



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
NUEVOS AVANCES EN APLICACIONES
FARMACÉUTICAS DE LIPOSOMAS POR VÍA
INTRAVENOSA.

Autor: Rocío Moreno de Barreda de Querol

Fecha: Julio 2020

Tutor: Manuel Córdoba Díaz

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS LIPOSOMAS	5
1.1.1 <i>Farmacocinética de los liposomas por vía intravenosa</i>	5
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
4.1 ENFERMEDADES INFECCIOSAS.....	8
4.2 ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	9
4.2.1 <i>Aterosclerosis</i>	9
4.2.2 <i>Artritis reumatoide</i>	9
4.3 PARTO PREMATURO.....	10
4.4 CÁNCER.....	10
4.4.1 <i>Cáncer de mama</i>	10
4.4.2 <i>Linfoma maligno</i>	12
4.4.3 <i>Leucemia</i>	12
4.4.4 <i>Cáncer pancreático</i>	13
4.4.5 <i>Cáncer colorrectal</i>	14
4.4.6 <i>Cáncer de vejiga</i>	14
4.4.7 <i>Cáncer cerebral</i>	15
4.4.8 <i>Alternativas a la quimioterapia</i>	16
4.5 ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	17
4.5.1 <i>Alzheimer</i>	17
4.5.2 <i>Parkinson</i>	17
5. CONCLUSIONES	18
6. BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

Los liposomas son vesículas esféricas artificiales formadas por una o más bicapas lipídicas y un centro acuoso, de modo que son capaces de albergar agentes tanto lipófilos como hidrófilos. Comprenden un parte muy importante de la tecnología farmacéutica moderna y, desde su descubrimiento en los años 60, se han ido desarrollando y modificando, llevando su aplicación a distintos terrenos en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

Los liposomas se pueden administrar por diferentes vías. En este trabajo se va a realizar una revisión de las distintas aplicaciones de estos sistemas de vehiculización de fármacos por vía intravenosa, teniendo en cuenta su biodistribución, farmacocinética y eficiencia terapéutica en distintas patologías.

Palabras clave: liposomas, vectorización, pegilación, ligando, biodisponibilidad.

ABSTRACT

Liposomes are artificial spherical vesicles formed by one or more lipid bilayers and an aqueous center so they are able of harboring both lipophilic and hydrophilic agents. They comprise a very important part of modern pharmaceutical technology and, since their discovery in the 1960s, they have been developed and modified, leading their application to different fields in diagnosis and treatment of diseases. Liposomes can be given by different routes of administration. In this work, a review of the different applications of these intravenous drug delivery systems will be carried out, taking account their biodistribution, pharmacokinetics and therapeutic efficiency in different pathologies.

Keywords: liposomes, vectorization, pegylation, ligand, bioavailability.

1. INTRODUCCIÓN

Los liposomas son vesículas esféricas artificiales con una o más bicapas lipídicas y un centro acuoso, de forma que son capaces de albergar agentes tanto lipófilos como hidrófilos. Actualmente están considerados como el sistema de transporte de fármacos ideal por su similitud con las membranas naturales y su capacidad de incorporar diferentes sustancias.

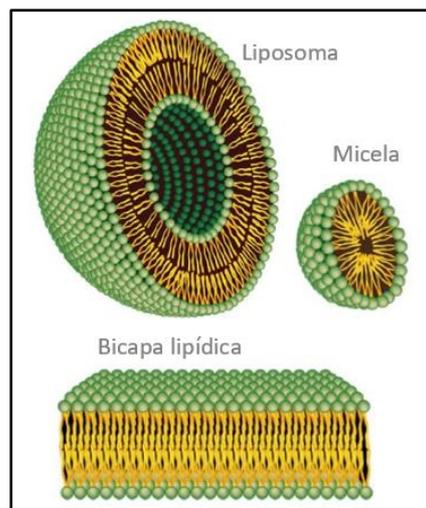


Fig. 1: Estructura de un liposoma comparada con una micela o una bicapa simple. Adaptada de Bozzuto et al (2015)¹.

La bicapa lipídica está formada por fosfolípidos, moléculas anfifílicas que tienen una cabeza hidrófila y dos cadenas apolares e hidrófobas. En soluciones acuosas las cadenas hidrófobas se enfrentan unas con otras y conforman un compartimento interno, que actúa como barrera de permeabilidad en ambos sentidos, y hacia donde se orientan las cabezas hidrófilas¹. La

diferencia con las micelas es que éstas están formadas por una monocapa lipídica por lo que el espacio interior está mucho más limitado que en los liposomas como se aprecia en la figura 1. El mantenimiento de la organización liposomal y su estabilización se garantiza gracias a las fuerzas de van der Waals y a las interacciones entre las cadenas hidrocarbonadas largas que las mantienen juntas. Del mismo modo, los enlaces de hidrógeno e interacciones polares entre moléculas de agua y cabezas polares de los lípidos fortalecen esta estructura.

Los liposomas se pueden clasificar según el método de preparación (vesículas de evaporación de fase inversa o técnica extruida de vesícula), el tamaño (pequeño, intermedio o grande) y la lamelaridad (vesículas uni-, oligo- y multilamelar).

El método de preparación más utilizado es el de la hidratación de película delgada. En este procedimiento se disuelven los componentes lipídicos con o sin medicamento en un disolvente orgánico que se evaporará, a continuación, por evaporación rotativa. Seguidamente se rehidrata la película formada en un disolvente acuoso, cuando se enfrentan las cadenas hidrófobas de los fosfolípidos y se conforman los liposomas. Otros métodos son la evaporación de fase inversa, liofilización o inyección de etanol².

El tamaño de los liposomas en el contexto médico y farmacológico está en torno a 50-450 nm. La formación de vesículas unilamelares (ULVs) o vesículas multilamelares (LML) depende de los métodos de síntesis y el procesamiento posterior como pueden ser la sonicación, la extrusión y la homogeneización de alta presión. Los iones o moléculas que se pueden introducir en los liposomas durante el proceso de formulación o después³.

Dado que los ULV (una bicapa lipídica, 50-250 nm) encierran un núcleo acuoso grande, son ideales para la encapsulación de fármacos hidrófilos. Por otro lado, los LML (dos o más bicapas lipídicas concéntricas, de 1-5 nm) atrapan preferentemente fármacos solubles en lípidos.

Con el avance de la tecnología surge la segunda generación de liposomas, al añadir otras moléculas a su estructura¹. La más importante es el colesterol, una molécula hidrófoba que interactúa preferentemente con el núcleo de la membrana aumentando la estabilidad y la flexibilidad del liposoma. Además, se puede utilizar para anclar otras moléculas, como el polietilenglicol (PEG) o el ácido desoxirribonucleico (ADN), a los liposomas.

Para prolongar el tiempo de circulación liposomal *in vivo* es común la inclusión de hidratos de carbono hidrófilos o polímeros, como monosialogangliósido (GM1) y PEG en composición lipófila. GM1 confiere carga negativa a la superficie liposomal y aumenta la vida media de los liposomas en la sangre al disminuir la reabsorción por parte del hígado⁴. Del mismo modo, la “pegilación” liposomal aumenta el tiempo de circulación sanguínea gracias a que disminuye el aclaramiento por el sistema reticuloendotelial (RES). Además, la modificación de PEG añadiendo ligandos específicos, permite la vectorización directa de los liposomas.

Por otro lado, la adición de fosfatidilcolina con cadenas de ácido graso saturados aumentan la temperatura de transición por encima de 37°C (temperatura a la que normalmente se rompe la estructura de la bicapa), confiriendo mayor estabilidad. Estos aditivos no fisiológicos pueden inducir útiles modificaciones químicas, pero son potencialmente tóxicos¹.

La encapsulación del fármaco en el liposoma está influida por la naturaleza de la bicapa lipídica, el tamaño de las moléculas de fármaco, su coeficiente de partición en aceite/agua y sus interacciones con la membrana. El mecanismo y el alcance de la administración de liposomas depende de la naturaleza y la densidad de carga (potencial) de la superficie de liposomas.

Los fármacos cargados en liposomas no son biodisponibles; sólo lo son cuando se liberan en el lugar de acción. Por ello, optimizar la tasa de liberación de un fármaco-vehículo, así como establecer un intervalo de tiempo suficiente para que se liberen en el lugar adecuado son necesarios para alcanzar una actividad terapéutica óptima. Del mismo modo, se debe evitar la

liberación prematura. Con este objetivo, se han seguido varios enfoques experimentales, ya sea modificando la bicapa lipídica o atrapando fármacos adecuados para el propósito, con características físicas que favorezcan la retención en el liposoma.

La principal ventaja de los liposomas es que se evita el metabolismo de la forma activa del fármaco antes de llegar al tejido diana. Impide que actúen fenómenos naturales, como la degradación enzimática y la inactivación inmunológica y química. Además, minimizan la exposición del tejido sano al fármaco durante su circulación en la sangre, reduciendo efectos secundarios indeseados. Ambos efectos contribuyen a mejorar el índice terapéutico.

Los liposomas son, por tanto, muy apropiados para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades que presentan limitaciones como baja sensibilidad, toxicidad farmacológica y efectos secundarios, gracias a su biocompatibilidad y biodegradabilidad.

1.1 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS LIPOSOMAS

Los liposomas como vectores de medicamentos presentan muchas ventajas frente a formas de dosificación convencionales, sobre todo en la vía intravenosa, intratecal, tópica, ocular y vías de administración pulmonares.

1.1.1 Farmacocinética de los liposomas por vía intravenosa

La vía intravenosa hace referencia a la administración de medicamentos o líquidos a través de una aguja o sonda insertada dentro de una vena. Esto permite el acceso inmediato del medicamento o líquido al torrente sanguíneo. A continuación, se explica el recorrido que hacen los liposomas desde que son administrados hasta que liberan el fármaco y son eliminados.

Una vez se introduce el liposoma en el torrente sanguíneo se absorbe directamente.

La distribución puede ser por vectorización pasiva o activa. La primera aprovecha el efecto de permeabilidad y retención (EPR) de estas partículas. Esto ocurre en el caso de los tumores sólidos que sufren un proceso de neoangiogénesis en el cual se desarrolla un endotelio desigual y con fenestraciones por donde pueden pasar pequeñas moléculas y liposomas al espacio intersticial, atravesando las paredes de los vasos tumorales y permaneciendo en la lesión neoplásica. Sin embargo, no presentan un flujo linfático como en los vasos normales para retirar estas nanopartículas. Por eso los liposomas se retienen mejor en tejidos tumorales que en sanos.

Por otro lado, la vectorización puede ser activa o dirigida, mediante la segmentación mediada por ligandos de orientación específicos para interactuar con el sitio objetivo⁵. Estos ligandos pueden ser péptidos, carbohidratos, glicoproteínas, anticuerpos monoclonales o factores de crecimiento, por ejemplo¹. Así, los liposomas pueden reconocer receptores o antígenos situados en la superficie del tejido diana de manera que se modula y dirige la distribución del liposoma de una forma mucho más concreta y específica. Con este tipo de distribución la dosis citotóxica necesaria es menor, pues se concentra más en el tejido dañado, por lo que se reducen los efectos secundarios, mejorando el índice terapéutico. Otra alternativa de la vectorización activa en vasos tumorales que sobreexpresan moléculas marcadas negativamente, son los liposomas catiónicos (con moléculas cargadas positivamente en su superficie). Sin embargo, estos liposomas tienen un mayor perfil tóxico y un rápido aclaramiento plasmático tras su administración intravenosa.

Durante su circulación por la sangre, los liposomas se encuentran con proteínas plasmáticas del tipo HDL (lipoproteína de alta densidad) y LDL (lipoproteína de baja densidad), así como con opsoninas. Para evitar que interfirieran estas proteínas, surgió la segunda generación adicionando colesterol o PEG a los liposomas, como se ha mencionado anteriormente. Lo que se consigue con esta técnica es que los liposomas no sean opsonizados ni afectados por componentes del sistema del complemento, evitando que sean capturados por sistema fagocítico mononuclear (SFM) y eliminados por RES (Figura 2).

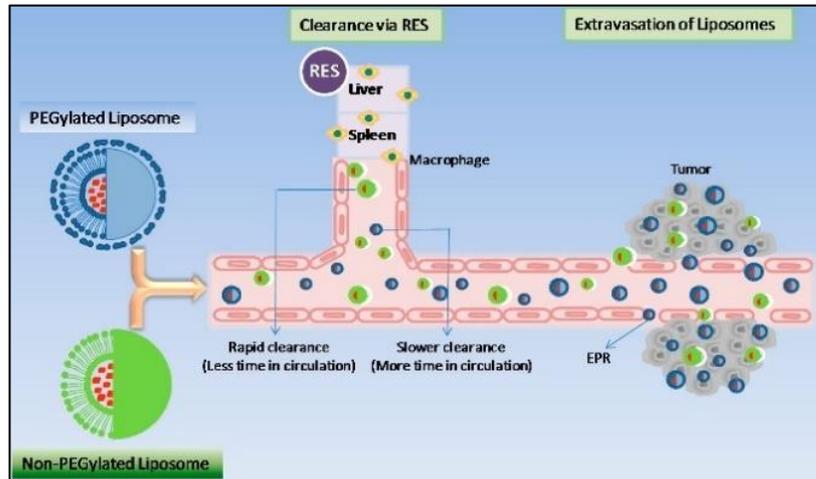


Fig. 2: Distribución de los liposomas pegilados y no pegilados por tejidos de neovascularización. Obtenida de Bulbake et al (2017)².

Además, son muy útiles en este caso los liposomas tipo MLV puesto que se van degradando poco a poco las diferentes capas que conforman el liposoma, evitando que se libere el contenido de este al plasma antes de llegar al destino final.

La liberación del fármaco contenido en el liposoma puede ocurrir de diferentes maneras. La vía más directa es por fusión de la membrana liposomal con la plasmática de la célula diana, de forma que el fármaco se libera directamente en el citoplasma celular. También puede producirse la degradación de la bicapa lipídica del liposoma por métodos enzimáticos o mecánicos durante su transcurso por el torrente sanguíneo, lo que da lugar a la liberación del contenido en el líquido extracelular. La tercera y más frecuente es la vía de la endocitosis mediada por receptores, para liposomas de pequeño tamaño (diámetro menor de 150 nm).

Una vez han cumplido su función, los liposomas se eliminan por vía hepática. Primero se adsorben las proteínas plasmáticas en la superficie de los liposomas favoreciendo su reconocimiento por el RES y, a continuación, son metabolizadas por las células de Kupffer. Si son de tamaño menor a 150 nm se metabolizan directamente en los lisosomas⁶.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es analizar la evolución de la aplicación de liposomas en los últimos 5 años en cuanto al avance de la tecnología y en sus posibles aplicaciones, a partir de la evolución del número y características de los trabajos publicados en la literatura científica disponible.

Este objetivo general se desglosa en una serie de objetivos específicos:

- Analizar cuál o cuáles son los tipos de liposomas más utilizados.
- Analizar cuál o cuáles son las principales aplicaciones.
- Estudiar la evolución en el tiempo para poder elucidar si el interés por la investigación de esta tecnología tiene una tendencia positiva o negativa.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la consecución de estos objetivos se ha realizado una revisión bibliográfica que cubre del año 2015 al 2020 y para ello se consultaron las siguientes bases de datos:

- Pubmed
- Google Scholar
- Science Direct.
- CIMA

Algunos de los términos de búsqueda fueron liposomas, vectorización, pegilación, ligando, biodisponibilidad.

Con los trabajos encontrados se elaboró una base de datos de elaboración propia para el análisis del trabajo utilizando el programa Microsoft Excel, teniendo en cuenta información como el año de publicación, el tipo de liposoma, el principio activo o la patología a la que se aplican.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los amplios estudios sobre liposomas como transportadores de fármacos indican que se están utilizando en distintas áreas como terapias anticancerígenas, antifúngicas, antiinflamatorias o antibióticas e incluso terapias en enfermedades neurodegenerativas en los últimos años². En la siguiente figura se refleja el porcentaje de artículos encontrados en las distintas aplicaciones.

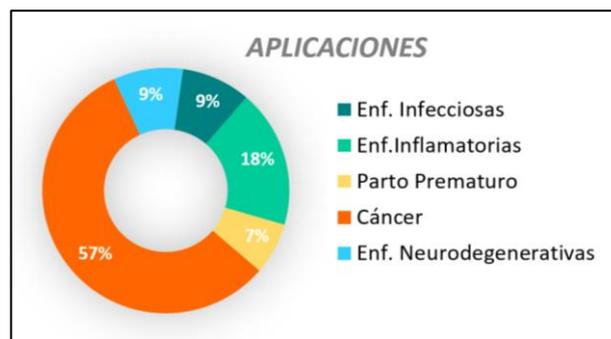


Fig. 3: aplicaciones estudiadas en esta revisión. Porcentaje en función de la cantidad de artículos encontrados sobre cada grupo de patologías.

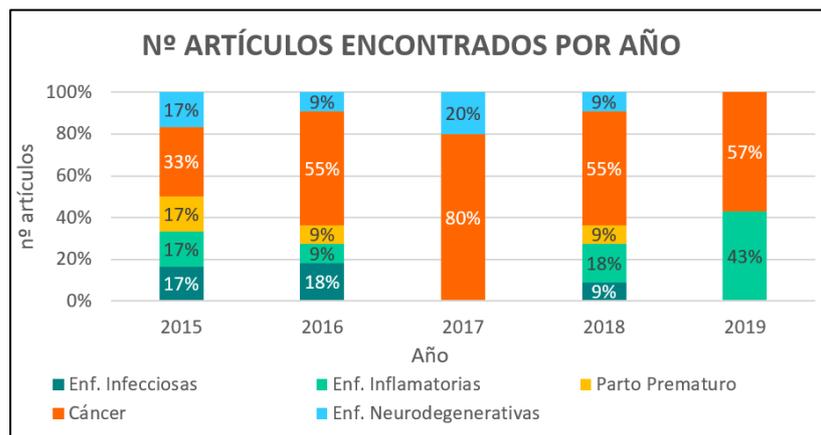


Fig. 4: número de artículos encontrados por año en el intervalo 2015-2019 y clasificados por tipo de enfermedad.

En la Figura 4 se representa el número de artículos encontrados por año y clasificados por tipo de enfermedad. Se ha excluido el año 2020 ya que esta revisión se ha realizado durante el primer semestre de este año, por lo que la muestra no es representativa. A continuación se va a ir explicando lo referente a cada tipo de aplicación y su evolución en el tiempo.

4.1 ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En los últimos años ha habido una creciente evolución en cuanto a la sofisticación de liposomas en este tipo de enfermedades. Desde que se desarrolló el Ambisome con Anfotericina B, contra la Leishmania en los años 90, se ha probado la introducción de aminoglucósidos como tobramicina y estreptomycin en liposomas.

Al ser estos rápidamente eliminados, en 2015 se publican estudios en los que se encapsula paromomicina (PRM) para el tratamiento de esta enfermedad⁷, obteniendo mejores resultados. Este es un antibiótico de amplio espectro que actúa contra protozoos y micobacterias y el único aminoglucósido que ha resultado eficaz en el tratamiento de la Leishmaniosis. Al introducirlo en un liposoma se supera el inconveniente de la rápida eliminación. Uno de los principales objetivos de estos liposomas es el SMF puesto que, frecuentemente, los parásitos se hospedan en los macrófagos alveolares (MAL) utilizándolos como reservorio y pasando así, inadvertidos ante el sistema inmunitario⁸.

La PRM tiene carácter hidrófilo por lo que se sitúa en el núcleo acuoso del liposoma. Se cree que las cabezas de los fosfolípidos de la bicapa, cargados negativamente interactúan con los grupos aminos de PRM y que esto es lo que confiere la gran estabilidad de estas estructuras. Se logra una actividad antibacteriana mayor pues actúa directamente sobre el reservorio del patógeno, el SMF. El efecto es similar al del Ambisome pero con la ventaja de que el coste notablemente menor.

Más recientemente, en 2018, se ha vuelto a estudiar la posibilidad de mejorar los liposomas con antibióticos en el tratamiento de infecciones pulmonares causadas principalmente por *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* y *Burkholderia pseudomallei*⁹. Son los llamados PAL (liposoma aumentado por polímeros) y tienen una triple función: marcaje mediado por ligandos de carbohidratos; liberación del fármaco con respuesta sensible al pH y liberación endosomal. La primera función se cumple al añadir manosa a la superficie de los liposomas. Esta modificación aumenta su captación en los pulmones a través de una endocitosis mediada por los receptores de manosa de los MAL. Así se mejora la farmacocinética del medicamento, pero sigue habiendo una barrera, que es la acumulación del antibiótico en el endosoma tras al endocitosis. Aquí es donde entra en juego el papel del pH, con el objetivo de que se puedan liberar de estas vesículas citosólicas. Para ello se han adicionado de péptidos fusogénicos y polímeros sintéticos. Estos últimos tienen a pH ácido débil una actividad desestabilizadora de la membrana endosomal. De este modo, cuando el medicamento entra en la célula por endocitosis, los polímeros pueden introducir cargas de forma que quede atrapado en el citoplasma y no pase a los endosomas (Figura 5).

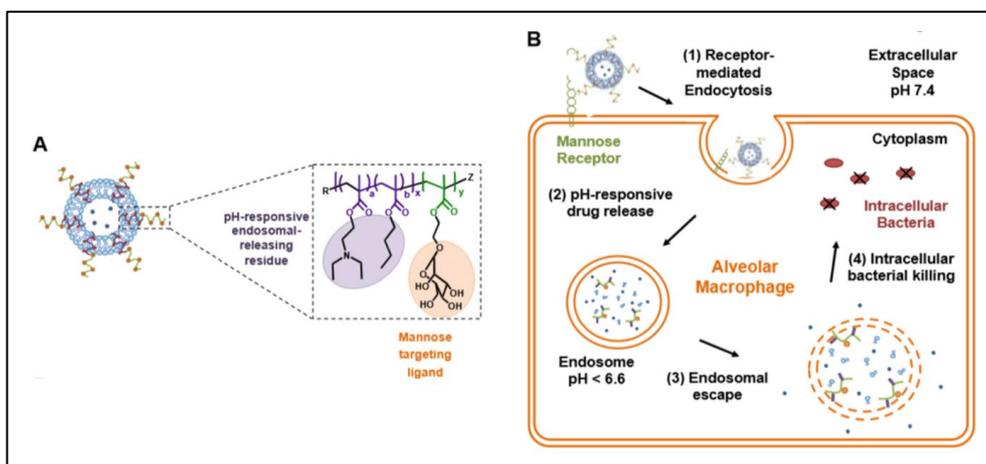


Fig. 3: vectorización de liposomas PAL con manosa como ligando. A: liposoma modificado con manosa. B: visión general del mecanismo de PAL. Adaptada de Su, F. Y et al (2018)⁹.

Además de PRM, se han llevado a cabo estudios *in vitro* en los que se desarrollan PAL con estreptomina, un aminoglucósido que se administra por v.i. pero que requiere repetidas dosis debido a su rápida eliminación. Los PAL han demostrado una mayor eficacia en cuanto a la administración intracelular de fármacos, lo cual mejora el índice terapéutico y reduce posibles efectos adversos no deseados a la vez que fortalece la acción bactericida del antibiótico.

Por otro lado, en 2016 se estudió la posibilidad de utilizar liposomas termosensibles (TLS) para encapsular el antibiótico ciprofloxacino en el tratamiento de heridas crónicas e infección ósea infestada de biopelículas¹⁰. Estas patologías son causadas, entre otros, por *Staphylococcus aureus* y requieren terapia antibiótica de larga duración. La idea es que, utilizando previamente la terapia de ultrasonido de alta frecuencia (HIFU), se caliente de forma controlada el tejido o hueso afectado, lo que favorece la liberación de ciprofloxacino en el lugar de acción. Gracias a esta técnica la administración es más específica y no hace falta utilizar altas dosis en comparación con el fármaco libre. No obstante, los estudios no fueron concluyentes puesto que se demostró la eficacia en tejido sano, pero no en tejido afectado. Por ello, esta investigación no ha tenido tanta relevancia como las anteriores y no se encuentran muchos estudios al respecto.

4.2 ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

En este ámbito se han desarrollado sobre todo liposomas con antiinflamatorios para administrar por vía ocular, transdérmica y, recientemente, intravenosa¹¹. En conjunto, aunque también se han aplicado en el tratamiento de la artritis reumatoide, la mayor parte de la literatura que trata sobre aterosclerosis se refiere al diagnóstico y no al tratamiento de la enfermedad.

4.2.1 Aterosclerosis

En 2015 se estudió el tratamiento de la aterosclerosis con medicamentos contenidos en liposomas administrados por vía intravenosa¹². Se encapsularon esteroides en liposomas pegilados, en concreto la prednisolona, que llega a los macrófagos de las placas de aterosclerosis de los pacientes con esta patología. Sin embargo, no se ha registrado una actividad antiinflamatoria por parte de la prednisolona acumulada en las placas. Gracias a la baja eliminación de los liposomas pegilados la dosis administrada será menor, una vez se encuentre la manera de potenciar la actividad antiinflamatoria de la prednisolona.

En los años siguientes y hasta ahora, se ha continuado investigando la utilización de liposomas para el diagnóstico de las placas de aterosclerosis, vectorizándolos hacia los macrófagos de estas placas, con distintos agentes de contraste para permitir imágenes de calidad^{13,14}. Estos estudios demuestran una aplicación meramente diagnóstica, si bien en uno de ellos, en el que los liposomas transportan adiponectina, se ha comprobado la acción antiaterosclerótica de esta hormona al estimular la producción de óxido nítrico (NO) por células endoteliales e impedir la expresión del ARNm para las moléculas de adhesión VCAM-1 e ICAM-1 en placas ateroscleróticas de conejo¹⁵.

Por el momento, todos estos avances se limitan a estudios que aún no se han probado en fase clínica.

4.2.2 Artritis reumatoide

Los liposomas también se han aplicado en la artritis reumatoide (AR). Esta enfermedad antiinflamatoria crónica requiere tratamiento durante un largo período de tiempo. Se trata con glucocorticoides, AINES y FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) administrados por v.i. con una finalidad antiinflamatoria del líquido sinovial

durante los primeros estadios de la enfermedad. Sin embargo, se deben administrar repetidas dosis por su corta vida media en el plasma, su rápido metabolismo y aclaramiento renal.

Por ello se ha estudiado la encapsulación de estos fármacos recientemente, observando notables mejorías con respecto a los fármacos convencionales¹⁶. Han presentado ventajas en cuanto a toxicidad en estos tratamientos que provocan hiperglucemia y disminución de peso. Todo ello es gracias a las propiedades anteriormente descritas: el efecto EPR, la protección frente a la degradación metabólica y las proteínas plasmáticas y la endocitosis mediada por ligando.

En este contexto, en 2018, la dexametasona (Dex) que es un corticoide muy potente en el tratamiento de la AR fue encapsulada en liposomas pegilados con éxito (Dex-lip)¹⁷. Tras administrarlos durante un período de tiempo por vía intravenosa, se observó que los principales efectos secundarios que provoca la administración repetida de estos glucocorticoides se reducían: el peso no disminuía y la glucemia basal y otros parámetros sanguíneos presentaban unos valores normales. Estas novedosas estrategias mejoran la acumulación y el índice terapéutico de glucocorticoides en los tejidos inflamatorios. Más tarde estos liposomas se han modificado añadiendo ácido siálico, un ligando selectivo para la molécula de adhesión L-selectina que se expresa en la superficie de los neutrófilos en sangre periférica, de forma que se consigue un transporte de la Dex mucho más específico¹⁸.

Por el momento solo se han realizado estudios en animales al ser avances muy novedosos.

4.3 PARTO PREMATURO

Desde hace unos años se vienen aplicando los liposomas como vehículos de medicamentos teratogénicos como la insulina, la penicilina, la warfarina o el ácido valproico en embarazadas, puesto que está demostrado que reducen el paso del fármaco a través de la placenta, impidiendo que llegue al feto. En cuanto a antiinflamatorios hay estudios muy novedosos sobre la encapsulación de indometacina (IND)¹⁹. Este fármaco, perteneciente a la familia de los AINES, se utiliza en situaciones de parto prematuro para inhibir las contracciones uterinas y retrasarlo. La preparación del liposoma realiza mediante el método de hidratación y extrusión de lípidos²⁰. Se ha comprobado que, en ratones, el liposoma se retiene en el útero sin atravesar la placenta y que la cantidad de IND dentro del feto se reduce hasta casi 8 veces más que administrando el fármaco libre. Además, hay estudios en los que se añade un receptor de oxitocina a la superficie liposomal para mejorar su vectorización²¹.

No obstante, todos estos estudios se han llevado a cabo en ratones administrando el medicamento por vía intravenosa por lo que no se pueden extrapolar al uso humano debido a las diferencias anatómicas y fisiológicas de las placentas. Aun así, el interés por esta terapia dirigida en embarazadas es creciente, no solo en cuanto a partos prematuros sino en el tratamiento de otras enfermedades, como se ha comentado al principio.

4.4 CÁNCER

Hasta la fecha, se ha explorado una gran variedad de nanofármacos liposomales para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del cáncer, mostrando resultados alentadores tanto en experimentos preclínicos en animales como en el tratamiento clínico de pacientes oncológicos²².

4.4.1 Cáncer de mama

El cáncer de mama es el más común y letal en mujeres en todo el mundo.

Para su tratamiento se utiliza principalmente la doxorubicina (DOX), un antibiótico perteneciente a la familia de las antraciclinas. Aunque su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, se cree que es un inhibidor de ADN, ARN y síntesis de proteínas. Se utiliza para

tratar muchos tipos de tumores como de mieloma múltiple, de cáncer de ovario o del sarcoma de Kaposi, entre otros. Sin embargo, a altas dosis es cardiotoxico.

Por ello se estudió la posibilidad de encapsularlo en liposomas (Doxyl/Caexyl) para disminuir sus efectos secundarios y aumentar su eficacia en el tejido tumoral². Aunque hoy en día se siguen utilizando estos liposomas, en los últimos años han tenido gran relevancia los TLS, pues suponen una nueva forma de ataque contra algunos tipos de tumores²³.

Los TLS presentan algunas ventajas frente a los convencionales, como se ha mencionado en el apartado de enfermedades infecciosas. Con el calentamiento del tumor se aumenta el efecto EPR y con ello la acumulación en el tejido tumoral. La concentración de fármaco biodisponible en el tejido tumoral es mucho mayor que cuando se administra el fármaco libre, encapsulado en el liposoma convencional (Doxyl) e incluso mayor que en los liposomas pegilados, que tienen que circular durante un largo tiempo - hasta días- para conseguir una acumulación suficiente. Con este tipo de liposomas se logra una liberación intravascular del fármaco focalizada en el tumor o tejido diana.

El mecanismo de los TLS consiste en que cuando se calientan y superan la temperatura de transición de fase de fusión (T_m) la conformación de su bicapa lipídica cambia, liberando los medicamentos hidrófilos encapsulados en su interior. La permeabilidad de los fármacos hidrófilos es más alta a temperaturas alrededor de la T_m debido a la coexistencia de áreas de membrana en fase líquida y sólida, formando huecos en la bicapa. La DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina) se utiliza como un componente esencial de las membranas liposómicas en la mayoría de las formulaciones de TSL porque su T_m ($41,4^\circ\text{C}$) está por encima de la temperatura corporal. Más recientemente se ha utilizado también el DPPG (dipalmitoilfosfatidilglicerol)²³.

Para controlar y realizar el seguimiento de los TLS se utiliza la resonancia magnética nuclear (RMN). Puesto que el fármaco en sí no es observado por la RMN, es necesario incluir un agente de contraste en el liposoma (por ejemplo, manganeso) que permite distinguir el tejido calentado del no calentado y establecer una correlación de la cantidad liberada de cada uno. Con ello se observa que el aclaramiento renal es mucho menor que en el tratamiento con fármaco libre, que la toxicidad cardíaca también disminuye al no poder acceder a las células cardíacas y que la acumulación en el tejido tumoral aumenta significativamente²⁴. Aun así, hoy en día el calentamiento del tumor sigue siendo un reto. Un método que se ha llevado a cabo es el calentamiento mediante ultrasonido focalizado (HIFU)²⁵, como se ha mencionado anteriormente. Se ha diseñado el liposoma iRGD-LTSL-DOX, un TLS que contiene DOX e iRGD. Este último es un péptido con funciones de segmentación de tumores y, sobre todo, capacidad de penetración de tumores altamente eficiente mediante su unión a las integrinas sobreexpresadas en la superficie tumoral (Figura 6).

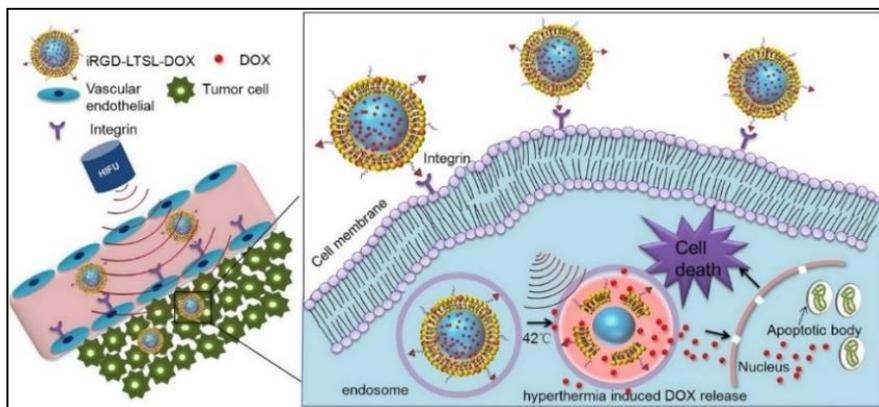


Fig. 4: vectorización de liposomas TLS por calentamiento HIFU. Obtenida de Deng et al (2016)²⁵.

Se han estudiado otras posibilidades además del tratamiento con DOX, como los liposomas de diacereína (DNL) en 2017. DNL es un inhibidor de IL-6, que interviene en la proliferación de las células cancerígenas. La superficie liposomal se conjugó con un análogo de somatostatina (STT-DNL), ya que se encontró que el receptor de somatostatina (Sstr-2) estaba sobreexpresado en este tipo de cáncer, permitiendo así una vectorización más precisa. Estos estudios demostraron una alta eficacia en cuanto a actividad antiangiogénica y antiinvasiva pero, desde entonces, esta terapia no ha tenido un gran desarrollo²⁶.

4.4.2 Linfoma maligno

Es un cáncer que afecta a los tejidos linfáticos. Puede ser de Hodgkin o no Hodgkin (de los linfocitos B o de los linfocitos citotóxicos T o células NK). Uno de los tratamientos convencionales es una inyección de vincristina sulfato (VSI) cuyo mecanismo de acción consiste en la unión a microtúbulos de la proteína tubulina, bloqueando las células durante la metafase debido a que evitan la polimerización de la formación de los microtúbulos de tubulina y van induciendo la despolimerización de los microtúbulos formados²⁷.

La vincristina sulfato (VCR) tiene un índice terapéutico muy bajo siendo la dosis máxima 1,4 mg/m² o bien 2mg. Si se supera esta cantidad pueden desencadenarse efectos severos a niveles del sistema nervioso central y periférico. Se describe así una patología asociada a esta neurotoxicidad, denominada neuropatía periférica inducida por vincristina (VIPN)²⁸ que se caracteriza por un daño progresivo de los nervios sensoriales motores y autonómicos, comúnmente manifestados por un estreñimiento a causa de la reducción de la motilidad gastrointestinal.

La inyección de liposomas con vincristina sulfato (VSLI) se diseñó para resolver las limitaciones farmacocinéticas de la inyección convencional de vincristina. Algunas de estas son: una corta vida media de circulación, bajo volumen de distribución y rápido aclaramiento renal. La primera VSLI aprobada por la FDA fue Marqibo^{®29}. En los estudios llevados a cabo tras su aprobación, se observa una notable mejoría de estos problemas farmacocinéticos, principalmente una disminución en las tasas de aclaramiento plasmático y volumen de distribución frente al tratamiento con VSI.

Se han descrito dos estados físicos de vincristina sulfato en la circulación después de la administración de VSLI: F-VCR (liberada del liposoma) que es la porción responsable de causar la toxicidad y VCR liposómico que proporciona la actividad. Al igual que en otros tratamientos liposómicos, el objetivo es que la concentración de VCR tras la inyección disminuya en el torrente circulatorio y aumente en el tejido tumoral para disminuir los posibles efectos secundarios. Por ello la gran mayoría de los fármacos permanece atrapada en liposomas durante la circulación. En los análisis de orina que se hicieron en los estudios de VSLI se observó que la cantidad excretada de VCR es parecida en VSLI y VSI, pero con un amplio margen de tiempo entre ambas, siendo la de la primera mucho más lenta. Gracias a que la liberación de las F-VCR es lenta, se da una baja exposición a los tejidos sanos de la vincristina, por lo que la VSLI es bien tolerada *in vivo* sin observar toxicidad adicional. Todo ello ocurre aun cuando la cantidad de vincristina sulfato administrada en total es casi 3 veces superior en VSLI que en VSI.

4.4.3 Leucemia

- Leucemia Linfática Aguda (ALL)

La leucemia linfoblástica aguda (ALL) es un grupo heterogéneo de neoplasias malignas hematológicas que surgen de la proliferación clonal de células linfoides inmaduras en la médula

ósea, la sangre periférica y otros órganos. No existe un tratamiento estándar de primera línea para pacientes adultos de ALL.

Como tratamiento de segunda línea se utiliza la vincristina del mismo modo que en el linfoma maligno. Estudios demuestran que la inyección de vincristina sulfato liposomal tiene un efecto positivo sobre esta enfermedad²⁸.

Al igual que en el punto anterior, la vincristina se libera lentamente del liposoma y se acumula en el tejido dañado de manera más eficiente que con la preparación convencional, sin provocar toxicidad adicional y permitiendo una dosis más alta.

Además, al estudiar el tratamiento de ALL se comprobó que el daño hepático que puede darse en otros tipos de cáncer, como en melanomas, no afecta a la eliminación hepática de VCR, puesto la concentración hepática fue la misma en pacientes con insuficiencia hepática moderada y función hepática normal²⁹.

➤ Leucemia Mieloide Aguda (AML)

La leucemia mieloide aguda es un tipo de cáncer producido en las células de la línea mieloide de los leucocitos, caracterizado por la rápida proliferación de células anormales que se acumulan en la médula ósea e interfieren en la producción de células normales.

Esta enfermedad se trata con una combinación de quimioterápicos que son, normalmente, la citarabina y un medicamento con antraciclina como la daunorrubicina.

En 2015, se investigó la opción de encapsular ambos medicamentos en un liposoma para la mejora de la eficacia y sobre todo la reducción de los efectos secundarios que tan agresivos son³⁰. Con esta formulación liposomal denominada CPX-351 se pretende modificar el régimen 7+3 (7 días de citarabina y 3 de daunorrubicina). Se ha aplicado en el tratamiento de dos subtipos de LMA con mal pronóstico.

Los medicamentos se encapsularon en una proporción 5:1 (citarabina: daunorrubicina) y en estudios de 2018 se observó que producían efectos sinérgicos al tratar la línea celular leucémica P388 tanto *in vitro* como *in vivo*, con una mayor tasa de respuesta que administrados con dosis iguales, pero de forma individual en distintos liposomas o libres³¹. Los estudios serológicos confirmaron que a nivel plasmático se mantenía esa proporción gracias al CPX-351. Este liposoma aumenta el tiempo de remisión, la acumulación de los fármacos en la médula ósea y el tiempo eliminación de los fármacos. En cuanto a la clínica, reduce efectos secundarios como la alopecia y la frecuencia de dosificación, aunque se asocia con citopenias prolongadas.

Es un tratamiento muy específico, por lo que hay que tener mucha precaución con los grupos de riesgo a los que se les aplica. En pacientes jóvenes puede tener efectos revertidos que necesitan una intensificación de la dosis de antraciclina. Aún está estudiándose cómo ajustar este tipo de administración para optimizar el uso de la quimioterapia.

4.4.4 Cáncer pancreático

Este es uno de los cánceres más agresivos debido a su difícil diagnóstico temprano y su rápida difusión. En el tratamiento del adenocarcinoma pancreático metastásico se utiliza irinotecán (IRI), un inhibidor de la topoisomerasa I, que actúa desestabilizando la estructura del ADN. Recientemente se ha desarrollado Onivyde™, una inyección liposomal de IRI.

En estudios de los últimos años³² se ha demostrado que la vida media del fármaco en el sistema aumenta notablemente. Al compararlo con el IRI libre ha mostrado una actividad citotóxica significativamente mayor pues el IRI liposomal se acumula en mayor cantidad y durante un tiempo prolongado en el tejido tumoral. No obstante, esta nueva formulación del anticancerígeno tiene efectos secundarios a dosis elevadas, principalmente la diarrea, que puede llegar a ser muy severa.

Al parecer, si se asocia con 5-FU/LV (5- fluorouracil/leucovorina) se consigue una toxicidad más tolerable, así como un tratamiento más eficaz. Surge así el estudio NAPOLI-1 (NAnoliPOsomaL Irinotecan)³³ que llevó a la aprobación por parte de la FDA en 2015 de irinotecán liposomal en combinación con 5-FU/LV para el tratamiento de pacientes con cáncer pancreático metastásico tras haber tratado previamente la enfermedad con gemcitabina. Se convierte en el primer régimen de tratamiento aprobado para su uso como segunda línea para el cáncer de páncreas. Aun así, es necesario tener en cuenta que, tanto en monoterapia como en combinación, el IRI liposomal sigue provocando diarrea, vómitos y náuseas.

Por otro lado, en 2018 se desarrolló otro enfoque para el tratamiento de cáncer pancreático³⁴. Se conjugaron fragmentos de anticuerpos (AF) con gemcitabina y paclitaxel (GEM/PTX) e introdujeron en liposomas (AF-GPL). El liposoma mostraba una liberación controlada de los dos fármacos a pesar de que tenían un patrón de liberación diferente a lo largo del tiempo. Esta formulación mostró una mayor captación por parte de las células cancerosas pancreáticas y con ello una mayor concentración intracelular que en la administración con el fármaco libre. Se comprobó que el efecto citotóxico aumentaba puesto que AF-GPL inducía la apoptosis de las células neoplásicas. A pesar de obtener resultados prometedores para el tratamiento de esta enfermedad, no se encuentran muchos estudios en los últimos dos años relacionados con esta aplicación.

4.4.5 Cáncer colorrectal

El cáncer de colon es una enfermedad prevalente, siendo la tercera forma de cáncer más común. Para su tratamiento se utilizan diferentes fármacos como el imatinib mesilato, también aplicado en otros tipos de cáncer. El imatinib mesilato es un potente inhibidor de la tirosina quinasa de las células cancerosas. Pero tiene el inconveniente de que es sustrato de la glicoproteína P (P-gp), un receptor transmembranal que expulsa al exterior de la célula moléculas como el imatinib, reduciendo así sus niveles intracelulares. Esto da lugar a un requerimiento de dosis mayores de los fármacos, desencadenando efectos tóxicos en el tejido sano para evitar la insuficiencia de tratamiento.

Por esta razón se han diseñado en los últimos años liposomas catiónico con desoxicolato de sodio que contienen imatinib³⁵. Los fosfolípidos han demostrado actividad inhibitoria frente a la glicoproteína P. Estos liposomas están recubiertos de ácido hialurónico (HA-LIPO) mediante conjugación superficial a base cargada. El ácido hialurónico proporciona propiedades hemocompatibles y de baja opsonización para escapar del SMF. De esta forma los liposomas son opsonizados lentamente, aumentando la biodisponibilidad del fármaco en el tejido tumoral. A partir de estas modificaciones se consigue una administración de fármacos clínicamente eficientes con baja toxicidad y de aplicación industrial.

A pesar de que hay autores que han seguido investigando sobre esta aplicación³⁶, no hay una gran variedad de estudios para tratar el cáncer de colon, sino que se estudia desde un enfoque más general^{37,38}.

4.4.6 Cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga es uno de los tipos de cáncer más común en el mundo. Muchos pacientes no responden bien al tratamiento de primera elección (terapia con BCG tras resección transuretral), por lo que se han buscado otras alternativas llegando así al desarrollo de liposomas con los fármacos pertinentes en su interior.

Estudios de 2016 demostraron que los liposomas sensibles a pH (gracias al polímero estearoil-PEG-polySDM)³⁹ con proteína BSA en su interior permitían la correcta liberación del contenido en las células cancerosas y en los macrófagos cuando se exponían al ambiente ácido

de la vejiga. Una vez ahí se adherían al epitelio permitiendo una mejor disposición de las proteínas en el lugar exacto de acción y una interacción con los macrófagos que intervienen en el control del crecimiento tumoral.

Esta nueva aplicación ofrece una clara ventaja para la terapia del cáncer de vejiga, pues evitaría una intervención quirúrgica y los posteriores efectos secundarios que pueden llegar a ser muy graves pero no se han encontrado más estudios relacionados.

4.4.7 Cáncer cerebral

En la actualidad la incidencia de las patologías del sistema nervioso está en continuo crecimiento, por lo que la investigación sobre el tratamiento de éstas es constante. El acceso al sistema nervioso es, sin embargo, complicado ya que está limitado por la barrera hematoencefálica (BHE).

Algunas estrategias para atravesar esta barrera suponen un elevado riesgo de daño neurológico por lo que cada vez se estudia más la posibilidad de diseñar transportadores capaces de atravesar la barrera tras su administración por vía intravenosa, como los liposomas⁴⁰.

En 2016 se llevó a cabo un estudio para desarrollar liposomas multifuncionales integrando agentes de contraste (Quantum Dots, QDs), fármacos y ligandos dirigidos que se convertirán en plataformas efectivas para el diagnóstico y tratamiento sincrónico de este tipo de cáncer. Son los denominados liposomas teragnósticos, diseñados para rastrear si los medicamentos se administran específicamente en los tejidos diana⁴¹.

Como ligandos se han añadido moléculas de transferrina en la superficie de los liposomas para mejorar su vectorización y poder liberar en el tejido tumoral los agentes de diagnóstico y terapéuticos. La transferrina es una proteína hidrófila, transportadora del hierro en el plasma y que controla el nivel de este mineral en el líquido extracelular mediante la unión y el secuestro. Accede a las células por endocitosis mediante el receptor de transferrina (Tf-R). Tiene mucha utilidad en la vectorización cerebral, en este caso, puesto que en las células cancerosas se da una expresión del Tf-R hasta 100 veces mayor que en las células sanas, debido a que el requerimiento de hierro en los tumores es muy alto por la rápida proliferación del tejido. Siguiendo esta formulación liposomal con transferrina se ha encapsulado como agente antineoplásico DTX (N-debenzoil-N-tert-butoxicarbonil-10-deacetyl-paclitaxel). Este fármaco normalmente tiene una eficacia limitada al no poder atravesar la BHE. La glicoproteína-P de la barrera evita la penetración de muchas moléculas por lo que es necesario añadir un adyuvante inhibitorio de la P-gp. Se ha utilizado un copolímero anfifílico, TPGS (monoéster de succinato de D -alfa-tocoferil-polietilenglicol 1000) que tiene como propiedades una mayor eficiencia de encapsulación de fármacos, aceptación y citotoxicidad celulares en células cancerosas, así como un tiempo de circulación prolongado de hasta 360 h. TPGS inhibe la actividad ATPasa de P-gp. Al estudiar estos liposomas *in vivo*, se ha demostrado que el receptor de transferrina dirigido a los liposomas teragnósticos permite una entrega significativamente mayor de DTX junto con QDs en el tejido cerebral debido al efecto objetivo de liposomas teragnósticos. Con ello se consigue una administración de antineoplásicos mucho más específica y menos lesiva que las convencionales.

Esta técnica y la introducción de transferrina para vectorizar los liposomas en el cerebro se ha utilizado, más tarde, para administrar otros principios activos como vincristina⁴² en el tratamiento de gliomas.

4.4.8 Alternativas a la quimioterapia

➤ Virus oncolíticos

Una novedosa e interesante aplicación de los liposomas es la encapsulación de los virus oncolíticos⁴³.

Los virus oncolíticos son virus atenuados, mutados o que por naturaleza se dirigen y matan específicamente células tumorales, sin afectar a las células normales. Pueden ser naturales (con RNA) o modificados en el laboratorio (con DNA). Se pueden administrar como monoterapia o junto con quimioterapia o radioterapia.

La administración por vía intravenosa permite el ataque tanto al tumor primario como a los focos metastásicos, los cuales no podían ser alcanzados por vía intratumoral. La mayoría de estos virus matan directamente las células tumorales en función de la afinidad por el receptor celular, la replicación viral y la respuesta antiviral de la célula y del hospedador. Además, inducen la activación de las células dendríticas y las células NK para promover citotoxicidad en el tumor. A pesar de las ventajas de la administración i.v. frente a la administración intratumoral, su eficiencia puede estar limitada por la presencia de infecciones virales, anticuerpos resultantes del tratamiento con el virus o incluso la neutralización por parte del sistema inmunológico que elimina el virus del torrente sanguíneo.

Surgen entonces diferentes estrategias para superar estas barreras de la administración y facilitar la llegada del virus al tumor con la consiguiente reactivación del sistema inmunológico del organismo, mediante la expresión de antígenos virales en las células tumorales, o bien de antígenos tumorales tras la lisis celular.

La de mayor interés en esta revisión es la formulación liposómica que encapsulen estos virus. Los principales objetivos perseguidos son la retención de los virus oncolíticos en el tejido tumoral, la disminución con componentes sanguíneos que puedan retirarlos antes de tiempo y una mayor biodisponibilidad del virus en tumores.

Aunque todavía están en fases tempranas de investigación los liposomas que ya se han estudiado en ratones son liposomas pegilados, que favorecen la evasión del SMF. Actualmente esta herramienta terapéutica despierta un gran interés en el campo del tratamiento del cáncer⁴⁴.

➤ Curcumina

Algunas plantas tienen propiedades antineoplásicas y suponen una gran ventaja pues no dan lugar a efectos secundarios como la quimioterapia. Entre ellas destaca la *Curcuma longa* de la familia de las zingiberáceas y de la que se extrae un colorante llamado curcumina (CUR).

CUR tiene actividad antiinflamatoria y anticancerígena ya que inhibe la iniciación, progresión, invasión y metástasis de las células cancerosas, actuando sobre algunos factores de transcripción, quinasas proteicas y otras enzimas. Sin embargo, la curcumina no puede administrarse libre debido a que tiene una baja solubilidad acuosa, baja biodisponibilidad y un metabolismo y eliminación sistémica rápidas.

Por ello se ha estudiado aplicar la curcumina encapsulada en liposomas pegilados, para evitar ser atacados por el SMF⁴⁵. Este fármaco natural ha demostrado ser eficaz contra diversos tipos de cáncer por lo que se añadieron ligandos distintos en la superficie liposomal, a fin de vectorizar las vesículas hacia los distintos tejidos dañados. Algunos de los cánceres para los cuales se ha demostrado eficacia esta estrategia son cáncer cervical, de pulmón, de mama, de próstata, osteosarcoma, y de hígado.

Se ha demostrado una mayor eficacia citotóxica, mayor vectorización en el caso del cáncer cervical y de pulmón y mayor biodisponibilidad de la curcumina en el tejido diana, pero los estudios que hay en este campo en los últimos años son muy limitados.

4.5 ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Tal y como se ha comentado en el apartado de cáncer cerebral el principal impedimento para que el medicamento acceda al cerebro es la BHE. Los liposomas modificados con transferrina, curcumina, PEG, glutatión, péptidos específicos u otras moléculas han solventado este problema. Desde este punto de vista se puede abarcar el tratamiento en investigación y actual de enfermedades de alta prevalencia como el Alzheimer o el Parkinson⁴⁶.

4.5.1 Alzheimer

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa cuya patología no se conoce con exactitud. Se cree que se produce por la acumulación y agregación de neurofibrillas de placas seniles y amiloides en el cerebro. Existe un déficit de acetilcolina y con ello de la actividad colinérgica. El tratamiento aprobado hasta ahora incluye rivastigmina, galantamina, y donepezilo; tres inhibidores de la acetilcolinesterasa. Sin embargo, la administración de estos inhibidores se asocia con algunos efectos secundarios graves.

Los liposomas con glutatión pegilados han encapsulado con éxito un fragmento de anticuerpo antiamiloide (VHH-pa2H)⁴⁷, aumentando su transporte de sangre al cerebro. Añadiendo ácido fosfatídico y un péptido derivado de ApoE modificado, el liposoma es capaz de atravesar la BHE *in vivo*, lo que sugiere que este enfoque es una buena alternativa en el tratamiento del Alzheimer. Se han realizado diversos estudios sobre esta técnica, pero aún no están tan avanzados como para aplicarlos de forma general⁴⁸.

4.5.2 Parkinson

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la pérdida o degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra y la formación de cuerpos de Lewy en dichas neuronas. La alteración de la alfa-sinucleína y su acumulación en los cuerpos de Lewy afecta a otras zonas y sistemas neuronales, como el colinérgico, el noradrenérgico y el serotoninérgico. Actualmente, las terapias disponibles para el Parkinson son sintomáticas, sin tener ningún efecto en la progresión de la enfermedad. El tratamiento de primera elección es la administración de levodopa en combinación con otros fármacos. La levodopa se ha logrado encapsular, favoreciendo su liberación en el lugar específico del CNS. Estos liposomas han sido modificados en los últimos años con clorotoxina para aumentar la concentración de levodopa en la vía nigroestriada.

Estudios publicados en 2016 demostraron que el GDNF (Factor Neurotrófico Derivado de la Línea Celular Glial) podía promover el crecimiento, la regeneración y la supervivencia de las neuronas de la sustancia nigra, que son las que producen la dopamina⁴⁷. Si se encapsula GDNF en liposomas pegilados, administrados por vía intravenosa, se observa una gran mejora del tratamiento en ratones. Entonces no se pudieron extrapolar los resultados al tratamiento en humanos con esta patología. Sin embargo, supusieron un gran avance en la terapia contra el Parkinson, no solo a nivel sintomático, si no también fisiopatológico.

Más tarde, en 2018, se estudiaron formulaciones liposomales que contenían un derivado de dopamina (BDP) y que fueron modificados con un péptido derivado de la glicoproteína del virus de la rabia (RVG29) para facilitar su vectorización en el cerebro. Observaron una eficiente penetración a través de la BHE alcanzando el estriado y la sustancia nigra (Figura 7). BPD-RVG29 permite una biodistribución muy específica y segura; es un enfoque prometedor para el tratamiento del Parkinson⁴⁹.

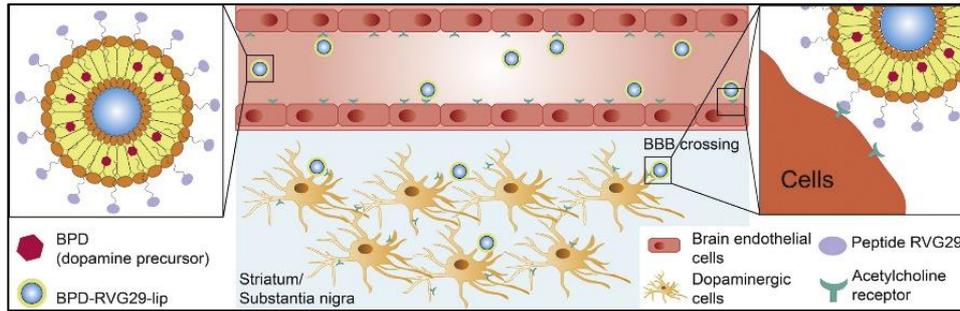


Fig. 5: Vectorización del liposoma BDP-RVG29-lip al cerebro para el tratamiento del Parkinson. Obtenida de Q., M. et al (2018)⁴⁹.

Por su importancia a nivel mundial este nuevo enfoque para tratar las enfermedades neurodegenerativas despierta un gran interés en la comunidad científica. No obstante, es necesario seguir avanzando en el mismo.

5. CONCLUSIONES

A partir de la revisión bibliográfica realizada se han obtenido las siguientes conclusiones:

- Los liposomas más utilizados en la aplicación por vía intravenosa en los últimos años son los modificados con distintas moléculas -sobre todo liposomas pegilados- ligandos o sustancias para permitir una vectorización activa y mucho más específica. Dentro de estas estrategias destacan nuevos tipos de formulaciones liposómicas como PAL, TLS, y liposomas teragnósticos.
- La investigación en la aplicación de liposomas en cáncer es la que mayor interés despierta en los últimos 5 años. Se trata de un enfoque innovador con la principal ventaja de disminuir los efectos secundarios que caracterizan al tratamiento de esta enfermedad y aumentar el efecto citotóxico de los fármacos antineoplásicos. Entre 2015 y 2017 su desarrollo parece tener una tendencia positiva, aunque en los siguientes años disminuye en cuanto a la magnitud de artículos encontrados. Dentro de los tipos de cáncer los liposomas se han aplicado en mayor medida, según la base de datos creada, al cáncer de mama, seguido del cáncer cerebral, cáncer pancreático, colorrectal y por último leucemia y linfoma.
- A pesar de que se han descrito distintos estudios prometedores en enfermedades infecciosas e inflamatorias, así como investigaciones de liposomas en el parto prematuro, la mayoría no se han probado aún en fase clínica y no presentan una evolución positiva durante el periodo de tiempo estudiado.
- En la aplicación de algunas patologías, aunque existen liposomas que ya han sido aprobados y han tenido un desarrollo notable, no se han encontrado avances relevantes, como ocurre en el caso de las enfermedades neurodegenerativas.
- Respecto a la evolución temporal en la atención prestada al estudio de liposomas en la comunidad científica, se puede observar, tal y como muestra la Figura 4, que el estudio sobre las aplicaciones de liposomas en cáncer y enfermedades inflamatorias ha sido constante, con pequeñas variaciones. Sin embargo, aunque se han encontrado estudios numerosos estudios de liposomas y su aplicación en otras enfermedades en la literatura, no se puede establecer una tendencia al alza en la investigación sobre los mismos en este periodo de tiempo.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Bozzuto, G., & Molinari, A. (2015). Liposomes as nanomedical devices. *Int. J. Nanomed.*, 10, 975.
- 2- Bulbake, U., Doppalapudi *et al* (2017). Liposomal formulations in clinical use: an updated review. *Pharmaceutics*, 9(2), 12.
- 3- Pattni, B. S. *et al* (2015). New developments in liposomal drug delivery. *Chemical reviews*, 115(19), 10938-10966.
- 4- Nunes, S. S., & Barros, A. L. B. (2015). The use of coating agents to enhance liposomes blood circulation time. *J Mol Pharm Org Process Res*, 3(1), 1-2.
- 5- Li, R., Zheng *et al* (2017). Be active or not: the relative contribution of active and passive tumor targeting of nanomaterials. *Nanotheranostics*, 1(4), 346.
- 6- Cortes, J. E. *et al* (2015). Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. *Cancer*, 121(2), 234-242.
- 7- Gaspar, M. M., Calado *et al* (2015). Targeted delivery of paromomycin in murine infectious diseases through association to nano lipid systems. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 11(7), 1851-1860.
- 8- Cipolla, D., Blanchard, J., & Gonda, I. (2016). Development of liposomal ciprofloxacin to treat lung infections. *Pharmaceutics*, 8(1), 6.
- 9- Su, F. Y., Chen *et al* (2018). Polymer-augmented liposomes enhancing antibiotic delivery against intracellular infections. *Biomaterials science*, 6(7), 1976-1985.
- 10- Wardlow, R. *et al* (2016). Targeted antibiotic delivery using low temperature-sensitive liposomes and magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia*, 32(3), 254-264.
- 11- Badri, W., Miladi *et al* (2016). Encapsulation of NSAIDs for inflammation management: overview, progress, challenges and prospects. *Int. J. Pharm.*, 515(1-2), 757-773.
- 12- Van der Valk, F. M. *et al* (2015). Prednisolone-containing liposomes accumulate in human atherosclerotic macrophages upon intravenous administration. *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine*, 11(5), 1039-1046.
- 13- Nakhband, A., Eskandani *et al* (2018). Combating atherosclerosis with targeted nanomedicines: recent advances and future prospective. *BioImpacts: BI*, 8(1), 59.
- 14- Varasteh, Z., Mohanta *et al* (2019). Targeting mannose receptor expression on macrophages in atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-knockout mice using 68 Ga-NOTA-anti-MMR nanobody: non-invasive imaging of atherosclerotic plaques. *EJNMMI research*, 9(1), 5.
- 15- Kiaie, N., Gorabi *et al* (2020). A new approach to the diagnosis and treatment of atherosclerosis: the era of the liposome. *Drug discovery today*, 25(1), 58-72.
- 16- Fang, G., Zhang *et al* (2019). Nanomedicines for improved targetability to inflamed synovium for treatment of rheumatoid arthritis: multi-functionalization as an emerging strategy to optimize therapeutic efficacy. *J. Controll. Rel.* 303, 181-208
- 17- Jia, M., Deng *et al* (2018). A novel dexamethasone-loaded liposome alleviates rheumatoid arthritis in rats. *Int. J. Pharm.*, 540(1-2), 57-64.
- 18- Hu, L., Luo, *et al* (2019). Neutrophil-mediated delivery of dexamethasone palmitate-loaded liposomes decorated with a sialic acid conjugate for rheumatoid arthritis treatment. *Pharmaceutical research*, 36(7), 97.

- 19- Refuerzo, J. S., Alexander, *et al* (2015). Liposomes: a nanoscale drug carrying system to prevent indomethacin passage to the fetus in a pregnant mouse model. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212(4), 508-e1.
- 20- Paul, J. W., & Smith, R. (2018). Preventing preterm birth: New approaches to labour therapeutics using Nanoparticles. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 52, 48-59.
- 21- Refuerzo, J. S., Leonard *et al* (2016). Uterus-targeted liposomes for preterm labor management: studies in pregnant mice. *Scientific reports*, 6(1), 1-12.
- 22- Feng, L., Gao, M., *et al* (2016). Cisplatin-prodrug-constructed liposomes as a versatile theranostic nanoplatform for bimodal imaging guided combination cancer therapy. *Advanced Functional Materials*, 26(13), 2207-2217.
- 23- Besse, H. C., *et al* (2019). Tumor Drug Distribution after Local Drug Delivery by Hyperthermia, In Vivo. *Cancers*, 11(10), 1512.
- 24- Peller, M., Willerding *et al* (2016). Surrogate MRI markers for hyperthermia-induced release of doxorubicin from thermosensitive liposomes in tumors. *J. Controll. Rel.*, 237, 138-146.
- 25- Deng, Z. *et al* (2016). Hyperthermia-triggered drug delivery from iRGD-modified temperature-sensitive liposomes enhances the anti-tumor efficacy using high intensity focused ultrasound. *J. Controll. Rel.*, 243, 333-341.
- 26- Bharti, R., Dey *et al* (2017). Somatostatin receptor targeted liposomes with Diacerein inhibit IL-6 for breast cancer therapy. *Cancer letters*, 388, 292-302.
- 27- AEMPS [sitio web]. CIMA: ficha técnica vincristina teva 1 mg/ml solución inyectable EFG [acceso 16 de Marzo de 2020] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/71117/FichaTecnica_71117.html#5-propiedades-farmacol-gicas
- 28- Yang, F., *et al* (2018). Pharmacokinetic behavior of vincristine and safety following intravenous administration of vincristine sulfate liposome injection in Chinese patients with malignant lymphoma. *Frontiers in pharmacology*, 9, 991.
- 29- Douer, D.(2016). Efficacy and safety of VSLI on in the treatment of adult acute lymphocytic leukemia. *The oncologist*, 21(7), 840-847.
- 30- Cortes, J. E., *et al* (2015). Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. *Cancer*, 121(2), 234-242.
- 31- Chen, E. C. *et al* (2018). Reformulating acute myeloid leukemia: liposomal cytarabine and daunorubicin (CPX-351) as an emerging therapy for secondary AML. *OncoTargets and therapy*, 11, 3425.
- 32- Kipps, E. *et al* (2017). Liposomal irinotecan in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer: efficacy, safety and place in therapy. *Therapeutic advances in medical oncology*, 9(3), 159-170.
- 33- Mercadé, T. M. *et al* (2020). Liposomal irinotecan+ 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer: Subgroup analyses of patient, tumor, and previous treatment characteristics in the pivotal NAPOLI-1 trial. *Pancreas*, 49(1), 62-75.
- 34- Yang, W., Hu, *et al* (2018). Antibody fragment-conjugated gemcitabine and paclitaxel-based liposome for effective therapeutic efficacy in pancreatic cancer. *Materials Science and Engineering: C*, 89, 328-335.

- 35- Negi, L. M., *et al* (2015). Hyaluronan coated liposomes as the intravenous platform for delivery of imatinib mesylate in MDR colon cancer. *Int. J. of biological macromolecules*, 73, 222-235.
- 36- Negi, L. M. *et al* (2019). Hyaluronated imatinib liposomes with hybrid approach to target CD44 and P-gp overexpressing MDR cancer: an in-vitro, in-vivo and mechanistic investigation. *Journal of drug targeting*, 27(2), 183-192.
- 37- Zhang, J. Q. *et al* (2018). Macrophages and CD8+ T cells mediate the antitumor efficacy of combined CD40 ligation and imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer immunology research*, 6(4), 434-447.
- 38- Sesarman, A. *et al* (2019). Co-delivery of curcumin and doxorubicin in PEGylated liposomes favored the antineoplastic C26 murine colon carcinoma microenvironment. *Drug delivery and translational research*, 9(1), 260-272.
- 39- Vila-Caballer, M. *et al* (2016). A pH-sensitive stearyl-PEG-poly (methacryloyl sulfadimethoxine)-decorated liposome system for protein delivery: An application for bladder cancer treatment. *J. Controll. Rel.*, 238, 31-42
- 40- Blanco, J. A. (2018). Desarrollo de nanocápsulas lipídicas como estrategia para facilitar el paso a través de la barrera hematoencefálica de fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central (Doctoral dissertation, UCM).
- 41- Sonali, Singh, *et al* (2016). Transferrin liposomes of docetaxel for brain-targeted cancer applications: formulation and brain theranostics. *Drug deliv.*, 23(4), 1261-1271.
- 42- Song, X. L. *et al* (2017). Targeting vincristine plus tetrandrine liposomes modified with DSPE-PEG2000-transferrin in treatment of brain glioma. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 96, 129-140.
- 43- Guerrero, C. A., Baquero *et al* (2019). Virus oncolíticos: un arma contra el cáncer. *Revista de la Facultad de Medicina*, 67(2), 331-332.
- 44- Aoyama, K., *et al* (2017). Liposome-encapsulated plasmid DNA of telomerase-specific oncolytic adenovirus with stealth effect on the immune system. *Scientific reports*, 7(1), 14177.
- 45- Feng, T., Wei, Y., Lee, R. J., & Zhao, L. (2017). Liposomal curcumin and its application in cancer. *Int. J. Nanomed.*, 12, 6027.
- 46- Agrawal, M. *et al* (2017). Recent advancements in liposomes targeting strategies to cross blood-brain barrier (BBB) for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Controll. Rel.*, 260, 61-77.
- 47- Vieira, D. B. *et al* (2016). Getting into the brain: liposome-based strategies for effective drug delivery across the blood-brain barrier. *Int. Nanomed.*, 11, 5381.
- 48- Rotman, M. *et al* (2015). Enhanced glutathione PEGylated liposomal brain delivery of an anti-amyloid single domain antibody fragment in a mouse model for Alzheimer's disease. *J. Controll. Rel.*, 203, 40-50.
- 49- Qu, M., Lin *et al* (2018). A brain targeting functionalized liposomes of the dopamine derivative N-3, 4-bis (pivaloyloxy)-dopamine for treatment of Parkinson's disease. *J. Controll. Rel.*, 277, 173-182.