



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: ESTRATEGIAS GALÉNICAS EN
SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN ORAL.
TUBERCULOSIS INTESTINAL

Autor: SARA KHARAT KIWAN

Tutor: DAMIÁN CÓRDOBA

Convocatoria: JULIO 2016

ÍNDICE

- ✓ RESUMEN
- ✓ INTRODUCCIÓN
- ✓ ANTECEDENTES
- ✓ OBJETIVOS
- ✓ METODOLOGÍA
- ✓ RESULTADOS
- ✓ DISCUSIÓN
- ✓ CONCLUSIÓN

✓ RESUMEN

Las patologías gastrointestinales son muchas y muy diversas. Los síndromes de malabsorción son un tipo de dichas patologías, que cursan con manifestaciones clínicas diferentes según sea la etiología de la enfermedad. En concreto, la tuberculosis intestinal está causada por una infección provocada por *Mycobacterium tuberculosis*, cuyo origen puede ser pulmonar o por diseminación desde otras áreas del organismo, así como por ingestión del propio patógeno. La tuberculosis intestinal, por lo tanto, da lugar a un cuadro de malabsorción oral. El tratamiento de esta enfermedad con quimioterápicos se realiza mediante la administración de antituberculosos, siendo éstos la Rifampicina, la Isoniazida, la Pirazinamida y el Etambutol, durante 4-7 meses. Para prevenir la resistencia a estos antibióticos, los pacientes deben completar todo el tratamiento para curarse. Sin embargo, esta pauta de tratamiento presenta ciertos inconvenientes, tales como una elevada citotoxicidad, un alto número de resistencias, la posibilidad de desarrollo de resistencias por parte del patógeno, así como una efectividad disminuida, que puede estar también condicionada por la adherencia. Por ello, se realizó una revisión bibliográfica con el fin de buscar soluciones a dichas desventajas que presenta el tratamiento. Como resultados se obtuvo el desarrollo de estrategias galénicas que permiten salvaguardar la citotoxicidad y las reacciones adversas de los antituberculosos, así como prevenir el desarrollo de resistencias por parte del microorganismo causante de la patología. Éstas estrategias implican el uso de la nanotecnología y de recubrimientos que en combinación con los fármacos antituberculosos permiten evitar todo lo mencionado anteriormente. Por todo ello, las estrategias galénicas analizadas pueden ser una gran esperanza para el futuro próximo en el tratamiento de la tuberculosis intestinal.

✓ INTRODUCCIÓN

Por motivos didácticos, es frecuente simplificar y atribuir a cada órgano una única función fisiológica. Si ese fuera el caso real, el intestino sería el encargado de la absorción de nutrientes. Sin embargo, el intestino es un órgano con funciones inmunológicas, neurológicas, excretoras, y endocrinas, entre otras, y no es fácil separarlas: todas ellas se realizan de forma coordinada e interrelacionada, sin que un esquema sencillo permita ni siquiera esbozar la complejidad de los fenómenos biológicos que allí se desarrollan. No obstante, resulta evidente que la absorción de nutrientes es una misión esencial del intestino. Basta observar su organización estructural, para comprobar que siguiendo un complejo modelo la mucosa intestinal se pliega, se divide en vellosidades, y éstas en microvellosidades, lo que proporciona una superficie de contacto con el exterior de alrededor de 400 m². La mucosa intestinal tiene que conseguir absorber lo necesario, excretar lo preciso, e impedir el paso de moléculas o agentes infecciosos dañinos, mientras colabora activamente con la microbiota intestinal (mutualismo). En la luz intestinal se acumulan una mezcla de sustancias externas (los alimentos), secreciones internas (esofágicas, gástricas, intestinales, hepáticas, y pancreáticas), y agentes vivos (algunos externos y sobre todo la microbiota intestinal). Los fenómenos de absorción intestinal se producen en este ambiente, condicionados por las leyes físicas, químicas y biológicas. Quizás, de todas las propiedades del proceso, cabe destacar especialmente la extraordinaria capacidad de reserva. Todos los componentes mencionados son precisos para una correcta función fisiológica global, pero el sistema intestinal puede suplir casi cualquier déficit que pueda producirse por fenómenos patológicos, excepto en las situaciones más extremas. Este punto nos indica que, en muchos casos, hace falta un alto índice de sospecha clínico o una correcta interpretación de sutiles datos analíticos para considerar la posibilidad de una malabsorción. En algunos casos, la probabilidad de que se esté produciendo una malabsorción subclínica inicialmente, hace que nuestra actitud deba ser preventiva, no meramente terapéutica. Otro punto general que hay que señalar inicialmente, es que en algunos casos concretos hay nutrientes u oligoelementos cuya absorción está regulada de forma muy compleja: por ejemplo en el caso del hierro, elemento cuya absorción debe estar regulada de forma muy estricta puesto que el organismo es susceptible tanto a un déficit como a un superávit. No está de más señalar, cómo del conocimiento cada vez más profundo de los mecanismos de malabsorción, se derivan también técnicas terapéuticas. [1]

A) ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y BIOFARMACÉUTICOS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Dado que el objetivo del trabajo es analizar estrategias galénicas en síndromes de

malabsorción oral, debemos tener en cuenta la **biofarmacia**, que estudia la influencia de la formulación y la técnica de elaboración de un medicamento sobre su actividad terapéutica. En ella se consideran los efectos de la forma de dosificación sobre la respuesta biológica y los factores que pueden afectar al principio activo y a la forma farmacéutica que lo incluye. El conjunto de procesos que caracterizan la evolución temporal de un medicamento, tras ser administrado a un organismo, en determinadas condiciones y bajo una vía de administración específica, se denomina LADME, que son las cinco etapas que pueden llegar a producirse durante el tránsito del medicamento por el organismo: liberación, absorción, distribución, metabolización y excreción. Globalmente, la metabolización y excreción pueden agruparse bajo el término eliminación y, junto con la distribución, reciben la denominación de disposición.

- **LIBERACIÓN**

Constituye la “salida” del fármaco de la forma farmacéutica que lo transporta. Por lo general, implica la disolución del fármaco en algún medio corporal. Mediante la aplicación de procesos farmacotécnicos adecuados se puede conseguir modular la velocidad de liberación, pudiéndose liberar rápidamente o, de forma alternativa, efectuarse de un modo mucho más lento. Entre los factores que influyen en la velocidad de liberación pueden citarse:

- Tamaño de partícula del fármaco: Para una misma cantidad, un menor tamaño de partícula dará lugar a un aumento de la superficie de contacto entre el fármaco no disuelto y el medio de disolución y, por tanto, a una mayor velocidad de disolución. Por ello, en el caso de los fármacos muy poco solubles en agua, es habitual utilizar polvo micronizado con el fin de conseguir incrementar su velocidad de disolución. Pero, al disminuir el tamaño de partícula, aumentará su reactividad y, por tanto, la posibilidad de degradación si el fármaco es inestable en el medio gástrico o provocar efectos indeseables locales, si se trata de productos irritantes.
- Solubilidad del fármaco: por regla general, los fármacos suelen ser ácidos o bases débiles. Por ello, su solubilidad varía enormemente en función del pH del medio donde se encuentren. Así, los fármacos básicos se disuelven mucho más fácilmente en un medio ácido, como el gástrico, mientras que los ácidos lo hacen preferentemente en medio alcalino. De este modo, pequeñas modificaciones del pH del medio de disolución pueden hacer variar la solubilidad de una determinada sustancia y, por ello, aumentar o disminuir la fracción ionizada, que es la más soluble en agua, con las consiguientes implicaciones que conlleva a efectos de disolución y absorción. Además, existen otros factores que influyen de forma notable sobre la solubilidad de un fármaco: tal es el caso de la formación de sales y ésteres o la elección de diferentes polimorfos.

- Formulación del medicamento: el tipo de excipientes que se incluyan en la formulación juega un importante papel, ya que según sea su naturaleza (hidrófila o lipófila) pueden favorecer o dificultar el contacto entre el fármaco y los líquidos corporales, hidrófilos, y así modificar su velocidad de disolución.
- Técnica de elaboración: en algunas formas farmacéuticas, la técnica de elaboración utilizada no presenta mucha relevancia en cuanto a los aspectos de liberación pero, en ciertos casos, como en los comprimidos, puede ser un factor determinante.
- Tipo de forma farmacéutica utilizada: junto a la formulación y a la técnica de elaboración, la forma galénica adoptada por el medicamento posibilita la obtención de velocidades de liberación más o menos rápidas en función de los deseos del fabricante. De modo muy general, la velocidad de liberación de las diferentes formas galénicas va a mantener, de mayor a menor, el siguiente orden: soluciones acuosas, emulsiones O/A, soluciones oleosas, emulsiones A/O, suspensiones acuosas y suspensiones oleosas para las formas líquidas. En el caso de las formas sólidas: polvos y granulados, cápsulas de gelatina duras, comprimidos y grageas.

- **ABSORCIÓN**

Podría afirmarse que es la verdadera entrada del fármaco en el organismo, atravesando diferentes membranas. Evidentemente, sólo cabe hablar de absorción en el caso de una administración extravasal, ya que si un medicamento se administra directamente en un vaso sanguíneo, no se produce ni liberación ni absorción. La absorción implica el paso de las moléculas del fármaco a través de una o más membranas biológicas, antes de llegar a la circulación sistémica. Por tanto, es necesario describir brevemente las características de estas membranas. La membrana celular está constituida por una doble capa de fosfolípidos, que orientan sus cadenas hidrocarbonadas, hidrófobas, hacia el interior, frente a frente. La parte hidrófila de dichas moléculas se orienta hacia el exterior, estando en contacto con los medios acuosos extra e intracelulares. Por otra parte, existen proteínas globulares que se sitúan recubriendo algunas zonas o incluyéndose entre los lípidos, así como poros de diámetro variable, entre 8 y 80 Å, aproximadamente, según el tipo de membrana. El paso de los fármacos a través de estas membranas puede efectuarse siguiendo diferentes vías:

- ▲ Difusión pasiva: es el mecanismo de absorción más utilizado por los fármacos. El flujo del fármaco a través de la membrana se lleva a cabo debido a la existencia de un gradiente de concentración. Sigue una cinética de primer orden, en la que la velocidad de transferencia es proporcional a la concentración del fármaco en el lugar de absorción. La velocidad de difusión es función directa de la superficie de absorción, del coeficiente de difusión del fármaco a través de la membrana y de la diferencia de concentraciones a un lado y otro de la misma; es función inversa del espesor de la membrana. La difusión pasiva no requiere gasto

de energía.

- Filtración: en este caso, el paso del fármaco a través de la membrana se efectúa a través de los pequeños poros que la atraviesan. Puede ser útil solamente en el caso de pequeñas moléculas hidrosolubles. No gasta energía.
- Transporte activo: este tipo de mecanismo se efectúa en contra de un gradiente de concentración. Necesita transportadores, puede sufrir procesos de saturación y necesita un aporte de energía. No es demasiado utilizado en el caso de los fármacos.
- Difusión facilitada: también utiliza transportadores. Se distingue del transporte activo en que no se lleva a cabo en contra de un gradiente de concentración y, por tanto, no consume energía. Poco utilizada para fármacos.
- Pinocitosis y fagocitosis: en este caso, la membrana se invagina, englobando una gota de líquido extracelular (pinocitosis) o una partícula sólida (fagocitosis), para depositarla, posteriormente, en el interior de la célula. Es poco habitual.

Por regla general, los fármacos se absorben mediante difusión pasiva o mediante difusión convectiva (paso a través de poros). Para que puedan producirse estos procesos es necesario que el principio activo se encuentre disuelto en el lugar de absorción. Por ello, en el caso de ciertos fármacos muy poco solubles, la disolución es una etapa limitante de la absorción. Según la vía de administración seleccionada, el proceso de absorción presentará ciertos matices particulares.

▲ VÍA ORAL

Cuando se administra un medicamento por vía oral, éste debe superar diferentes etapas antes de acceder a la circulación general. Después de pasar por el esófago, el medicamento llega al estómago, lugar inespecífico de absorción, con un pH ácido que oscila en torno a las dos unidades. Debido a ello, la disolución de los fármacos ácidos queda dificultada, mientras que la de los básicos se va a encontrar favorecida. Por otra parte, los fármacos ácidos se encuentran mayoritariamente en forma no ionizada, liposoluble, lo que contribuiría a su absorción, mientras que en los básicos predominará la forma ionizada, más hidrosoluble, lo que dificulta el paso a través de las membranas por difusión pasiva. Es necesario recordar también que ciertas sustancias son inestables en el medio ácido gástrico. Por ello, si permanecen durante demasiado tiempo en él pueden sufrir cierta degradación, lo que dará lugar a un descenso del grado o intensidad de absorción. A continuación, el fármaco, disuelto o no, accede a través del píloro al intestino delgado, donde encontrará un pH que oscila entre las 5,5 y 7,5 unidades, aproximadamente. En este lugar se va a producir la absorción de la mayoría de los fármacos, ya que se trata de una zona específicamente preparada para ello debido a una serie de factores. Entre ellos se debe citar, en primer lugar, la gran superficie disponible para la absorción, pero no sólo por su longitud (600 cm en el hombre, aproximadamente), sino sobre todo por los pliegues, vellosidades y microvellosidades que hacen que la superficie total efectiva de

absorción sea de unos 200 m² en un adulto. Otro factor importante que hay que tener en cuenta es el flujo sanguíneo, bastante más elevado en este lugar (1.000 ml/min) que en el estómago (250 ml/min). En tercer lugar, se puede citar la presencia de la bilis que se vierte en el duodeno, lo que favorecerá la absorción de los fármacos a través de diferentes mecanismos. Asimismo, se debe mencionar que aquellos fármacos que se absorban por mecanismos activos, con ayuda de los transportadores, solamente podrán hacerlo a este nivel, puesto que es el único lugar del tracto gastrointestinal donde se encuentran presentes. Pero, al igual que sucedía en el estómago, en el intestino delgado también se puede producir la degradación de algunos principios activos debido, sobre todo, a ciertas enzimas situadas en el lumen o en la pared intestinal. Finalmente, a través de la válvula íleocecal, se accede al colon. En la mayoría de los casos, el fármaco ya se habrá absorbido en su totalidad, si bien, en otras ocasiones, puede que no lo haya hecho completamente y quede algo disuelto, o que incluso permanezca cierta cantidad remanente por disolver, si su velocidad de disolución es demasiado baja. El colon es un lugar inespecífico de absorción, mostrando características mucho más desfavorables que el duodeno, yeyuno e íleon a estos efectos. Al igual que en casos anteriores, los fármacos pueden sufrir cierta degradación, principalmente, debida a enzimas procedentes de la flora bacteriana colónica. Una vez que el fármaco ha sido absorbido en cualquier lugar del tracto gastrointestinal, es transportado por la vena porta hasta el hígado, debiendo atravesar este órgano antes de llegar a la circulación general. Si el fármaco se metaboliza considerablemente a este nivel, sufrirá una importante degradación, accediendo a la circulación sistémica sólo una cierta fracción de la cantidad absorbida. Este proceso recibe el nombre de efecto de primer paso hepático y puede conducir a una reducción e, incluso, a la desaparición de la actividad del fármaco. Entre los fármacos que sufren este proceso pueden citarse: codeína, lidocaína, morfina, imipramina, pentazocina y propranolol. También es necesario subrayar la importancia que puede ejercer la velocidad de vaciado gástrico sobre la intensidad y/o velocidad de absorción de ciertos fármacos. De forma muy general, se puede afirmar que una menor permanencia del fármaco (ácido o básico) en el estómago va a dar lugar a un aumento en su velocidad de absorción, si se hace a través de mecanismos pasivos. Por el contrario, los que sufran procesos activos de absorción y aquéllos que posean una velocidad de disolución muy baja, tendrán una menor intensidad de absorción. Entre los factores fisiológicos y patológicos que pueden acelerar la velocidad de vaciado gástrico pueden citarse la ingestión de líquidos, bebidas frías, el ejercicio físico moderado, la existencia de úlcera duodenal, etc. Entre los que la disminuyen se pueden mencionar los alimentos (sobre todo si son ricos en lípidos), un aumento en la viscosidad o presión osmótica del contenido gástrico, el ejercicio físico fuerte, la mayoría de los procesos patológicos a nivel gástrico, etc.

B) CLASIFICACIÓN PATOGENICA DE LA MALABSORCIÓN

La clasificación patogénica del síndrome de malabsorción la hacemos teniendo en cuenta en qué fase del proceso se produce la alteración primordial. Debemos tener en cuenta que estos procesos están muy interrelacionados y a veces su clasificación exacta es compleja (6).

1) Alteraciones de la digestión

A) Orales

Las alteraciones de la masticación pueden ser producidas por malos hábitos de comida, por alteraciones o carencia de las piezas dentarias o bien por alteraciones de la mandíbula o de los músculos masticatorios. En los ancianos son muy comunes por alteración de las piezas dentarias, lo que les hace llevar dietas que pueden ser carenciales, ya que prefieren comer alimentos blandos, que haya que masticar poco como la leche, o los dulces blandos y evitar la carne las frutas y verduras, que precisan de una mayor masticación.

Hiposialia, es una causa rara de alteración de la digestión, pero la vemos en algunas enfermedades como el síndrome de Sjögren.

B) Gástricas

La salida rápida de los alimentos del estómago ocurre en los sujetos que han sido sometidos a cirugía gástrica o que tienen fístulas entre el estómago y el intestino. En estos casos hay una disminución del tiempo de digestión gástrica, no produciéndose una trituración de los alimentos por el estómago y también se produce un tiempo inadecuado de acción del clorhídrico y la pepsina sobre los alimentos.

La hipoacidez es otra causa de alteración de la digestión de origen gástrico. Se produce hipoacidez en los sujetos operados de estómago (gastrectomía) y también en los que tienen gastritis atrófica o atrofia gástrica. La falta de ácido y pepsina altera la digestión.

La hiperacidez también altera la digestión. Ocurre en los sujetos con gastrinoma * El exceso de ácido produce una alteración de sales biliares y de los enzimas pancreáticos, que quedan incapacitados para digerir los alimentos. También se altera la mucosa intestinal, con lo que, además hay una alteración de la absorción.

C) Hepatobiliares

La disminución de las sales biliares, por disminución de su síntesis o su secreción al intestino, da lugar a que no se formen las micelas grasas y que no se solubilicen de las grasas, no pudiendo ser atacadas por las lipasas.

D) Pancreáticas

La insuficiencia pancreática exocrina, cuya causa más común es la pancreatitis crónica, conlleva la ausencia de degradación de los nutrientes por las enzimas pancreáticas. Los procesos más importantes son la falta de actuación de la amilasa sobre los hidratos de carbono, de las enzimas

lipolíticas sobre los lípidos y la falta de actuación de las proteasas para degradar las proteínas.

E) Alteraciones de las sales biliares

Se producen alteraciones de las sales biliares en los siguientes casos:

- ⤴ Síndrome de sobre-proliferación bacteriana: Cuando proliferan excesivamente las bacterias en la luz del intestino delgado se producen una serie de alteraciones complejas entre ellas tenemos:
 - Desconjugación de las sales biliares → reabsorción rápida de las mismas → falta de las sales biliares en la luz intestinal lo que lleva a una falta de formación de las micelas grasas con mala digestión de los lípidos. Las bacterias que han proliferado mucho consumen para si nutrientes esenciales, como la vitamina B12, de forma que el organismo sufre carencia de los mismos.
- ⤴ Síndromes de hipersecreción gástrica: La hipersecreción gástrica ácida lleva a la alteración de las sales biliares, lo que produce su precipitación al volverse insolubles, que llevan a una alteración funcional y a la falta de formación de las micelas grasas, con mala digestión de estas.
- ⤴ Alteraciones del ciclo entero-hepático de las sales biliares: Las sales biliares se vuelven a utilizar, reabsorbiéndose en el íleon terminal. Las enfermedades que alteran esta zona del intestino disminuyen su reabsorción.
- ⤴ Medicamentos que disminuyen la reabsorción de las sales biliares: Medicamentos como la colestiramina y la neomicina hacen que se interrumpa el circuito enterohepático de las sales biliares, al inhibir su reabsorción, de esta forma las sales biliares se pierden por las heces y, por tanto, que no se vuelvan a utilizar.

2) Alteraciones de la absorción

A) Disminución de la superficie de absorción

Si se elimina una cantidad suficiente de mucosa intestinal se llega a producir una malabsorción. Para que esto ocurra debe eliminarse mucha mucosa, pues hay más superficie mucosa de absorción que la necesaria. La resección intestinal es un ejemplo de este cuadro, pero como decimos deben de llevarse a cabo resecciones bastante amplias, para que se produzca una autentica malabsorción. Hay que tener en cuenta que cada zona del intestino tiene una absorción diferenciada (p. ej. el duodeno absorbe el hierro, el íleon terminal absorbe la vitamina B12) por lo que no solo es importante la cantidad en que disminuye la superficie de absorción, sino también que zonas concretas del intestino han sido resecaadas.

La fístula o cortocircuito, que une un asa intestinal con otra situada más distalmente, hace que el contenido intestinal no pase por una zona del intestino, que se pierde para la absorción.

B) Enfermedades de la mucosa intestinal

Hay algunas enfermedades genéticas de la mucosa intestinal, como la deficiencia de disacaridasas. De ellas la más frecuente es la deficiencia de lactasa. En este caso cada vez que el paciente toma lactosa, esta no se puede absorber, con lo que finalmente las bacterias intestinales la degradan, dando lugar a productos que inducen diarrea.

En la enfermedad celíaca el paciente tiene intolerancia al gluten, que es una proteína que se encuentra en los cereales, produciéndose una destrucción de la mucosa intestinal siempre que el paciente ingiera el gluten. Esta destrucción de las células mucosas produce un síndrome de malabsorción muy intenso. La abstinencia al gluten hace que la mucosa se regenere y que desaparezca el síndrome de malabsorción.

Enfermedades inflamatorias o infiltrativas como la enteritis regional o algunos tipos de linfoma que afecta a la mucosa intestinal, y pueden destruir partes extensas de la mucosa donde se produce la absorción. Llega un momento en que las pocas zonas de mucosa indemne son incapaces de llevar a cabo una adecuada absorción, produciéndose un síndrome de malabsorción.

3) Alteraciones del transporte

A) Alteraciones de la circulación linfática

Las enfermedades que producen una alteración de los linfáticos, sobre todo su obstrucción, impiden el paso de los ácidos grasos de cadena larga y los monoglicéridos a su través, por lo que estos compuestos se estancan en la mucosa intestinal, impidiendo que se absorban más moléculas de los mismos, y provocando así una malabsorción selectiva. Ejemplo de estas enfermedades es el linfoma, que produce obstrucción de los ganglios linfáticos.

B) Alteraciones de la circulación sanguínea

Cuando existe un bloqueo parcial del retorno venoso del intestino, como ocurre en la insuficiencia cardíaca, la pericarditis constrictiva o la hipertensión portal, se produce un enlentecimiento del transporte de los nutrientes, que es responsable de que estos se acumulen en el enterocito, impidiendo, por tanto, la absorción de nuevos nutrientes en la luz intestinal.

En la insuficiencia arterial vascular mesentérica se produce otra alteración, que es la falta de irrigación arterial de la mucosa y por tanto una carencia de oxígeno en los enterocitos, que de esta forma no pueden cumplir adecuadamente su función de absorción. Ejemplos de esta mala irrigación arterial son las lesiones obstructivas de las arterias mesentéricas por arteriosclerosis, o bien el defecto de irrigación que se produce como consecuencia de la insuficiencia cardíaca izquierda, al disminuir el volumen-minuto cardíaco, disminuye de forma importante el aporte de sangre a la circulación esplénica.

FISIOPATOLOGÍA DE LA MALABSORCIÓN

La falta de absorción de los nutrientes tiene como consecuencia que estos escaseen en el organismo, produciéndose manifestaciones carenciales. También la falta de absorción es responsable de que ocurran alteraciones en el funcionamiento digestivo, que se deben sobre todo al aumento de los contenidos no absorbidos en el tubo digestivo, y que se eliminan en gran cantidad por las heces.

La carencia de nutrientes produce:

- ▲ Adelgazamiento y desnutrición: Por la falta de calorías contenidas principalmente en las grasas y los hidratos de carbono.
- ▲ Déficit de proteínas, vitaminas (A, complejo B, D, K... etc.) y minerales (Fe, Ca,...etc.).

Todo esto se traduce en las siguientes alteraciones fundamentales en los distintos órganos y sistemas:

a) Alteraciones cutáneo-mucosas, que se deben a que tanto la piel como las mucosas son tejidos sometidos a un recambio celular intenso y por tanto requieren los nutrientes para mantener este ritmo de recambio. Clínicamente se manifiesta como: Glositis, queilosis, eccema... etc.

b) Alteraciones músculo-esqueléticas, debido a que los músculos se atrofian por falta de calorías y proteínas y los huesos tienen que desprenderse de su matriz proteica y mineral para contribuir a otras necesidades orgánicas. Clínicamente se manifiestan como osteoporosis, osteomalacia y atrofia muscular.

c) Alteraciones neurológicas y oculares, fundamentalmente por la falta de vitamina A y del complejo B. Clínicamente se manifiestan por alteraciones oculares (ceguera nocturna, xeroftalmía), neuropatía periférica y otras.

d) Alteraciones sanguíneas, por falta de vitamina B12, ácido fólico, hierro... etc.: Anemia macrocítica o microcítica.

e) Trastornos hemorrágicos, por falta de vitamina K.

f) Alteraciones endocrinas y genitales, por falta de calorías y proteínas. Clínicamente lo más frecuente es hipopituitarismo, amenorrea y pérdida de la libido.

g) Otras: Alteraciones en el manejo del agua por el organismo... etc.

El aumento de los contenidos no absorbidos en el tubo digestivo tiene como consecuencias más importantes: aumento de los contenidos en el intestino delgado y grueso; la fermentación bacteriana de los mismos.

Las consecuencias clínicas son:

a) Distensión abdominal: Aumento del contenido en el tubo digestivo.

b) Diarrea: Aumento en heces de grasas (esteatorrea), de proteínas (creatorrea) y de glúcidos (amilorrea) y otros nutrientes no absorbidos, así como de agua.

c) Disminución de la absorción de agua y electrolitos y aumento de la excreción de agua en

las heces.

d) Disminución de la absorción de ácidos biliares, lo que lleva a su aumento a nivel del colon, lo que da lugar a una diarrea.

e) Flatulencia: Producida por fermentación bacteriana de los carbohidratos que da lugar a gas.

C) TUBERCULOSIS INTESTINAL: El agente causal y tratamiento

Mycobacterium tuberculosis fue descubierto por Robert Koch en 1882. Perteneció al género *Mycobacterium*, que agrupa a más de 120 especies, la mayoría de ellas ambientales y no patógenas, y a las que se conoce como micobacterias no tuberculosas (MNT). *M.tuberculosis* está integrado en el complejo *M.tuberculosis* (MTC), con otras 5 especies: *M.bovis*, *M.africanum*, *M. caprae*, *M.microti* y *M.canett*. *M.tuberculosis* es un bacilo gram-positivo, aerobio, con preferencia por tejidos bien oxigenados. Es un patógeno intracelular obligado y desencadena respuesta de la inmunidad celular. Aunque también afecta a animales domésticos o salvajes, los humanos son el hospedador preferente. Se divide lentamente, cada 18-20h, en comparación a los 20min de la mayoría de bacterias. La pared celular es rica en lípidos, con una capa característica de ácidos micólicos, que le confiere ácido-alcohol resistencia en las tinciones. Las dos últimas propiedades, junto con la capacidad de entrar en metabolismo latente cuando se ve agredido, le confieren una especificidad que explica la clínica y la respuesta a las pruebas diagnósticas y el tratamiento. En la práctica diagnóstica, los integrantes de MTC son difícilmente diferenciables entre sí por características fenotípicas, por lo que se identifican como MTC sin diferenciar, aunque en más del 95% se trata de *M. tuberculosis*.

FISIOPATOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS INTESTINAL

La tuberculosis extrapulmonar afecta aproximadamente al 20% de los casos con tuberculosis (TB) en individuos inmunocompetentes y al 20% de los casos en pacientes VIH-infectados. Se trata de una forma extrapulmonar de TB que puede implicar cualquier aspecto relacionado con el tracto gastrointestinal. Representa entre un 1 y 3% de la tuberculosis mundial, y representa la sexta más frecuente forma de tuberculosis extrapulmonar (después de la linfática, genitourinaria, la tuberculosis que afecta a huesos y articulaciones, la miliar y la meníngea). La epidemiología de la tuberculosis enteritis varía extensamente en todo el mundo, influenciada en parte por la edad, sexo, factores socioeconómicos, estatus inmune, y el genotipo de *Mycobacterium tuberculosis*. Adultos jóvenes, sobre todo mujeres, son las más afectadas en regiones como Pakistán, Turquía, y el este de África.

Previa a la terapia antituberculosa, la evolución gastrointestinal de la patología fue observada en el 55-90% de los pacientes con tuberculosis pulmonar activa.

1) PATOGÉNESIS DE LA TUBERCULOSIS ENTERITIS

Está atribuída a 4 mecanismos:

- Deglución de esputo infectado
- Diseminación hematógena desde tuberculosis pulmonar activa o tuberculosis miliar (TB)
- Ingestión de leche o comida contaminada
- Diseminación contagiosa desde órganos adyacentes

La región ileocecal es el sitio más común de desarrollo de tuberculosis intestinal. La afinidad de *M. Tuberculosis* por este sitio puede que se deba a la relativa estática y a la abundancia de tejido linfático de la región. El microorganismo penetra la mucosa y se localiza en la submucosa del tejido linfático, donde inicia una reacción inflamatoria, con la consecuente linfagitis, formación de granuloma, necrosis, ulceración de la mucosa y formación de cicatrices en la zona.

La lesión intestinal puede ser categorizada de la siguiente manera:

- Ulcerativa (60%), caracterizada por múltiples úlceras superficiales normalmente con orientación transversal/circunferencial respecto al eje largo del intestino delgado.
- Hipertrófica (10%) caracterizada por cicatrices, fibrosis y lesiones pseudopulmonares.
- Ulcero-hipertrófica (30%) caracterizada por una masa inflamatoria alrededor de la válvula ileocecal con las paredes del intestino delgadas y ulceradas.

2) MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas de la tuberculosis son relativamente vagos y poco específicos. Su presentación puede ser aguda, crónica, o aguda con evolución a crónica desde semanas a meses, siendo esto último lo más común. Por ello, el diagnóstico de la tuberculosis ileocecal puede ser difícil y requiere un alto índice de sospecha, sobre todo en grupos de alto riesgo.

⤴ SÍNTOMAS

El dolor abdominal no específico es el síntoma más común, dándose en el 80-90% de los pacientes. Además, pueden producirse anorexia, fatiga, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso corporal, diarrea, estreñimiento, y sangre en heces. En el cuadrante inferior derecho puede haber una masa abdominal en el 25-50% de los pacientes. La presencia de ascitis ayuda para distinguir tuberculosis ileocecal de la enfermedad de Crohn (ya que la ascitis no es común en la enfermedad de Crohn). Puede producirse una fistula y una constricción intestinal. La obstrucción intestinal es la complicación más común, y puede deberse a la progresiva constricción.

⤴ ANÁLISIS DE LABORATORIO:

Los análisis de laboratorio rutinarios pueden demostrar una breve anemia y un aumento en el porcentaje de sedimentación en el 50-80% de los pacientes. El recuento de glóbulos blancos suele ser normal.

La prueba de la tuberculina en la piel es positiva en la mayoría de los pacientes con tuberculosis

intestinal, pero es un valor limitado, ya que no diferencia entre la enfermedad activa y la sensibilización previa mediante contacto por vacuna. De la misma manera, puede observarse una liberación de interferón gamma, pero no puede utilizarse para distinguir entre enfermedad activa y latente.

3) TRATAMIENTO

Los pacientes con un bajo grado de obstrucción pueden responder al tratamiento antituberculoso, y la mayoría con leves o moderadas constricciones intestinales que pueden ser manejadas. La obstrucción intestinal es la complicación más común y puede deberse a constricciones progresivas. La curación tras establecer la terapia antituberculosa puede dar como resultado el cese de la sintomatología. Aquellos con múltiples o severas obstrucciones son menos propensos a responder a la terapia médica, y pueden requerir intervención quirúrgica si la obstrucción es muy grande.

✓ ANTECEDENTES

El tratamiento de la tuberculosis intestinal depende de la agudeza de la presentación y está asociada con las complicaciones. En presencia de obstrucción de bucle cerrado, isquemia intestinal, perforación intestinal, sangrado masivo, o peritonitis, se justifica una exploración quirúrgica de urgencia con el tratamiento específico. Consecuentemente, la terapia antituberculosa podría iniciarse una vez el paciente esté estabilizado de la operación. En la enfermedad subaguda, la iniciación del tratamiento antituberculoso puede dar como resultado a una rápida respuesta clínica relativa, con la mejora de los síntomas en menos de dos semanas.

En general, el tratamiento médico de la tuberculosis intestinal es similar al de la tuberculosis pulmonar, con los quimioterápicos antituberculosos convencionales: **RIPE**: Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida y Etambutol durante dos meses, seguido de Rifampicina e Isoniacida (**IR**) durante 4 ó 7 meses más. La mayoría de países se adhieren a las directrices de la OMS del tratamiento directamente observado, de corta duración (DOTS) administrado diariamente o tres veces a la semana. En el futuro, en un ensayo aleatorizado, tanto DOTS (RIPE 3 veces a la semana durante 2 meses seguido de IR tres veces a la semana durante 4 meses), como una quimioterapia diaria (RIPE durante 2 meses seguido de IR durante 7 meses) fueron igualmente efectivos en la curación de la tuberculosis ileocecal y colónica en el 79 y 75% de los pacientes, respectivamente.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTITUBERCULOSOS

M. tuberculosis es inhibido *in vitro*, a concentraciones alcanzables en suero humano en dosis terapéuticas, por una serie de antimicrobianos que son conocidos como agentes antituberculosos y han sido clasificados tradicionalmente en los siguientes grupos (5):

- Antituberculosos mayores: isoniacida, rifampicina.

- Antituberculosos secundarios: pirazinamida, estreptomina, etambutol.
- Antituberculosos menores: PAS.

La rifampicina es un antibiótico semisintético. Corresponde a la 3-(4-metil-1-piperazinil-iminometil) rifamicina S.V., activa frente a bacterias Grampositivas (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), algunas micobacterias, especialmente *Mycobacterium tuberculosis*, *M.bovis*, *M.leprae* y muchas estirpes de *M.kansasii*, y frente a algunas bacterias Gram-negativas. Las concentraciones inhibitorias mínimas son generalmente de 0,002-0,5 µg/ml para los gérmenes Gram-positivos, de 0,005-2 µg/ml para las micobacterias y de 1-10 µg/ml para los Gram-negativos. Como sucede con otras sustancias antituberculosas, si la rifampicina se emplea sola, rápidamente emergen micobacterias resistentes. No presenta resistencia cruzada con otros antibióticos, excepto con las demás rifamicinas.

La isoniazida es bactericida para los microorganismos en rápida división. Actúa específicamente sobre *Mycobacterium tuberculosis* y algunas micobacterias atípicas (*M. bovis*). Carece de actividad sobre bacterias, hongos y virus. La isoniazida es altamente eficaz en el tratamiento de la tuberculosis inducida experimentalmente en animales. En el mecanismo de acción de la isoniazida, se han propuesto diversas hipótesis. La acción primaria de la isoniazida sería la inhibición de la biosíntesis de los ácidos micólicos, que son componentes lipídicos específicos e importantes de la membrana de las micobacterias. Penetra con facilidad en la célula y es igual de eficaz frente a los bacilos que están creciendo en el interior de la célula que frente a los que están creciendo en medios de cultivo. La isoniazida es un fármaco de gran potencia terapéutica que por su bajo peso molecular le confiere una elevada capacidad de difusión. Su acción farmacoterapéutica no se modifica por las variaciones de pH del medio y, gracias a esta propiedad, licúa las caseificaciones (limpieza de cavernas).

El mecanismo de acción del etambutol no se conoce completamente. Difunde en el interior de la micobacteria y parece que suprime la multiplicación al interferir en la síntesis de ARN. Únicamente es efectivo contra micobacterias en proceso de división activa.

La aparición de resistencia constituye el principal problema del tratamiento. Podemos clasificar las cepas en sensibles y cepas resistentes, que se desarrollarían en presencia de antimicrobianos por selección de mutantes resistentes, y que aparecen en forma espontánea con diferente frecuencia para los fármacos antituberculosos. Es de importancia reseñar los conceptos de: resistencia primaria, aquella que muestran las cepas de enfermos que nunca recibieron tratamiento; resistencia secundaria, la que es consecutiva generalmente a un tratamiento incorrecto. El único mecanismo demostrado hasta el presente capaz de originar resistencia en *M. tuberculosis* es el resultado de mutación espontánea a nivel cromosómico.

Del análisis de los principales factores que favorecen la aparición de mutantes resistentes en

M. tuberculosis surge la necesidad de una terapéutica combinada, ya que esta permite la destrucción de bacilos resistentes a un fármaco a través de los otros. El problema emergente actualmente en algunas poblaciones es la multirresistencia, siendo la población más afectada la de los pacientes VIH positivos. El tratamiento debe ser prolongado debido a que *M. tuberculosis* es una bacteria de crecimiento lento. Existen diferentes esquemas a nivel mundial (oscilan entre 4-12 meses) dependiendo de la edad del paciente, la localización de la enfermedad y el estado inmunitario.

✓ OBJETIVO

En los últimos años, el aumento de las resistencias de las cepas de bacterias resistentes ha estado acompañado a la escasez de nuevos antibióticos. Como consecuencia, es urgente desarrollar estrategias para preservar la actividad de los fármacos antimicrobianos existentes. A pesar de la muy eficiente actividad *in vitro*, algunos antibióticos no pueden aportar el valor terapéutico suficiente a través de las vías tradicionales de administración, principalmente a causa de las limitadas vidas medias *in vivo*, toxicidad, o débil biodistribución y farmacocinética. Estas dificultades pueden salvarse mediante sistemas de liberación sofisticados capaces de controlar la liberación de sus contenidos de manera coordinada.

Por lo tanto, con el objetivo de reducir los efectos adversos y la citotoxicidad de los fármacos antituberculosos, se desarrollaron diversas estrategias galénicas para el tratamiento de la tuberculosis intestinal.

✓ METODOLOGÍA

Dado que el presente trabajo se trata de una revisión bibliográfica de las estrategias galénicas para tratar la tuberculosis intestinal, se consultaron diferentes fuentes bibliográficas. Entre ellas se encuentra el Pubmed y el UpToDate, de donde se obtuvo información actualizada de artículos científicos; libros de texto para conseguir información detallada de la fisiología, fisiopatología, microbiología y farmacología de tracto gastrointestinal, de la tuberculosis intestinal, del agente causal, y de los fármacos empleados, respectivamente. Asimismo, se consultaron artículos científicos recientes para hacer una recopilación de las estrategias galénicas y aspectos tecnológicos de las formas farmacéuticas empleadas para salvar los problemas del tratamiento de la tuberculosis intestinal.

Todas las fuentes mencionadas son de alta fiabilidad, procurando siempre acudir a la información más actualizada.

✓ RESULTADOS

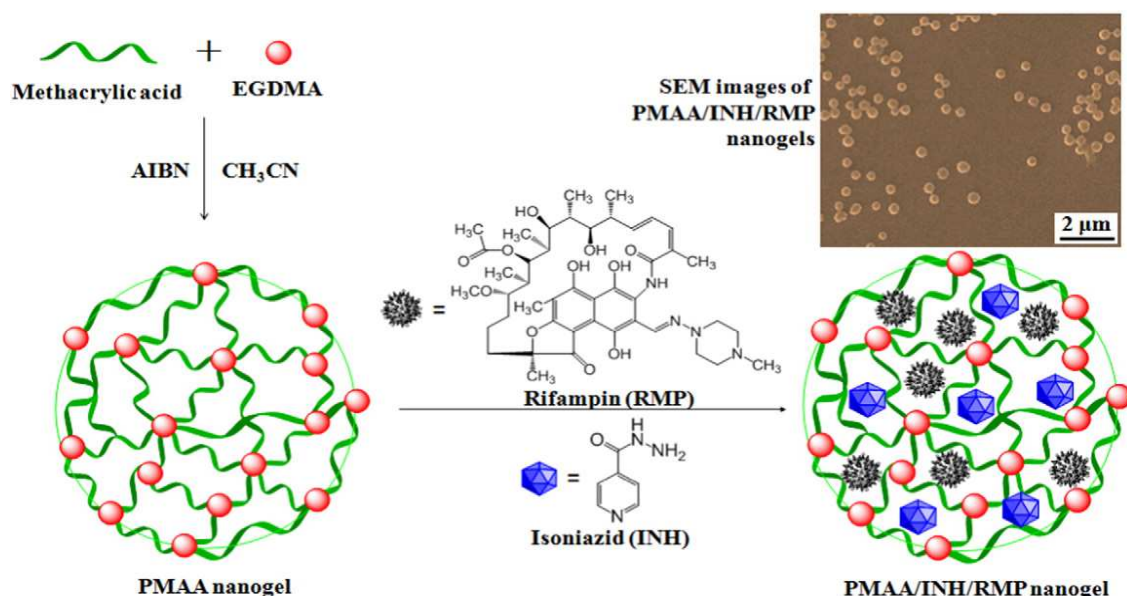
De entre toda la información consultada acerca de las nuevas estrategias galénicas desarrolladas

para salvaguardar los problemas del tratamiento de la tuberculosis intestinal se obtuvieron los siguientes resultados:

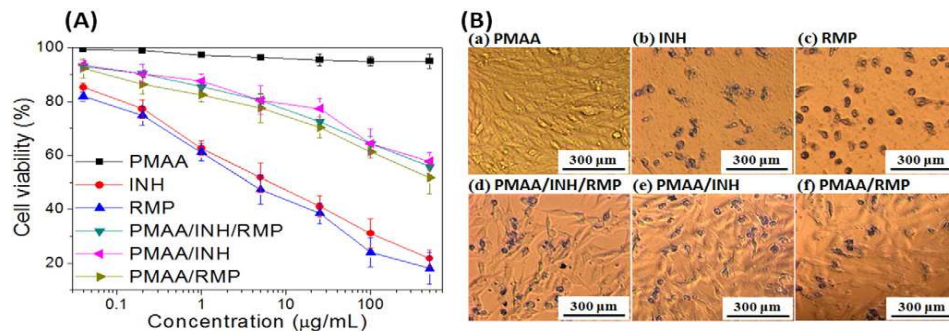
1) NANO GEL APMA/INH/RMP:

Con el objetivo de reducir los efectos adversos y la citotoxicidad de la Isoniacida (INH) y la Rifampicina (RMP) en el tracto digestivo, fue desarrollado un nanogel formado por ácido polimetacrílico (APMA) como transportador de la INH y RMP. Este nanogel fue preparado como tratamiento de la tuberculosis intestinal, causada por la resistencia antibiótica de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Fueron investigadas las propiedades de liberación *in vitro*, la morfología y el tamaño, las cuales fueron evaluadas en un medio gastrointestinal artificial a modo de simulacro, y mediante la acción antibacteriana a largo plazo, citotoxicidad, estabilidad, y actividad de este nanogel formado por APMA/INH/RPM para evitar la resistencia de MTB en el intestino.

El método de elaboración fue el siguiente:

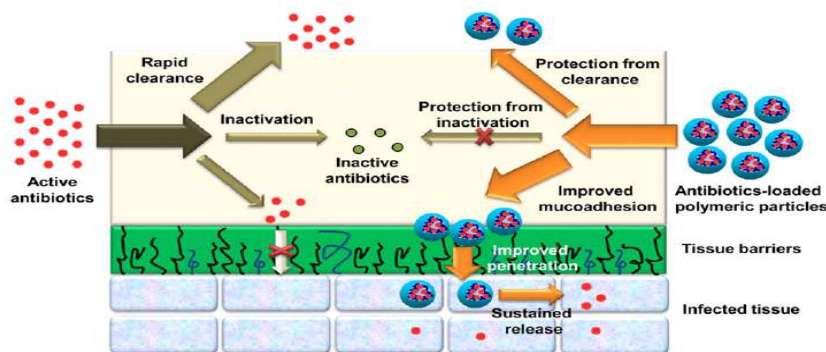


Los resultados indicaron que el nanogel APMA/INH/RMP demostró una extensa actividad antibacteriana en virtud del largo periodo de liberación de la RMP e INH. Esto supone que el nanogel de PMAA/INH/RMP ha presentado menor citotoxicidad que RMP e INH administradas de forma separada, lo que sugiere que la administración del nanogel puede llegar a ser más útil que las dosis de INH e RMP por separado para el tratamiento de MTB intestinal. Los aspectos novedosos de este estudio incluyen la evaluación de la citotoxicidad en la fase 3 del perfil del estudio, lo cual puede llegar a ser de utilidad en otros estudios de este campo. (2)



2) MICROESFERAS DE PLGA

Es una nueva estrategia de liberación para la acumulación selectiva de los antibióticos en el lugar de la infección, proporcionando una liberación del fármaco lenta y sostenida, y aumentando la acumulación y actividad de los antibióticos intracelulares, lo que permite la administración en periodos de tiempo más reducidos.



Las microesferas de PLGA (poliláctico-co-glicólido) que contienen RMP (rifampicina) liberan el fármaco prácticamente a una velocidad constante durante 20 días tras un retraso observado durante los 7 días iniciales a pH 7,4.

✓ **DISCUSIÓN**

En primer lugar, teniendo en cuenta el nanogel de APMA/INH/RMP usando el nanogel como transportador de la INH y/o RMP. Los resultados del estudio mostraron una morfología esférica uniforme, con un tamaño de partícula de 572 nm. La evaluación in vitro mostró que el nanogel de APMA/INH/RMP exhibió un comportamiento de liberación sostenida en el medio simulador del tracto gastrointestinal, y un mecanismo de transporte tipo III, lo que indica que la relajación estructural es comparable a la difusión. El nanogel de APMA/INH/RMP mostró un efecto antibacteriano aditivo contra las resistencias a RMP e INH, y alcanzó ms fácilmente la actividad antibacteriana a largo plazo que RMP e INH administrados de forma individual. El nanogel fue un nanomaterial relativamente biocompatible con la baja citotoxicidad, más que la RMP y la INH administradas de forma individual. Por lo tanto, el uso del nanogel de APMA como transportador de la INH y de la RMP hace la administración de ambos fármacos más segura y eficiente.

Respecto al uso de las microesferas de PLGA, los análisis farmacocinéticos revelaron que los fármacos incorporados en micropartículas de PLGA exhiben un mayor pico de concentración, y un mayor área bajo la curva de tiempo frente a concentración. Se observaron niveles de fármaco en plasma por encima de la CME durante más de 72 horas tras la administración del fármaco en un periodo de tiempo de 9 días en varios órganos. Asimismo, las nanopartículas de PLGA demostraron un aumento significativo en la biodisponibilidad de los antibióticos. Además, la combinación de econazol, moxifloxacino y RMP en las nanopartículas de PLGA dan lugar a una completa liquidación de las bacterias en aproximadamente 8 semanas. La inyección de nanopartículas y micropartículas de PLGA demostraron ser también una promesa para aumentar la biodisponibilidad de los fármacos y reducir la frecuencia posológica, consiguiendo así un mejor control de la tuberculosis. (3)

✓ CONCLUSIÓN

Dadas todas las ventajas mencionadas anteriormente en cuanto a la reducción de la citotoxicidad, aumento de la efectividad, y reducción de los efectos adversos de los fármacos antituberculosos, así como la prevención del desarrollo de resistencias de *Mycobacterium tuberculosis*, podemos concluir que el uso de sistemas de liberación de fármacos basados en la nanotecnología y en la utilización de recubrimientos como el nanogel de APMA podría ser una estrategia galénica más útil que la administración de fármacos antituberculosos por separado. Por ello, se insta a que se siga investigando y desarrollando este campo de la galénica, al ser una nueva tecnología innovadora que mejorará en gran medida el tratamiento de la tuberculosis intestinal.

✓ BIBLIOGRAFÍA

1. Louis-Michel, Wong Kee Song, Norman E Marcon; Tuberculous enteritis. Mar 2016.
2. Tao Chen, Qiang Li, Lina Guo, Li Yu, Zhenyan Li, Huixin Guo, Haicheng Li et Al; Lower cytotoxicity, high stability, and long-term antibacterial activity of a poly (methacrylic acid)/isoniazid/rifampin nanogel against multidrug-resistant intestinal *Mycobacterium tuberculosis*. September, 2015.
3. Meng-Hua Xiong , Yan Bao , Xian-Zhu Yang , Yan-Hua Zhu , JunWanga; Delivery of antibiotics with polymeric particles. February 2014.
4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).
5. FLOREZ. Farmacología Humana. Ed. Masson, 2003. GOODMAN y GILMAN
6. KUMAR, V., A. K. ABBAS, N. FAUSTO y J. C. ASTER. Robbins y Cotran - Patología estructural y funcional. Ed. Elsevier, 8ª ed., 1464 págs., 2010.