de desarrollo, su bajo precio y su aplicabilidad extendida. En cambio, los sistemas más complejos que combinan nanopartículas metálicas o enzimas son más eficaces en circunstancias con necesidades más altas, como las infecciones asociadas a biofilms. En este escenario, se puede establecer un vínculo entre la complejidad del sistema y su capacidad para afrontar dificultades biológicas más complejas (27).

No obstante, a pesar de los beneficios que ofrecen estas estrategias, también tienen muchas desventajas. El hecho de que la biodisponibilidad aumente no implica necesariamente que el patógeno se elimine por completo, en particular en biofilms ya existentes. En estos casos, la compleja estructura de la biopelícula y las defensas bacterianas reducen la eficacia del tratamiento. En segundo lugar, los sistemas que contienen nanopartículas metálicas tienen el potencial de ser tóxicos y acumularse en el cuerpo, lo cual podría dificultar su aplicación clínica a largo plazo (23).

En conjunto, las estrategias basadas en deformación constituyen una aproximación fundamental en el desarrollo de antibióticos nanoestructurados, especialmente en aquellos casos en los que las limitaciones del fármaco son de naturaleza fisicoquímica. No obstante, su aplicación en infecciones complejas requiere la integración de mecanismos adicionales que permitan superar barreras biológicas como los biofilms o la resistencia bacteriana.

- Estrategias de engaño

Las estrategias basadas en el engaño son una técnica hecha para cambiar de manera indirecta los sistemas de defensa de las bacterias, mediante la manipulación de su entorno o de los procesos que intervienen en la formación y mantenimiento del biofilm. A diferencia de las estrategias basadas en deformación que buscan optimizar las propiedades fisicoquímicas del medicamento, tienen como objetivo desestabilizar las estructuras protectoras que permiten la sobrevivencia de las bacterias, lo cual facilita el efecto antibiótico (26,29).

En los estudios revisados, este tipo de estrategia se basa principalmente en alterar la matriz extracelular del biofilm, actuando como una de las barreras más significativas contra el tratamiento antibiótico (26). En este contexto, el uso de enzimas como la DNasa-I constituye uno de los ejemplos más evidentes. Esta enzima tiene la función de descomponer el ADN extracelular (eDNA), un componente fundamental para la cohesión, adhesión y estabilidad estructural del biofilm. Su actividad provoca que la matriz se desestructure y que su permeabilidad aumente, lo que posibilita que el antibiótico se difunda hacia las bacterias del interior (28). Como resultado, se nota un aumento considerable en la efectividad terapéutica, logrando tasas de eliminación del biofilm cercanas al 96.8% al combinarse con sistemas nanoestructurados.

Sin embargo, el análisis global de los artículos revela que esta no es la única aproximación basada en engaño. Ciertos estudios mencionan estrategias que aprovechan de manera directa los mecanismos biológicos empleados por las bacterias para formar su entorno de protección. Un caso especialmente significativo es la utilización de nanopartículas derivadas de fibrina, creadas para replicar el material que bacterias como *Staphylococcus aureus* utilizan en la creación de biofilms. Estas nanopartículas, al tener la misma composición que la matriz fibrinosa, son reconocidas e integradas activamente por las bacterias en el biofilm. Este fenómeno posibilita la incorporación del antibiótico de forma

directa en la estructura protectora, prolongando el tiempo de contacto y la penetración del fármaco sin requerir superar pasivamente la barrera (24). De esta manera, el sistema “engaña” a la bacteria aprovechando sus propios métodos de adhesión y organización estructural para potenciar la acción terapéutica.

Además, otros estudios presentan estrategias basadas en modificar la composición del biofilm a través de materiales que interactúan de manera activa con la matriz extracelular. En este contexto, algunos nanocompuestos de polímeros y nanopartículas metálicas no solo tienen el efecto antibiótico, sino que además provocan modificaciones en los elementos del biofilm, como proteínas, polisacáridos o ADN, disminuyendo su integridad estructural (29). Asimismo, han demostrado la capacidad de interactuar con la matriz y favorecer la penetración del tratamiento, contribuyendo a la desestabilización del biofilm y a la eliminación de microorganismos.

En conjunto, estos resultados demuestran que las estrategias de engaño no se limitan a un solo mecanismo, sino que incluyen diversas formas que comparten un mismo principio: influir en los procesos biológicos que posibilitan la resistencia del biofilm. Mientras que la descomposición enzimática descompone directamente la estructura de la matriz, los sistemas biomiméticos, como las nanopartículas de fibrina, aprovechan los mecanismos de reconocimiento de bacterias para facilitar la entrada del medicamento. Los nanocompuestos interactivos alteran la estructura del biofilm, reduciendo su capacidad de protección. Esta variedad de enfoques evidencia una evolución hacia estrategias más activas y focalizadas, donde el sistema terapéutico no solo lleva el fármaco, sino que también interviene en la modificación del ambiente infeccioso (24,26,28,29).

Sin embargo, estas estrategias tienen algunas limitaciones. Primero, su efectividad varía considerablemente según el tipo de biofilm, dado que la composición de este puede variar bastante entre las diversas especies

bacterianas y sus condiciones fisiológicas (26). Además, en los sistemas biomiméticos, existe la posibilidad de que la integración en el biofilm no sea totalmente efectiva o que surjan interacciones no deseadas con el entorno biológico. Por otro lado, las técnicas que utilizan enzimas pueden estar restringidas debido a la estabilidad y la funcionalidad en condiciones fisiológicas (28). De manera similar, los sistemas que consisten en varios mecanismos suelen ser más estructuralmente complejos, lo que podría complicar su desarrollo y uso en la práctica (29).

En conjunto, las estrategias basadas en el engaño constituyen un método prometedor para llevar a cabo infecciones ligadas a biofilms, al intervenir en los mecanismos que fundamentan su resistencia. Su habilidad para alterar la matriz extracelular, aprovechar los mecanismos de reconocimiento bacteriano e influir en la estructura del biofilm las hace herramientas muy efectivas contra infecciones complicadas. No obstante, su implementación ideal requiere su combinación con otras estrategias, especialmente aquellas que optimizan la absorción y liberación del medicamento, lo que refuerza la relevancia de enfoques conjuntos en la creación de terapias antibióticas avanzadas (24,26,28,29).

- Estrategias bio-inspiradas

Las estrategias bio-inspiradas son un enfoque avanzado para el desarrollo de sistemas de liberación de antibióticos, fundamentándose en la imitación de estructuras, funciones o procesos biológicos para mejorar la eficacia terapéutica. A diferencia de las estrategias de deformación, que se centran en características fisicoquímicas, o de las estrategias de engaño, que buscan interferir en procesos bacterianos, estas metodologías incluyen componentes biológicos o biomiméticos en el propio sistema terapéutico.

Dentro de los estudios analizados, estas estrategias presentan una menor representación en comparación con otras, identificándose principalmente en sistemas lipídicos como los liposomas, mientras que en otros casos aparecen de

forma parcial combinadas con estrategias de optimización fisicoquímica o de interacción con el biofilm (23, 27, 30, 31). Este hecho sugiere que, aunque su potencial es elevado, su aplicación en el contexto de infecciones cutáneas todavía es limitada en la literatura reciente.

En este contexto, el uso de sistemas vesiculares que representan la composición de las membranas celulares se considera una de las estrategias más relevantes. Los liposomas son bien conocidos por su destacada biocompatibilidad y su capacidad para interactuar con membranas biológicas, lo que posibilita una liberación localizada del antibiótico en el área requerida. La semejanza en su estructura favorece la internalización en las células y también la penetración en los tejidos, lo cual es especialmente beneficioso en infecciones cutáneas, donde las barreras biológicas restringen un tratamiento efectivo (27).

Más allá de la copia estructural, algunos sistemas descritos en los estudios incorporan características que permiten una interacción más compleja con el entorno biológico, como la capacidad de adhesión o de acumulación preferencial en zonas infectadas. Aunque en estos casos la estrategia bio-inspirada no siempre constituye el mecanismo principal, su presencia contribuye a mejorar la localización del fármaco y a prolongar su tiempo de residencia en el tejido diana, lo que puede traducirse en una mayor eficacia terapéutica (23, 30, 31).

Asimismo, se han identificado sistemas con capacidad de respuesta a estímulos del microambiente infeccioso, como cambios en el pH o la presencia de enzimas, que permiten una liberación más dirigida del antibiótico. No obstante, en la mayoría de los casos estos mecanismos aparecen integrados dentro de sistemas multifuncionales, por lo que resulta difícil atribuir su efecto exclusivamente a la estrategia bio-inspirada (23, 30, 31).

El estudio conjunto de las investigaciones muestra que estas estrategias señalan un avance hacia tratamientos terapéuticos más complejos, en los que el vehículo no únicamente lleva el fármaco, sino que también participa de manera activa con

el medio biológico. Sin embargo, su escasa aparición en los artículos seleccionados indica que se trata de un campo aún en desarrollo dentro del ámbito específico de la administración local de antibióticos.

Sin embargo, estas metodologías tienen algunas restricciones. Primero, su complejidad estructural puede hacer que su producción y escalado sean complicados, lo que representa un impedimento para su uso clínico. Asimismo, la estabilidad de los componentes biomiméticos podría estar en riesgo en condiciones fisiológicas, lo que impactaría su funcionalidad. En cambio, la habitual mezcla con otras estrategias complica la valoración independiente de su efectividad, lo que restringe la comprensión de los resultados (23, 27, 30, 31).

En términos generales, las estrategias bioinspiradas ofrecen un enfoque prometedor, aunque todavía en sus fases iniciales, para desarrollar sistemas avanzados de liberación de antibióticos. Su capacidad para reproducir procesos biológicos y mejorar la interacción con el tejido deseado ofrece ventajas notables; sin embargo, su aceptación en la práctica clínica requerirá un mayor volumen de estudios que respalden su eficacia de forma independiente y consistente.

El análisis de las distintas estrategias pone de manifiesto que el tratamiento de infecciones asociadas a biofilms ha evolucionado hacia enfoques más complejos y multidimensionales. En este contexto, las estrategias de deformación, bioinspiradas y de engaño deben entenderse como herramientas complementarias que actúan sobre diferentes barreras del biofilm.

Las estrategias de deformación mejoran la penetración del antibiótico mediante la optimización de sus propiedades fisicoquímicas, mientras que las bioinspiradas aportan mayor especificidad al imitar estructuras o procesos biológicos que favorecen la interacción con el entorno bacteriano. Por su parte, las estrategias de engaño representan un enfoque más activo, al modificar directamente el microambiente del biofilm o aprovechar los propios mecanismos bacterianos.

En conjunto, la combinación de estos enfoques puede generar efectos sinérgicos, al integrar capacidad de penetración, reconocimiento específico y alteración estructural del biofilm. Así, los sistemas multifuncionales se posicionan como una de las aproximaciones más prometedoras en el tratamiento de infecciones complejas.

Esta perspectiva refuerza la tendencia hacia el desarrollo de sistemas terapéuticos avanzados, en los que el vehículo de liberación no solo transporta el fármaco, sino que participa activamente en la modificación del entorno infeccioso.

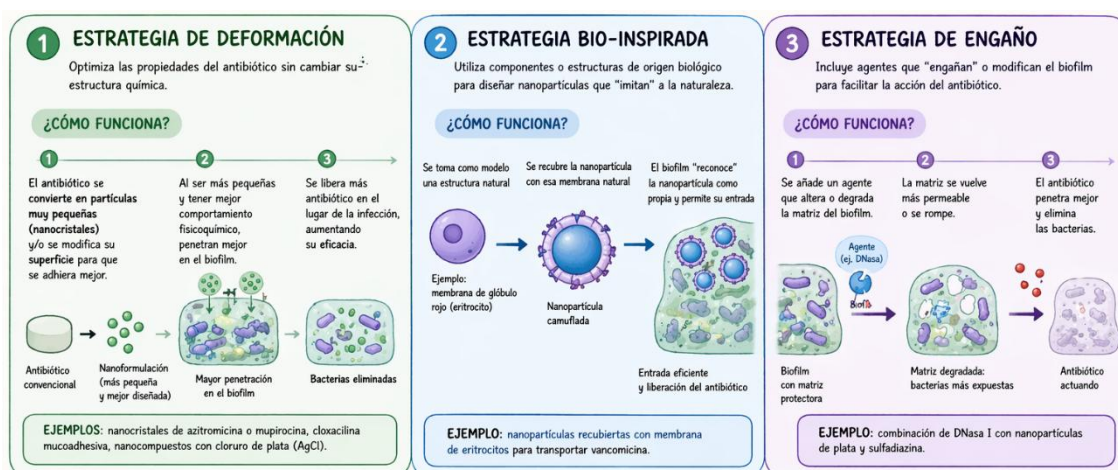


Figura 4. Representación esquemática de las estrategias nanotecnológicas empleadas para mejorar la eficacia de los antibióticos en biofilms: deformación, bio-inspirada y engaño. Elaboración propia.

5.3. Limitaciones

Aunque los resultados son positivos, este análisis presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta para comprender los hallazgos. La aplicación clínica inmediata de los hallazgos se ve restringida, sobre todo porque la mayor parte de las investigaciones incluidas son de modelos preclínicos o in vitro. La complejidad del entorno biológico humano y la variación entre individuos pueden tener un impacto importante en la eficacia real de estos sistemas.

Asimismo, se observa una gran variabilidad entre los estudios revisados respecto a los tipos de nanopartículas utilizadas, los antibióticos aplicados y los modelos de biofilm investigados. Esta variabilidad complica la comparación directa de resultados y la determinación de una estrategia claramente mejor. Igualmente, muchos estudios se enfocan en condiciones experimentales controladas que no capturan completamente las particularidades de las infecciones reales, sobre todo en relación con la madurez y complejidad del biofilm.

Por otro lado, aspectos clave como la toxicidad, la estabilidad a largo plazo y la seguridad de estos sistemas no han sido evaluados de manera uniforme en todos los trabajos. Esto se considera una barrera importante para su futura aplicación clínica. Además, la falta de ensayos clínicos limita la evidencia disponible sobre su eficacia y seguridad en pacientes.

5.4. Líneas futuras

Es crucial continuar con la investigación para hacer más fácil la aplicación de antibióticos en la práctica clínica, a pesar de los avances realizados en el desarrollo de sistemas de liberación avanzada. Una de las orientaciones futuras más importantes en este contexto es realizar investigaciones in vivo y ensayos clínicos que permitan una valoración más exacta de la seguridad y efectividad de estas estrategias en circunstancias reales.

Asimismo, sería fundamental avanzar hacia la estandarización de los modelos experimentales empleados en el estudio de biofilms, con el objetivo de mejorar la comparabilidad entre estudios y favorecer la identificación de las estrategias más eficaces. De igual modo, el desarrollo de sistemas multifuncionales que combinen distintas estrategias (como penetración, desestructuración y liberación controlada) representa una vía prometedora para optimizar la acción terapéutica frente a infecciones complejas.

Por otro lado, futuras investigaciones deberían profundizar en aspectos como la toxicidad, la biocompatibilidad y la estabilidad a largo plazo de estos sistemas, elementos clave para su traslación clínica. Además, la optimización de los procesos de producción y escalado industrial será determinante para garantizar su viabilidad en el ámbito sanitario.

En este contexto, el papel del farmacéutico se vuelve fundamental, no solo en la elaboración y desarrollo de nuevas formulaciones que utilicen sistemas de liberación avanzada, sino también en seleccionar las tecnologías y excipientes más adecuados para optimizar la biodisponibilidad y estabilidad de los antibióticos. Por lo que su participación es fundamental para valorar la seguridad y la eficacia de estos sistemas, así como para emplearlos correctamente en la práctica clínica, lo que contribuye a individualizar el tratamiento y a hacer uso racional de los antibióticos.

6. CONCLUSIÓN

La investigación realizada demuestra que los tratamientos antibióticos tópicos, en particular aquellos contra infecciones relacionadas con biofilms, mejoran su eficacia si se desarrollan sistemas de liberación avanzada utilizando nanotecnología. Esto es así porque la nanotecnología potencia la penetración del medicamento y ayuda a superar las barreras estructurales bacterianas.

Los diferentes métodos analizados afectan a mecanismos complementarios, lo que subraya la importancia de los enfoques multifuncionales como opción terapéutica más efectiva en el tratamiento de infecciones complejas.

La escasez de estudios clínicos evidencia que se necesita seguir investigando para confirmar su utilización en la asistencia.

El farmacéutico tiene un rol fundamental en el diseño, la optimización y la aplicación de estas formulaciones; así mejora la efectividad terapéutica y fomenta una utilización más racional de los antibióticos.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bilia AR, Bergonzi MC, Isacchi B, Vanti G. The challenge of topical antibiotic delivery: Current and future strategies. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1667.
- (2) Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):e10-e52.
- (3) Alexander A, Dwivedi S, Giri TK, et al. Approaches for breaking the barriers of drug permeation. *J Control Release*. 2012;164(1):26-40.
- (4) Benson HA. Skin structure, function, and permeation. In: *Transdermal and Topical Drug Delivery*. Wiley; 2012.
- (5) Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl*. 2013;(136):1-51.
- (6) Bolzinger MA, Briançon S, Pelletier J, Chevalier Y. Penetration of drugs through skin. *Chem Erde*. 2012;72(4):317-337.
- (7) Gupta M, Agrawal U, Vyas SP. Nanocarrier-based topical drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2013;10(4):495-515.
- (8) World Health Organization. Antimicrobial resistance: Global report. 2024.
- (9) Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol*. 2008;26(11):1261-1268.
- (10) Prow TW, Grice JE, Lin LL, et al. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. 2011.
- (11) Souto EB, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN and NLC) for drug delivery. CRC Press; 2008.
- (12) Touitou E, Dayan N, Bergelson L, et al. Ethosomes for enhanced delivery. *J Control Release*. 2000;65(3):403-418.
- (13) Zaidi S, Misba L, Khan AU. Nano-therapeutics against resistant infections. *Nanomedicine*. 2017;13(7):2231-2245.
- (14) Teixeira MC, Carbone C, Souto EB. Advanced liposomal systems for skin delivery. *Int J Pharm*. 2020;584:119432.
- (15) Guillaumot Ruano A. Farmacología de los antimicrobianos. 2016.

- (16) Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2009.
- (17) Roberts MS, et al. Topical and cutaneous delivery. 2017.
- (18) Lademann J, et al. The hair follicle as a drug delivery route. 2008.
- (19) Coldman MF, et al. Enhancement of percutaneous absorption. 1969.
- (20) Percival SL, et al. The importance of pH in wound healing. 2014.
- (21) Müller RH, Radtke M, Wissing SA. SLN and NLC in dermatological preparations. 2002.
- (22) Zhu Y, et al. Applications of nanotechnology in antibiotic delivery. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*. 2014.
- (23) Patel KK, Surekha DB, Tripathi M, Anjum MM, Muthu MS, Tilak R, et al. Antibiofilm Potential of Silver Sulfadiazine-Loaded Nanoparticle Formulations: A Study on the Effect of DNase-I on Microbial Biofilm and Wound Healing Activity. *Mol Pharm*. 2019;16(9):3916–25.
- (24) Scull G, Aligwekwe A, Rey Y, et al. Fighting Fibrin with Fibrin: Vancomycin Delivery into Coagulase-Mediated *S. aureus* Biofilms via Fibrin-Based Nanoparticle Binding. *J Biomed Mater Res A*. 2024;112(12):2071-2085.
- (25) Wongstitwilairoong N, Jermnark U, Paochoosak N, et al. Effect of Java plum (*Syzygium cumini*) leave extract and a silver nanoparticles synthesis on pathogens in skin diseases of dogs. *Open Vet J*. 2024;14(10):2662-2677.
- (26) Najm MB, Rawas-Qalaji M, Assar NH, et al. Optimization, characterization and in vivo evaluation of mupirocin nanocrystals for topical administration. *Eur J Pharm Sci*. 2022;176:106251.
- (27) Ghosh S, Mukherjee R, Mukherjee S, et al. Engineering Antimicrobial Polymer Nanocomposites: In Situ Synthesis, Disruption of Polymicrobial Biofilms, and In Vivo Activity. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022;14(30):34527-34537.

- (28) Arul Selvaraj RC, Rajendran M, Nagaiah HP. Repurposing of a β -lactam antibiotic by synergistic combination with biogenic copper oxide nanocubes against biofilm-forming multidrug-resistant bacteria. *Molecules*. 2019;24(17):3055.
- (29) Ladva DN, Selvadoss PP, Chitroda GK, Dhanasekaran S, Nellore J, Tippabathani J, et al. Maleimide-conjugated PEGylated liposomal antibiotic for combating multidrug-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with enhanced wound healing potential. *Sci Rep*. 2024;14(1):18361.
- (30) Jin N, Pyo SM, Keck CM, Müller RH. Azithromycin nanocrystals for dermal prevention of tick bite infections. *Pharmazie*. 2019;74(5):277-285.
- (31) Alsamhary K, Al-Enazi N, Alshehri WA, Ameen F. Gold nanoparticles synthesised by flavonoid tricetin as a potential antibacterial nanomedicine to treat respiratory infections causing opportunistic bacterial pathogens. *Microb Pathog*. 2020;139:103928.