



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**ESTRATEGIAS GALÉNICAS EN SÍNDROMES
DE MALABSORCIÓN ORAL**

Autora: Isabel Arnaiz del Pozo

Tutor: Damián Córdoba Díaz

Convocatoria: Junio 2018

Índice

Resumen.....	3
Introducción y Antecedentes.....	3
Objetivos.....	7
Metodología.....	7
Resultados y Discusión.....	7
• Sistemas convencionales	
• Administración parenteral	
• Administración rectal	
• Administración oral	
• Sistemas sintéticos de liberación de fármacos	
• Micro y nanopartículas	
• Liposomas	
• Sistemas biológicos de liberación de fármacos	
• Bacterias	
• Eucariotas	
• Eucariotas sintéticos	
• Terapia parasitológica	
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	18

Resumen

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una patología crónica y de carácter autoinmune y que se clasifica en varios subgrupos entre los cuales destacamos la Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU). Se diferencian una de otra en que la EC se manifiesta por una inflamación de la pared del tracto gastrointestinal. La UC se suele limitar a la zona del colon y aparece por una inflamación de la capa mucosa.

Una de las principales limitaciones del tratamiento convencional de esta enfermedad es la baja concentración de fármaco que consigue actuar directamente sobre la zona del intestino inflamada, que da lugar a un fracaso terapéutico debido en gran parte a la aparición de reacciones adversas. En este contexto, se encuentran los fármacos biológicos que deben ser administrados por vía intravenosa y dan lugar a una supresión de la respuesta inmune a nivel sistémico, favoreciendo las infecciones y otros problemas causados por esta inmunosupresión. Por ese motivo, las últimas investigaciones se centran en el desarrollo de innovadoras formas galénicas, que van a tener en cuenta las especiales características del tracto digestivo en esta enfermedad con el objetivo de mejorar la efectividad de los fármacos convencionales. Junto con las nuevas dianas terapéuticas, estas investigaciones están encaminadas a que remita la sintomatología de los pacientes, aumente el periodo de la remisión y a que mejoren su calidad de vida. [1]

Introducción

Definición: La Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa se caracterizan por una inflamación crónica y recurrente de segmentos del tubo digestivo, y por ello los síntomas son muy similares. Sin embargo, la CU se manifiesta de forma más localizada en el colon y afecta sobre todo a la capa más interna del colon, la capa mucosa. Sin embargo, la EC puede manifestarse en cualquier segmento del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta la zona perianal, aunque es común que la inflamación se produzca en el ileon y la parte inicial del colon. Además, es característico de la EC que aparezcan segmentos del tubo digestivo sanos entre segmentos de tejido inflamado. [2, 3]

Etiología: La etiología de esta enfermedad en muchos casos es incierta, pero se conocen diversos factores que pueden promover su aparición. Entre ellos se encuentra una cierta predisposición genética (se han identificado más de 160 polimorfismos y variantes genéticas relacionadas con genes de la inmunidad entre los que destaca

NOD2). Se han realizado también estudios entre familiares que confirman la clara influencia genética sobre la aparición de los síntomas [4].

Aún así, la predisposición genética es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Entra en juego también la microbiota y sus metabolitos, que contribuyen a generar una disbiosis en un hospedador genéticamente predispuesto. [5]

Por último, son importantes también otros factores ambientales como la dieta. La ingesta de una alta cantidad de grasas y poca fibra esta relacionada con la aparición de la enfermedad [6]. Otro factor que influye sobre su aparición y afecta negativamente al número de intervenciones y brotes es el tabaco [7], el alcohol e incluso medicación [8], que pueden promover la aparición de síntomas y exacerbarlos aún más, así como modular las características de la ya mencionada microbiota [5].

Algunos estudios citan también el impacto que tienen el estrés y otras enfermedades psicológicas asociadas a la EII como pueden ser la depresión o la ansiedad. El tratamiento psicológico y farmacológico antidepresivo, así como modificaciones del comportamiento pueden influir favorablemente para disminuir el número de recaídas [5, 9].

Evolución de la enfermedad: el inicio de la enfermedad no es claro y puede aparecer en cualquier momento de la vida del paciente. Las manifestaciones muchas veces son variables e intermitentes, por lo que es importante identificar la enfermedad y la localización específica de la misma para poder abordar la farmacoterapia de la forma más adecuada y beneficiosa. En la CU, es frecuente la rectorragia y el dolor abdominal, acompañado de diarreas de diversos tipos. En la EC es muy frecuente la aparición de fístulas y abscesos, que derivan en obstrucciones intestinales. Además se produce malabsorción de las sales biliares lo que da lugar en muchos casos a episodios de esteatorrea, además de sobrecrecimiento bacteriano que agrava el episodio inflamatorio. En muchos casos, este cuadro inflamatorio conduce a cancer colorrectal, intestinal e incluso extraintestinal [10]. En la EC, como última alternativa terapéutica se recurre a las resecciones quirúrgicas, siendo necesario incluso el uso de bolsas de heces y de alimentación vía parenteral de por vida.

Epidemiología: en los últimos años, la incidencia de la EII ha ido aumentando progresivamente. La incidencia es superior en zonas urbanas frente a las rurales, así como en la latitud norte frente a la sur. Por otro lado, la incidencia entre hombres y

mujeres es similar, pero si varía en función de la raza y etnicidad. La rápida emergencia de nuevos casos de forma paralela a los cambios en el estilo de vida y comportamientos de la población indican un claro componente medioambiental en la aparición de la enfermedad [11].

Síntomas: ambas enfermedades comparten muchos de los signos y síntomas, con pequeñas variaciones entre ambas. Los síntomas son variables y pueden aparecer de forma intermitente, siendo frecuente que se intensifiquen tras la ingesta de alimentos. Los principales signos y síntomas se recogen en la siguiente tabla [12]:

	Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Sangrado Rectal	Frecuente	Raro
Diarrea	Intensa	Moderada
Enfermedad perianal	No	Frecuente
Pérdida de peso	Leve	Severa
Fiebre, anorexia, fatiga	Inconstante	Frecuente
Fístulas, abscesos	Poco frecuente	Muy frecuente

Tratamiento farmacológico: al desconocerse las causas directas del desarrollo de la enfermedad, el tratamiento farmacoterapéutico está encaminado a inducir y mantener la remisión clínica, evitando el número y duración de los brotes. Para elegir el tratamiento farmacológico, el clínico se basa en la severidad de la enfermedad, el segmento afectado, la historia evolutiva, el estado nutricional del paciente y la existencia o no de complicaciones. El paciente debe seguir una dieta equilibrada, prevenir las infecciones y evitar los AINEs ya que pueden irritar la mucosa y agravar los síntomas. En primera instancia, el tratamiento de la enfermedad se hace con aminosalicilatos apoyados por corticoides. En etapas más avanzadas de la enfermedad, se utilizan fármacos que interfieren en los mecanismos del desarrollo del proceso inflamatorio que actúan a nivel intestinal. A continuación, hacemos una pequeña revisión de los principales grupos terapéuticos utilizados en la EII, su mecanismo de acción, ejemplos más característicos, principales reacciones adversas y su aplicación en los distintos estadios de la enfermedad [13].

Nombre	Mecanismo de Acción	Ejemplos	Reacciones Adversas	Aplicación
Aminosalicilatos	Acción antibacteriana y antiinflamatoria en el colon.	Sulfasalazina Olsalacina Balsalacida	Naúseas, pérdida de apetito, alteraciones gástricas, fiebre, cefalea, artralgia, proteinuria.	En afectaciones a nivel del colon distal
Corticoides	Antiinflamatorios e inmunosupresores	Metilprednisolona Budesonida	Osteoporosis, cataratas, aumento del riesgo de infecciones	Eficaces como fármacos inductores de la remisión del brote
Inmunomoduladores	Antagonista de purinas	Azatioprina	Infecciones, leucopenia, trombocitopenia, náuseas y anorexia	Eficaz en el mantenimiento del periodo de remisión
	Antagonista de purinas	6-mercaptopurina	Mielodepresión, anemia, anorexia, náuseas, pancreatitis, vómitos, hepatotoxicidad, éstasis biliar	Eficaz en el mantenimiento del periodo de remisión Eficaz en el mantenimiento del periodo de remisión
	Inhibidor de la dihidrofolato reductasa	Metotrexato	Parestesia, leucopenia, stomatitis ulcerosa, náuseas y malestar abdominal.	
Antibióticos	Antibacterianos	Metronidazol	Neutropenia, urticaria, convulsiones, neuropatía periférica, náuseas, cefalea	Modular el sobrecrecimiento bacteriano
		Ciprofloxacino	Eosinofilia, anorexia, cefalea, mareos, náuseas, diarrea	
Terapia Biológica	Anticuerpo Anti-TNF-a	Infliximab	Infecciones, cefalea, náuseas	Evitar la activación de la cascada inflamatoria
		Adalimumab		
		Certolizumab		
	Inhibidor selectivo de moléculas de adhesión	Natalizumab		

Objetivos

El objetivo de este trabajo es la revisión de la bibliografía más reciente que recoge las estrategias actuales y las últimas innovaciones en sistemas de liberación de fármacos en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Estas estrategias están encaminadas a mejorar la sintomatología, el mantenimiento de la etapa de regresión, al uso de dosis inferiores a las utilizadas actualmente y la disminución de los efectos adversos que producen los fármacos.

Metodología

Para la realización de este trabajo se han utilizado distintas fuentes bibliográficas: online como PubMed, Uptodate, Research Gate, Clinicaltrials, AEMPS (herramienta CIMA), EMA, WHO, además de libros de la biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid. En estas búsquedas, se han utilizado palabras clave tales como: Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, drug delivery strategies for IBD, etc.

Resultados y discusión

El principal objetivo del desarrollo de nuevas formulaciones y sistemas de liberación de fármacos para la EII se basa en conseguir nuevos beneficios terapéuticos, entre ellos la disminución de los efectos adversos producidos por la absorción sistémica de los fármacos, conseguir altas concentraciones de principio activo en el tejido intestinal inflamado, disminuir el riesgo de interacciones con otros medicamentos y mejorar la adherencia al tratamiento al reducir la frecuencia de administración para los pacientes. Así mismo, la dosificación por vía oral facilitaría la administración de los mismos, lo que contribuiría también a la adherencia al tratamiento. [14]

Para conseguir el éxito terapéutico con el uso de fármacos se necesita que los principios activos actúen allá donde están dirigidos, se degraden de forma completa y tengan una alta biocompatibilidad. A continuación revisaremos las estrategias utilizadas en la terapia convencional y las nuevas formulaciones existentes.

1. Sistemas convencionales

1. Administración parenteral: utilizados en casos de exacerbaciones, suelen utilizarse formas intravenosas, subcutáneas o intramusculares en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones. Los fármacos más utilizados para la remisión del brote a nivel sistémico son los corticoides y anticuerpos monoclonales

tipo anti-TNF-alfa. Las ventajas de esta vía de administración son claras: rapidez de acción y bajo metabolismo de primer paso. En contrapartida, provoca reacciones adversas al actuar a nivel de todo el organismo.

2. Administración rectal: se utilizan enemas, espumas y supositorios. La administración rectal asegura una alta cantidad de fármaco en la zona afectada y menos reacciones adversas. Los fármacos más utilizados son las sulfasalazina y corticoides. Las desventajas de esta forma farmacéutica son la adherencia y los posibles errores de dosificación.

3. Administración oral: sin duda la vía de administración más fácil pero con mayores problemas asociados como absorción intestinal, metabolismo y efectos adversos asociados a su acceso a circulación sistémica. Sin embargo, las especiales características del microambiente inflamado que se desarrolla en los distintos segmentos del tracto gastrointestinal en la EII han permitido desarrollar sistemas de liberación para que se libere el fármaco específicamente en la zona afectada. En este contexto, el uso de sistemas de liberación modificada ha facilitado el tratamiento de la Colitis Ulcerosa que se reduce al colon, siendo mucho más difícil a la hora de tratar la Enfermedad de Crohn. Dentro de estos sistemas de liberación modificada es donde más estrategias se han desarrollado, entre ellas formulaciones retard, cubiertas de formas farmacéuticas sólidas, etc tal como enumeramos y comentamos a continuación:

1. Sistemas de recubrimiento: este método consiste en recubrir el principio activo de interés con polímeros biocompatibles. La cubierta entérica va a proteger al fármaco de los agentes inherentes del intestino como los jugos gástricos, bilis, ácidos y la acción de la microbiota. Esta técnica puede utilizarse para recubrir un núcleo formado por micro y nanopartículas, pellets o gránulos que contengan el principio activo deseado. Los polímeros más utilizados son derivados de ácidos acrílicos, co-polímeros de metil metacrilato y derivados de celulosa. El más utilizado es el Eudragit, un copolímero de metil metacrilato y etil acrilato que puede tener distinto número de grupos carboxílicos. Su efecto a nivel intestinal se debe a que son insolubles a pH ácido por lo que no se desintegran hasta llegar al intestino grueso, donde se produce la bajada de pH que hace que el polímero se solubilice y libere el principio activo [15].

2. Sistemas tiempo-dependientes: estas formas farmacéuticas se desarrollan para que el principio activo se libere después de un tiempo determinado, independientemente del pH, las condiciones del intestino o la microbiota. Esto permite que sean liberados en una localización gastrointestinal específica. La cápsula o comprimido se recubre por una capa de surfactante hidrofóbico, mediante una dispersión acuosa, al que se le añade un polímero hidrosoluble para mejorar la adhesión al núcleo. En presencia de agua, esta dispersión se rehidrata y redispersa de forma dependiente al espesor del recubrimiento. [16] Las principales limitaciones de este sistema son las múltiples variaciones en las condiciones del tracto gastrointestinal de los pacientes que hacen que se libere el fármaco antes de tiempo o incluso que no se disgregue a tiempo.

3. Profármacos: esta estrategia resulta muy útil a la hora de mantener la integridad del fármaco hasta llegar al colon. Se basa en la síntesis de compuesto farmacológicamente inactivo que se activa por una biotransformación gracias a enzimas específicas del colon. Para ello se conjuga los fármacos con azúcares, ciclodextrinas o pectinas para crear un compuesto de alta estabilidad que solo se active selectivamente en el tramo final del tracto digestivo. Este tipo de actuación es el utilizado en la sulfasalazina y sus derivados, en los que se une la mesalazina con la sulfapiridina mediante un enlace tipo azo que se reduce en el colon donde se encuentran enzimas azorreductasas. [17]

4. Fármacos embebidos en matrices de polisacáridos: el uso de polisacáridos como la goma guar, pectinas, quitosano o ciclodextrinas se ha utilizado para dirigir fármacos directamente al colon. Estos polisacáridos se degradan gracias a la microbiota del colon. Se han estudiado distintos cambios en las estructuras químicas de estos polisacáridos para mejorar el perfil de estabilidad, bioadhesión, liberación del principio activo y biocompatibilidad que los hacía prometedores para el tratamiento de la EII. Sin embargo, la microbiota alterada del intestino en la EII hace que los perfiles de liberación de fármaco y la degradación del polisacárido se vean alteradas.

5. Sistemas de liberación dependientes de osmosis: este sistema se basa en la liberación del fármaco de forma controlada debido a un gradiente

osmótico. Este gradiente se consigue porque el agua difunde al núcleo del sistema a través de una membrana semipermeable. El aumento de la presión en el núcleo hace que el fármaco salga al exterior y actúe sobre el tejido inflamado. El principal beneficio de este sistema es que el fármaco se libera de forma independiente a las condiciones del intestino, pero sin embargo si que lo condicionan la motilidad intestinal y el contenido hídrico. [18]

6. Sistemas de liberación dependientes de presión: estos sistemas aprovechan la distinta presión luminal y viscosidad del colon en comparación con el intestino delgado. Estos sistemas son capaces de resistir la presión a nivel del intestino delgado para colapsar a la hora de llegar al colon. De nuevo las características alteradas del intestino en la EII en cuanto a la motilidad y la absorción hídrica, hacen difícil que se libere de forma normal el fármaco de la cápsula, y se necesita reevaluar el potencial de este tipo de sistemas.

7. Sistemas auto-emulsionantes: esta estrategia se desarrolla para hacer frente a la limitación del uso de fármacos hidrofóbicos/hidrofílicos a la hora de su administración por vía oral. La formulación del fármaco y los excipientes se complementa con aceites y surfactantes. En presencia del agua y las sales biliares del intestino, se produce una microemulsión en forma de gotículas que contienen el principio activo y se distribuyen por el tracto digestivo. Esta estrategia mejora la biodisponibilidad del fármaco al favorecer la absorción del mismo. Las limitaciones en el uso de esta estrategia para el tratamiento de la EII reside en la secreción biliar disminuida, además del metabolismo, secreción y balance agua/electrolitos alterado [19].

2. Micro y Nanosistemas

1. Sistemas poliméricos micro y nanopartículas: a la hora de utilizar micro o nanopartículas debe tenerse en cuenta el tamaño y la superficie de las misma de manera que sean capaz de adherirse, atravesar la mucosa e interaccionar con las células del tejido inflamado. Los estudios para la EII han utilizado tamaños de partículas de entre 10 y 300 μm (micropartículas) así como de 50 a 500nm (nanopartículas). A menor tamaño de partícula, mejor atraviesa la capa mucosa, de

forma que en un tejido sano solo las partículas más pequeñas van a ser capaces de atravesar la mucosa y actuar sobre el tejido. En la EII, en aquellas zonas donde la capa mucosa esté alterada, actuarán tamaños de partícula mayores. Para la administración por vía oral de estas partículas se elaboran núcleos recubiertos o no de polímeros biodegradables como el quitosano, ácido poliláctico o ácido poli(láctico-co-glicólico) o PLGA [20]. En general, la preparación de micropartículas se basa en dispersar una solución acuosa con el principio activo de interés en una solución orgánica que contenga el polímero que se va a utilizar. Esta mezcla debe homogeneizarse mediante turbinas, sonicadores o utilizando alta presión. Una vez homogenizado, debe separarse el solvente orgánico mediante evaporación aprovechando las distintas temperaturas de evaporación de los disolventes, secado por atomización, cuando el homogeneizado se atomiza en pequeñas gotículas sobre una corriente de aire caliente, o por separación de fases [21]. Además, debe tenerse en cuenta la superficie de la partícula, que es la que va a interactuar directamente con el epitelio. Según las distintas formas de interacción con el medio, se han desarrollado los siguientes sistemas:

1. Adhesión a la mucosa: estos sistemas se desarrollan de forma que haya una mayor atracción entre el sistema de liberación y la capa mucosa. Los polímeros que se utilizan van a ser capaces de interactuar con las mucinas de la mucosa a través de las glicoproteínas con las que establecen puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, fuerzas hidrofóbicas y fuerzas electrostáticas. Mediante la desacetilación del quitosano se puede obtener un polímero estable que recubra las nanopartículas y que este atraído por fuerzas electrostáticas a las mucinas. Además, el hecho de que la capa mucosa en la EII esté debilitada, favorece que el principio activo pueda penetrar más fácilmente al ser liberado del polímero [14]. Este sistema está limitado por la motilidad gástrica que puede hacer que el polímero se desprenda de la mucosa. Además, las mucinas se renuevan rápidamente y los grupos de unión al polímero quedan bloqueados por la mucina ya existente, facilitando la eliminación del sistema del tracto intestinal. Por último, el pH del estómago limita que el polímero se adhiera de forma intensa y la mucosa intestinal no es directamente accesible para facilitar una fuerte adhesión a la misma. [22]

2. Bio-Adhesión: este método se desarrolla para superar las limitaciones de la adhesión a la mucosa. Para ello, se utilizan lectinas, proteínas que son capaces de unirse a los azúcares de la superficie de membrana de los enterocitos, de forma que la unión a los mismos es mucho más selectiva que la unión mediada por muco-adhesión. De esta forma, se ha estudiado la posibilidad de transmitir a través de estas interacciones las señales necesarias para la endocitosis y/o traslación a través de la célula, lo que facilitaría la absorción del fármaco [23].

3. Penetración de la mucosa: la capacidad de los virus de atravesar la capa mucosa y de invadir las células intestinales gracias a su cubierta neutra ha inspirado el desarrollo de sistemas capaces de penetrar la mucosa de forma directa. En este contexto, se ha utilizado el polietilenglicol o PEG como polímero neutro para recubrir los sistemas de liberación, de forma que éstos son más estables frente a la degradación enzimática, además de ser capaces de penetrar a través de la mucosa. Dependiendo del peso molecular del PEG y de su densidad, se consigue mejorar la dispersión y se favorece la difusión de las partículas a través de la capa mucosa [24].

2. Sistemas liposomales: estos sistemas consisten en pequeñas vesículas formadas por un núcleo acuoso rodeado de una o más capas de fosfolípidos que forman una bicapa lipídica. Los principios activos hidrofílicos quedan embebidos en el núcleo del liposoma, mientras que los hidrofóbicos se distribuyen entre los fosfolípidos de la bicapa. Según el número de bicapas pueden obtenerse vesículas unilaminares o plurilaminares. Una de las formas de obtener estos liposomas se basa en una técnica en tres pasos: secado de los lípidos del solvente orgánico, dispersión de los lípidos en un medio acuoso y purificación del liposoma. Los fármacos pueden encapsularse en el liposoma de forma pasiva, en el momento en el que se forma el liposoma. Esto se consigue mediante dispersión mecánica (como por ejemplo utilizando sonicación, extrusión por presión o congelación-descongelación), dispersión con ayuda de un solvente o con el empleo de detergentes. Así mismo, los fármacos pueden encapsularse de forma activa mediante el empleo de gradientes de pH [25]. A esta bicapa lipídica se le pueden añadir otras moléculas de forma que se modifiquen sus características y puedan ser más selectivos a la hora de actuar contra la EII o bien aumentar su estabilidad

y prolongar sus efectos mediante la pegilación de los liposomas. La limitación en el uso de estos sistemas es el control de la liberación de los fármacos ya que depende también de las condiciones del medio en las que se encuentre. Utilizando sistemas liposomales como estrategia de liberación de fármacos se han desarrollado las siguientes innovaciones en el área de la terapéutica:

1. Uso de liposomas dirigidos al endotelio: la mayor permeabilidad endotelial durante el proceso inflamatorio favorece la acumulación de fármacos en el tejido inflamado. Por ello, se han desarrollado fármacos liposomados que se administran por vía intravenosa y que atraviesan el endotelio hacia el tejido, donde liberan el principio activo.

2. Terapia con RNA en sistemas poliméricos y liposomales: esta estrategia se desarrolla basándose en la patogénesis de la EII. Durante el proceso inflamatorio y la activación del sistema inmune se producen una gran cantidad de citoquinas e interleuquinas como TNF-alfa, IL-1, TGF-beta, etc. Estas moléculas activan el proceso inflamatorio y favorecen el reclutamiento de moléculas del sistema inmune al lugar afectado. Se han desarrollado numerosos fármacos dirigidos a bloquear estas citoquinas para evitar la activación de la respuesta inmune y por tanto permitir la remisión del brote y la recuperación de la mucosa. La técnica con RNA bloquea la expresión de estas citoquinas, evitando que se sinteticen al ser moléculas de RNA complementarias al RNA mensajero que codifica para estas citoquinas. Suelen utilizarse cadenas cortas de RNA o microRNAs. La encapsulación de este RNA en nanopartículas o en liposomas lo protege de la degradación enzimática y permite su administración por vía oral o por vía rectal.. Para mejorar la especificidad, los liposomas pueden presentar en su superficie ligandos para unirse directamente a enterocitos o células inmunes [26].

3. Bacterias y Células Eucariotas como sistemas de liberación

1. Bacterias: este sistema ha sido muy utilizado para el tratamiento del cáncer y procesos inflamatorios. Para la EII es de especial interés ya que se desea actuar directamente a nivel del tracto gastrointestinal donde de forma habitual residen las bacterias. Además, el uso de probióticos puede ser beneficioso para el mantenimiento del periodo de remisión de la enfermedad, ya que uno de los factores que puede disparar los brotes de enfermedad es

una microbiota alterada. Utilizando probióticos con cepas controladas podemos minimizar ese factor y favorecer el bienestar del paciente. Una vez que se consigue la cepa bacteriana con los genes de interés para que sinteticen los fármacos hay que hacer que se multipliquen de forma controlada en biorreactores que permiten utilizar el medio adecuado para su crecimiento. Después, deben ser encapsuladas para poder ser administradas por vía oral y ser liberadas en el intestino. La encapsulación se lleva a cabo por distintos métodos como la extrusión o la emulsión, que minimizan los daños que pueden producirse durante la elaboración de la forma farmacéutica a la célula bacteriana. Una vez encapsuladas, las mezclas con las células pueden granularse o pulverizarse por liofilización, secado en lecho fluido o secado por atomización, teniendo en cuenta que estos procesos comprometen a un 15-30% de las células bacterianas [27]. A nivel de la administración de fármacos, existen tres formas distintas de abordar el tratamiento con este sistema biológico:

1. Bacterias recombinantes: se basa en la utilización de cepas bacterianas caracterizadas, no invasivas ni patógenas como determinadas cepas de *Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Streptococcus*. Estas bacterias se han modificado genéticamente para producir y liberar compuestos activos a nivel del tracto gastrointestinal como citoquinas antiinflamatorias IL-10, antagonistas del receptor de IL-10 o incluso anticuerpos anti TNF-alfa. De esta forma, a nivel local se van a liberar compuestos que permiten combatir la activación de la inflamación. Hasta el momento, los ensayos clínicos han mostrado una mejora de la enfermedad con el uso de bacterias recombinantes.

2. Nanopartículas unidas a bacterias: este sistema consiste en el uso de bacterias no patógenas que tienen adheridas en su superficie nanopartículas cargadas con principios activos. Estas bacterias son reconocidas por las células inmunes y fagocitadas. En el fagosoma, las nanopartículas liberan su carga que actúa para inhibir los procesos inflamatorios y autoinmunes. Aunque es una estrategia prometedora, de momento solo se han realizado estudios en animales para corroborar que las bacterias son capaces de llegar a la diana adecuada. [28]

3. Bacterias fantasma: estos sistemas de transporte son bacterias no viables, solamente conservan la cubierta bacteriana de bacterias Gram negativas patógenas y no patógenas. La superficie de la membrana de estas bacterias Gram negativas conserva todas sus estructuras externas con su correspondiente inmunogenicidad, lo que permite que sean internalizadas por las células del sistema inmune.

2. Eucariotas: este sistema se desarrolla utilizando las propias células humanas como sistemas de transporte y liberación de fármacos. Las células más utilizadas y cuyas ventajas y limitaciones en el tratamiento de la EII comentaremos a continuación son las células rojas, los macrófagos y los linfocitos. Estas células se administran de forma intravenosa y por lo tanto deben cumplir una serie de requisitos en su preparación y el material de administración para poder ser utilizadas. En esencia, las propias células del paciente o de un donador compatible son las que van a ser utilizadas, modificadas para que internalicen el fármaco y luego administradas. Al ser una preparación que se administra de forma intravenosa, debe trabajarse siempre en salas estériles en las que se asegure la asepsia total, ya que cualquier contaminación puede alterar el producto final y afectar negativamente al paciente. Se utilizarán filtros de aire para conseguir una calidad de aire adecuada, sistemas de renovación de aire y sistemas de flujo laminar para el movimiento del aire dentro de la cámara de preparación. Las células más estudiadas para su uso como vehículos de principios activos son:

1. Glóbulos rojos: su vida media de 150 días les permite liberar fármacos de forma sostenida y durante un periodo de tiempo prolongado durante su tiempo de vida. Este sistema ha sido utilizado para la administración de fármacos antiretrovirales y parasitarios así como antiinflamatorios. Se han realizado ensayos clínicos en pacientes pediátricos con células rojas autólogas en los que se ha observado una mejora de la sintomatología de la EII. Estos medicamentos se cargan en las células rojas mediante inserción eléctrica utilizando glóbulos rojos hipotónicos que luego son reactivados [29].

2. Macrófagos: estas células del sistema inmune están implicadas en la activación del proceso inflamatorio mediante la producción de citoquinas proinflamatorias así como la prevención de antígenos que activa los

linfocitos B y los T para activar la respuesta inmune. Por esta razón, los macrófagos son de gran interés como transportadores de fármacos ya que van a liberar el principio activo directamente en el foco de la inflamación, por lo que la biodisponibilidad del fármaco será alta. Estos macrófagos se modifican *ex vivo* al fagocitar sistemas de liberación de fármacos, para ser luego reintroducidos por vía sanguínea por donde se transportan hasta los tejidos inflamados. A pesar de ser una estrategia que podría ser de gran utilidad para el tratamiento de la EII por su componente inflamatorio, no se conoce hasta el momento ningún estudio o ensayo clínico en este tipo de pacientes.

3. Linfocitos: al igual que los macrófagos, son de gran interés ya que los linfocitos forman parte del sistema inmune. Estas células pueden ser cargadas en la superficie con fármacos en forma de liposomas o nanopartículas, y ser dirigidos al foco de la inflamación al expresar en su superficie anticuerpos específicos.

3. Eucariotas sintéticos: este sistema supone una innovación ya que trata de crear un sistema que se asemeje a las células humanas pero que sea capaz de liberar fármacos en el foco de la inflamación. Se desarrolla basándose en el concepto de la célula como estructura compartimentada, e imita la estructura de un glóbulo rojo. En su superficie, estas células sintéticas contienen marcadores que le permiten dirigirse directamente al tejido enfermo. Uno de estos sistemas es el vesosoma, grandes liposomas multivesiculares que en su superficie presentan receptores específicos y politetilenglicol para aportar estabilidad, mientras que en su interior contienen pequeñas vesículas liposomales cargadas con distintas combinaciones de fármacos. Cada vesícula dentro del vesosoma puede contener distintos componentes y, a su vez, la bicapa lipídica de cada vesícula tener una composición lipídica distinta. La encapsulación de estas pequeñas vesículas en una vesícula mayor se realiza teniendo en cuenta que los componentes utilizados no destruyan las vesículas ya existentes ni los componentes que contienen las mismas. El proceso más sencillo para sintetizar un vesosoma es utilizar etanol para la interdigitación de lípidos saturados a bajas temperaturas y que puede revertirse utilizando calor. Las bajas temperaturas permiten que el etanol se intercale entre los grupos polares de los fosfolípidos, haciendo que estos aumenten de tamaño y ocupen un mayor área,

de forma que las colas apolares se juntan y forman una membrana menos gruesa y mucho más rígida. En esta forma, los fosfolípidos no forman vesículas si no una membrana laminar. En el momento en el que se elimina el etanol la membrana laminar se cierra de nuevo en forma de vesícula, pudiendo atrapar en este momento vesículas más pequeñas en su interior [30].

4. Terapia parasitológica: esta terapia se basa en que los helmintos parásitos son los perfectos inmunomoduladores ya que son capaces de suprimir la respuesta inmune de sus hospedadores para poder vivir de forma indeterminada de él. Por ello, se han realizado numerosos estudios para determinar qué moléculas son capaces de inhibir esta respuesta inmune de forma que puedan utilizarse para inducir la inmunosupresión en pacientes con enfermedades autoinmunes. Se han realizado estudios en pacientes con EII a los que se les administraron huevos de *Trichuris suis*, un parásito que causa una infección autolimitada en humanos y que resultó en una mejora clínica en algunos de los pacientes [31].

Conclusiones

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal supone todavía una gran incógnita en cuanto a su etiología y tratamiento. El aumento en la incidencia en los países desarrollados ha puesto de manifiesto la necesidad de investigar sobre nuevas estrategias terapéuticas que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuir los brotes y reacciones adversas a medicamentos y mejorar la adherencia al tratamiento. Por ello, los nuevos horizontes en la investigación para la EII están basados en la búsqueda de estrategias innovadoras para permitir la administración de fármacos convencionales por vía oral y que actúen de forma directa sobre los desencadenantes de la enfermedad.

Los nuevos sistemas de liberación de fármacos buscan mejorar la eficacia, beneficios y seguridad de estos medicamentos mediante el uso de sistemas de micro nano partículas y sistemas liposomales combinados con estrategias que permitan una mayor penetración en el tejido inflamado, como la mucoadhesión y la bioadhesión. Así mismo, se están llevando a cabo numerosas investigaciones sobre alternativas a las formas farmacéuticas tradicionales mediante el uso de sistemas biológicos de liberación de fármacos basados en bacterias, células eucariotas y vesosomas. Estos novedosos sistemas están encaminados a ofrecer un tratamiento más específico y a su vez más eficaz al avanzar directamente con las últimas investigaciones de los mecanismos causantes y poder ser dirigidos directamente contra ellos.

Bibliografía

1. Patel MM. Expert Opinion on Drug Delivery Micro / nano-particulate drug delivery systems : a boon for the treatment of inflammatory bowel disease. 2016;5247(March).
2. Crohn's & Colitis foundation. What is Crohn's [Internet]. [Consultado en 2018]. Disponible en: <http://www.crohnscolitisfoundation.org/what-are-crohns-and-colitis/what-is-crohns-disease/>
3. Crohn's & Colitis foundation. What is Ulcerative Colitis [Internet]. [Consultado en 2018]. Disponible en: <http://www.crohnscolitisfoundation.org/what-are-crohns-and-colitis/what-is-ulcerative-colitis/>
4. Gajendran M *et al.* Disease-a-Month A comprehensive review and update on Crohn ' s disease. Disease-a-Month [Internet]. [Consultado en 2018] . Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>
5. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2015;12(4):205–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>
6. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. Gastroenterology. 2013;145(5):970–977.
7. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: a Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006;81(11):1462–1471.
8. Cornish, J. A. et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 103, 2394–2400 (2008).
9. Ananthakrishnan, A. N. et al. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 11, 57–62 (2013)
10. Jewel Samadder N, Valentine JF, Guthery S, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel diseases: a population-based study in Utah. Dig Dis Sci. 2017;62(8):2126–32.
11. Cosnes, J. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 140, 1785–1794 (2011).

12. Pérez Arellano, J.L.: "Sisinio de castro. Manual de patología general". Edición Masson. 7ªed.

13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Herramienta CIMA [Internet]. [Consultado en 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

14. Lautenschläger C, Schmidt C, Fischer D, Stallmach A. Drug delivery strategies in the therapy of inflammatory bowel disease. Adv Drug Deliv Rev [Internet]. 2014;71(2013):58–76.

15. Thakral S, Thakral NK, Majumdar DK. Eudragit Ò : a technology evaluation. 2013;131–49.

16. Pozzi F, Furlani P, Gazzaniga A, Davis SS, Wilding IR. controlled release The TIME CLOCK * system : a new oral dosage form for fast and complete release of drug after a predetermined lag time. 1994;31:99–108.

17. Flórez, J.; Armijo, J.A.; Mediavilla, A. "Farmacología humana". 6ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2013.

18. Verma RK, Mishra B, Garg S. Osmotically Controlled Oral Drug Delivery *. 2000;26(7):695–708.

19. Spornath A, Aserin A. Microemulsions as carriers for drugs and nutraceuticals. 2007;130(2006):47–64.

20. Collnot E, Ali H, Lehr C. Nano- and microparticulate drug carriers for targeting of the inflamed intestinal mucosa. J Control Release [Internet]. 2012;161(2):235–46.

21. Rosas JE. Microesferas de PLGA : un sistema para la liberación controlada de moléculas con actividad inmunogénica S UMMARY PLGA Microspheres : A controlled release system of molecules with immunogenic activity. 2007;36(2):134–53.

22. J. L. Vila Jato. Tecnología Farmacéutica, Vol. II: Formas farmacéuticas. Síntesis (Madrid), 1997.

23. Lehr C. Lectin-mediated drug delivery : The second generation of bioadhesives q. 2000;65:19–29.

24. Mucus C. articles Controlled Surface Modification with Poly (ethylene) glycol Enhances Diffusion of PLGA Nanoparticles in Human Cervical Mucus. 2008;6(1):173–81.

25. Akbarzadeh A, Rezaei-sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N. Liposome : classification , preparation , and applications. 2013;1–9.

26. Jiang X. RNA interference-based nanosystems for inflammatory bowel disease therapy. 2016;5287–310.

27. Taylor P, Huq T, Khan A, Khan RA, Riedl B. Encapsulation of Probiotic Bacteria in Biopolymeric System Encapsulation of Probiotic Bacteria in Biopolymeric System. (June 2013):37–41.

28. Akin D, Sturgis J, Ragheb K, Sherman D, Burkholder K, Robinson JP, et al. Bacteria-mediated delivery of nanoparticles and cargo into cells. Nat Nanotechnol [Internet]. 2007 Jun 10;2:441.

29. Muzykantov VR. Drug delivery by red blood cells : vascular carriers designed by mother nature. 2010;403–27.

30. Kisak ET, Coldren B, Evans CA, Boyer C, Zasadzinski JA. The Vesosome – A Multicompartment Drug Delivery Vehicle. 2004;1241–53.

31. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Thompson RA, Weinstock J V. Trichuris suis. 2005;825–32.