



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**ESTRATEGIAS GALÉNICAS EN EL SÍNDROME  
DE MALABSORCIÓN ORAL**

Autor: XINLEI, QIU

D.N.I.: X5295234-J

Tutor: DAMIÁN CÓRDOBA DÍAZ

Convocatoria: Junio 2016

## RESUMEN

- **Introducción:** El Síndrome de Malabsorción es un cuadro clínico que cursa con diarrea, esteatorrea, desnutrición, que se produce como expresión del trastorno en la absorción de uno o varios nutrientes, y que puede ser causado por diferentes enfermedades, entre las cuales me voy a centrar en la Enfermedad de Crohn, que es una enfermedad inflamatoria crónica, de origen idiopático, de carácter transmural, y puede afectar a cualquier tramo del tracto gastrointestinal, aunque su localización más frecuente es el íleon.
- **Objetivos:** el objetivo de este trabajo se centra en conocer las estrategias galénicas empleadas en los medicamentos utilizados para la Enfermedad de Crohn y las nuevas estrategias en investigación.
- **Metodología:** este estudio consta de una revisión bibliográfica utilizando las diferentes bases de datos como Google Escolar, PubMed, Scielo, Elsevier editorial.
- **Resultados:** El tratamiento actual utilizado se centra en cuatro grupos terapéuticos que son: 5-Aminosalicilatos, corticoides, inmunomoduladores y Anti-TNF. Los aminosalicilatos y los corticoides se administran mayoritariamente de forma oral, son susceptibles de provocar numerosos efectos adversos, y por ello se han diseñado varias estrategias galénicas como son los comprimidos recubiertos, los sistemas de liberación dependientes de pH y tiempo, y el sistema multimatrix, con el fin de conseguir menor biodisponibilidad sistémica obteniendo un efecto local en la zona de inflamación. Los inmunomoduladores y los Anti-TNF se administran de forma parenteral, ya que son macromoléculas complejas que ven dificultada su absorción por vía oral. Las nanopartículas han ganado gran importancia en las últimas décadas, ya que, gracias a su pequeño tamaño, permiten una mayor absorción a nivel intestinal.
- **Conclusión:** las diferentes estrategias galénicas empleadas en el tratamiento de la enfermedad de Crohn tienen como objetivo conseguir una terapia dirigida a la zona de inflamación con el fin de evitar los efectos adversos que pueden presentar los fármacos a nivel sistémico, y obtener así una mayor eficacia terapéutica.

# INTRODUCCIÓN

Se entiende por síndrome de malabsorción como la dificultad o pérdida de la capacidad de absorción de uno o más nutrientes por el intestino delgado durante el proceso de digestión.

El proceso de digestión y absorción de los nutrientes cursa con varias fases y cualquier alteración en una de ellas puede provocar la aparición del síndrome de malabsorción.

- **Fase luminal:** los carbohidratos, las proteínas y las grasas ingeridos son solubilizados e hidrolizados gracias a las sales biliares y secreciones pancreáticas.
  - Disminución de la disponibilidad de los nutrientes debido a:
    - Deficiencia de cofactores (anemia perniciosa)
    - Consumo de nutrientes (sobrecrecimiento bacteriano)
  - Alteración en la solubilización de las grasas como consecuencia de:
    - Reducción de la síntesis de sales biliares (enfermedad hepatocelular)
    - Alteración en la síntesis de sales biliares (colestasis crónica)
    - Inactivación de sales biliares (sobrecrecimiento bacteriano)
    - Aumento de la pérdida de sales biliares (enfermedad de íleon terminal)
    - Alteración en la liberación de colecistoquinina (enfermedad de la mucosa)
  - Alteración en la hidrólisis de los nutrientes a causa de:
    - Inactivación de lipasas (síndrome de Zollinger-Ellison)
    - Deficiencia enzimática (insuficiencia pancreática)
    - Tránsito intestinal rápido (resección, bypass intestinal)
- **Fase mucosa:** las enzimas de los enterocitos actúan sobre los nutrientes terminando la hidrólisis final. Comienza la captación y absorción de los sacáridos y péptidos, y los lípidos son captados por las células epiteliales, donde son procesados para ser exportados.
  - Pérdida extensa de mucosa (resección)
  - Enfermedad de la mucosa (enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn (EC), enteritis por radiación, enfermedad de Whipple, fármacos, infiltraciones)
  - Alteración del enterocito
    - Déficit de hidrolasa (déficit de lactasa)
    - Defectos de transporte (cistinuria de Hartnup)
    - Alteraciones en el procesamiento epitelial (abetalipoproteinemia)

- **Fase de transporte o liberación:** los nutrientes absorbidos, tanto sacáridos como péptidos, son incorporados a la circulación sanguínea, sin embargo, las grasas son exportadas a la linfa.
  - Insuficiencia vascular (ateromatosis, vasculitis)
  - Obstrucción linfática (linfagiectasis intestinal, pericarditis obstructiva)<sup>i</sup>

#### La Enfermedad de Crohn (EC)

La EC pertenece a un grupo de entidades clínicas que se denominan en general, Enfermedad inflamatoria intestinal (EII); dentro de este concepto se engloban además la colitis ulcerosa y la colitis indeterminada. La incidencia de EC ha aumentado en los últimos años, sobre todo en los países desarrollados; así en Europa se estima que 1-3 de cada 100.000 habitantes sufre esta patología. La EC y la colitis ulcerosa se caracterizan por presentar un proceso inflamatorio crónico de etiología desconocida que afecta primordialmente al intestino aunque también puede afectar a otras zonas, cursan con brotes y periodos de remisión.<sup>ii</sup>

La aparición de la enfermedad se relaciona con factores genéticos y ambientales. Se piensa que una conjunción de ambos produciría una lesión en el intestino debido a una mala regulación de la inmunidad intestinal, que puede ser provocado por el aumento de susceptibilidad de los enterocitos a diferentes agentes y el aumento de la permeabilidad intestinal. La EC se relaciona con diversas alteraciones genéticas puntuales, estas alteraciones pueden afectar tanto a la aparición de la enfermedad, como al curso clínico. Hay que destacar la alteración del gen NOD2/CARD15 del cromosoma 16, que codifica una proteína que interviene en la respuesta inmunológica innata contra las bacterias intraluminales del intestino. Esta mutación es más frecuente en personas con EC que en personas sanas, y es responsable de la aparición de la enfermedad en el 20% de los pacientes.

La EC suele comenzar a manifestarse entre los 15 y los 30 años, aunque también es frecuente durante la infancia. La prevalencia de la enfermedad es mayor en zonas urbanas, y en personas con un nivel socioeconómico más elevado. Se cree que la aparición de enfermedad guarda relación con la “hipótesis de higiene”, la cual sugiere que las personas con condiciones higiénicas más desarrolladas están más expuestas a sufrir este tipo de enfermedad, ya que no han desarrollado un repertorio inmunitario suficiente en la infancia. La población caucásica es más susceptible de sufrir EC, y existe una mayor incidencia en las mujeres que en los hombres.

## Síntomas

| Síntomas relacionados con alteraciones inmunológicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Síntomas generales                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Diarrea<ul style="list-style-type: none"><li>o Con focus o sangre</li><li>o Diarrea nocturna</li><li>o Incontinencia</li></ul></li><li>- Constipación</li><li>- Defecación acompañada de sangrado o dolor</li><li>- Urgencia para defecar</li><li>- Tenesmo</li><li>- Calambres y dolor abdominal</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Fiebre</li><li>- Pérdida de apetito</li><li>- Fatiga</li><li>- Sudores nocturnos</li><li>- Retraso en el crecimiento</li><li>- Amenorrea primaria</li></ul> |

## Complicaciones intestinales

- Hemorragia: no es común en EC pero las ulceraciones que se producen en el íleon pueden provocar sangrado masivo. Entre el 5-10% de los pacientes sufre ulceraciones.
- Perforación del peritoneo.
- Abscesos intraabdominales
- Estenosis y obstrucción: inflamación del intestino originando un proceso de estrechamiento
- Fístulas: es más frecuente en la zona perianal y perirrectal, se producen como consecuencia del proceso inflamatorio, de carácter transmural, y la presencia de ulceraciones. Es un signo clínico diferencial para distinguir entre EC y colitis ulcerosa. Pueden ser enterocutáneas (poco frecuente) o entero-entéricas.
- Megacolon tóxico: es una dilatación anormal del intestino grueso, acompañando de dolor abdominal, distensión, fiebre y que puede provocar shock. Es una complicación rara y de carácter agresivo que suele requerir de intervención quirúrgica en poco tiempo
- Neoplasia maligna: el riesgo de sufrir cáncer de colon aumenta con el tiempo y con una temprana edad de instauración.

## Complicaciones extraintestinales<sup>iii</sup>

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hepatobiliares</b>  | Afecta tanto a los hepatocitos como al árbol biliar, las manifestaciones que aparece antes del diagnóstico también pueden aparecer después de la resección del tramo de intestino afectado: hepatitis granulomatosa, colangitis esclerosante, esteatosis hepática o litiasis vesicular |
| <b>Bucales</b>         | Las aftas orales suelen tener curso paralelo a las manifestaciones intestinales.                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Fallo del medro</b> | Dificultad de mantener una velocidad de crecimiento adecuada, debido a la                                                                                                                                                                                                              |

|                         |                                                                                                                                           |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | malnutrición crónica provocada por malabsorción de los nutrientes. Descenso de los niveles de IFG-1, es un reflejo del estado nutricional |
| <b>Cutáneas</b>         | Eritema nodoso o pioderma gangrenoso                                                                                                      |
| <b>Urológicas</b>       | Fístulas enterovesicales, amiloidosis, hidronefrosis o nefrolitiasis                                                                      |
| <b>Oftalmológicas</b>   | Epicleritis, uveítis, glaucoma de ángulo estrecho o cataratas subcapsulares                                                               |
| <b>Articulares</b>      | Artritis que afecta sobre todo a las grandes articulaciones del miembro inferior, no es deformante, tiene carácter transitoria.           |
| <b>Cardiovasculares</b> | Endocarditis, hipercoagulabilidad provocando complicaciones tromboembólicas o aumento de factor V, VII y fibrinógeno.                     |
| <b>Pulmonares</b>       | Alveolitis fibrosante, bronquiectasias o derrames pleurales                                                                               |

### Clasificación

| CLASIFICACIÓN DE MONTREAL DE LA ENFERMEDAD DE CROHN <sup>iv</sup> |                           |                                                         |                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| (A) Edad de diagnóstico; (L) Localización; (B) Patrón clínico     |                           |                                                         |                                                          |
| (A)                                                               | (L)                       | (B)                                                     |                                                          |
| <b>A1:</b> < 17 años                                              | <b>L1:</b> Íleon terminal | <b>B1:</b> no estenosante, no fistulante o inflamatorio | <b>B1p:</b> inflamatorio con afección perianal asociado  |
| <b>A2:</b> 17-40 años                                             | <b>L2:</b> Colon          | <b>B2:</b> estenosante                                  | <b>B2p:</b> estenosante con afección perianal asociado   |
| <b>A3:</b> > 40 años                                              | <b>L3:</b> Ileocólica     | <b>B3:</b> fistulizante                                 | <b>B3p:</b> fistulizante con afección perianal asociado. |
|                                                                   | <b>L4:</b> TGI alto       |                                                         |                                                          |
|                                                                   | <b>L1+L4</b>              |                                                         |                                                          |
|                                                                   | <b>L2+L4</b>              |                                                         |                                                          |
|                                                                   | <b>L3+L4</b>              |                                                         |                                                          |

### Cambios en los pacientes con EC

- Existen alteraciones de la mucosa en los pacientes, debido a las anomalías de las uniones intercelulares que unen las células epiteliales, lo que provoca el paso de macromoléculas y antígenos hacia la lámina propia<sup>v</sup>. Como consecuencia de esta alteración, los fármacos acceden directamente a las células epiteliales, modificando notablemente su farmacocinética. En la fase de brote, el paciente sufre alteración de la motilidad, diarrea, lo que provoca un cambio en el volumen intestinal, el pH y la integridad de la mucosa.
  - o El tiempo de tránsito orocecal aumenta en los pacientes, pero el tiempo de tránsito en el colon disminuye. Muchos pacientes presentan un tiempo de tránsito en el colon 2 veces mayor, lo que dificulta el diseño de los fármacos dirigidos al colon.
  - o El pH a lo largo del intestino cambia en los pacientes, en el colon proximal el pH normal es de 6,8 y en los pacientes el pH es de 7,2, y en el colon distal la variación

del pH puede ser de 5,5 a 2,3. Estos cambios condicionan la formulación de los fármacos, ya que los diferentes niveles de pH pueden influir en el proceso de liberación.

- La selectividad del epitelio depende la *zonula occludens*, que influye en los diferentes mecanismos de transporte impidiendo el libre flujo de sustancias entre las células. En la EC se pierde la funcionalidad de la *zonula occludens* y la integridad del epitelio.
- Modificación de la flora intestinal debido a una alteración global en la interacción huésped-bacteria, por lo que el organismo no reconoce a las bacterias “propias” de la microbiota intestinal. La diversidad de la flora intestinal disminuye y aumentan especies como los *Bacteroides*, *Eubacteria* and *Peptostreptococcus*. Debido a ello la respuesta inmunológica se altera produciendo procesos inflamatorios crónicos.
- Alteraciones en el sistema inmune: en los pacientes con EC existe una activación no controlada de las células T CD4+, sobre todo de respuesta Th1, lo que provoca la destrucción tisular, daño vascular, adhesión y reclutamiento de células inflamatorias. Además existe un fallo en el mecanismo de defensa frente a la inflamación excesiva, los linfocitos T activados son resistentes a la apoptosis debido a una alteración en el mecanismo dependiente de IL-6. Como consecuencia de la alteración, los linfocitos CD4+ está activados permanentemente y se produce un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias, provocando inflamación crónica y daño tisular<sup>vi</sup>.

## OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es estudiar las estrategias galénicas empleadas en los medicamentos utilizados para el tratamiento de la Enfermedad de Crohn, teniendo en cuenta que la alteración en el proceso de absorción de nutrientes también afecta a los medicamentos de administración por vía oral. Se establecen los siguientes objetivos específicos para conseguir el objetivo general del estudio:

- Estudiar las diferentes enfermedades que cursan con síndrome de malabsorción oral y concretamente la EC.
- Analizar el tratamiento de la EC, incidiendo en las diferentes formas farmacéuticas comercializadas y los aspectos biofarmacéuticos de cada una de ellas.
- Evaluar las estrategias galénicas en investigación en el diseño de estos medicamentos.

## METODOLOGÍA

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica, utilizando diferentes bases de datos online como: **Google Académico**, buscador científico promovido por Google; **AEGASTRO** y **WGO**, organizaciones de gastroenterología que publican las guías prácticas sobre EII y libros sobre el tratamiento de EII; **PudMed**, promovido por US National Library of Medicine National Institutes of Health; **Science Direct**, base de datos de la editorial Elsevier, donde podemos encontrar revistas como Gastroenterología y Hepatología, EII actualizadas; **SciELO**, biblioteca virtual desarrollada por la Biblioteca Nacional de Ciencias de Salud; **AEMPS**, donde se encuentran las fichas técnicas de los medicamentos. Con el fin de conocer los tratamientos actuales de la Enfermedad de Crohn se consultaron diferentes web de interés clínico-sanitario como **Unidad de EII del Hospital Universitario La Princesa**, **GETECUU** (Grupo Española de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa) y **CCFA** (Crohn's & Colitis Foundation of America).

**PALABRAS CLAVES:** Síndrome de malabsorción, Enfermedad de Crohn, Crohn's Diseases, drug delivery, oral, topical.

## RESULTADOS Y DICUSIÓN

La heterogeneidad clínica de la EC requiere un tratamiento individualizado que depende de múltiples factores entre los que destacan la localización, la gravedad, el patrón evolutivo, la respuesta previa al tratamiento y la presencia de complicaciones.

| Fármaco utilizado e indicación                                                         | Formas farmacéuticas y nombre comercial <sup>vii</sup>                                                            | Aspectos biofarmacéuticos                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AMINOSALICILATOS (5-ASA)</b>                                                        |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                       |
| <b>Sulfasalazina</b> para brote activo leve o moderado                                 | <b>Salazopirina</b> <sup>®</sup> 500 mg comprimidos (cpr)                                                         | Absorción del 15% en intestino delgado.<br>C <sub>max</sub> : 21 µg/mL<br>Alto unión a proteínas plasmáticas                                                                          |
| <b>Mesalazina</b> para brote activo leve o moderado                                    | <b>Lixacol</b> <sup>®</sup> 400 mg cpr gastrorresistentes                                                         | Liberación en fracción terminal de íleon o colon terminal, absorción oral del 24%                                                                                                     |
| <b>CORTICOIDES</b>                                                                     |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                       |
| <b>Budesonida</b> para formas leves o moderada que afecta a íleon y/o colon ascendente | <b>Entocord</b> <sup>®</sup> 3 mg cápsulas de liberación modificada                                               | Absorción en el íleon y en el colon ascendente, alto unión a proteínas plasmáticas.<br>Vd: 3 L/kg.<br>C <sub>max</sub> : 5-10 nmol/L                                                  |
| <b>Prednisolona</b><br><b>Prednisona</b><br>para formas moderadas y graves             | <b>Urbason</b> <sup>®</sup> cpr (4 mg, 16 mg, 40 mg)                                                              | Absorción oral del 80%<br>Vd: 1,2-1,5 L/Kg                                                                                                                                            |
|                                                                                        | <b>Prednisona</b> <sup>®</sup> cpr (5 mg, 10 mg, 50 mg)                                                           | Absorción oral del 78% presenta alta unión a proteína plasmática.<br>Vd: 0,4 a 1 L/kg                                                                                                 |
| <b>INMUNOMODULADORES</b>                                                               |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                       |
| <b>Azatioprina</b> para formas moderadas a graves.                                     | <b>Imurel</b> <sup>®</sup> 50 mg polvo para solución inyectable.                                                  | Media aparente de Vdss: 0,9 (±0,8) L/kg                                                                                                                                               |
| <b>Metotrexato</b> para formas leve a moderada en paciente intolerantes a tiopurina    | <b>Metobject</b> <sup>®</sup> solución inyectable en jeringa precargada (subcutánea, intravenosa o intramuscular) | Biodisponibilidad media de 70%<br>Unión a proteínas plasmáticas del 50%, se distribuye en forma de poliglutamatos en hígado, bazo y los riñones, manteniendo durante semanas y meses. |
| <b>ANTI-TNF</b>                                                                        |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                       |
| <b>Infliximab</b> para brote activo, moderado a grave o fistulizante.                  | <b>Remicade</b> <sup>®</sup> 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.                          | C <sub>max</sub> y AUC dependiente de dosis. Vd independiente de la dosis. Semivida de 8,5-9 días.                                                                                    |
| <b>Adalimumab</b> para brote activo grave en pacientes pediátrico                      | <b>Humira</b> <sup>®</sup> 40 mg/0,8 mL solución inyectable                                                       | Concentración media a los 4 semana es 15,7 ± 6,6 µg/mL en pacientes > 40 kg y 10,6 ± 6,1 µg/mL en pacientes < 40 kg.                                                                  |

## Aminosalicilatos

Su mecanismo de acción se basa en el efecto antiinflamatorio sobre la mucosa intestinal inflamada, además induce la apoptosis de células inmunorreguladoras anormalmente activadas.<sup>viii</sup>

**Salazopirina:** la sulfasalasina fue el primer fármaco empleado para tratamiento de EII, es un profármaco de 5-ASA (compuesto activo). El diseño de este medicamento consiste en conjugar 5-ASA con sulfapiridina, que es una molécula transportadora de 5-ASA, asegurando la biodisponibilidad del 5-ASA en el colon al romperse enlace disulfuro. La liberación de 5-ASA depende de la enzima azorreductasa presente en las bacterias del colon, por ello 5-ASA solo ejerce su acción local en el colon. Posee numerosos efectos adversos como consecuencia de la liberación de la sulfapiridina.

**Mesalazina:** Además de los comprimidos recubiertos convencionales, 5-ASA se comercializa en el denominado *sistema multimatrix* (MMX). Este diseño consiste en un comprimido matricial lipofílico e hidrofílico, con un recubrimiento gastrorresistente de Eudagrit S que se disuelve a pH 7. Esta matriz al entrar en contacto con el medio intestinal se convierte en una masa viscosa, que libera de forma progresiva el fármaco a lo largo del intestino y promueve el contacto del 5-ASA con la mucosa intestinal inflamada. De esta manera, el sistema proporciona niveles plasmáticos estables de 5-ASA durante 12 horas con la administración de un solo comprimido por vía oral, y permite la administración de una dosis alta del fármaco.<sup>ix</sup>

Debido a los efectos adversos graves de la sulfasalazina, se han desarrollado varias formulaciones con 5-ASA para conseguir un efecto terapéutico dirigido al lugar de inflamación.

- **Olsalazina:** este medicamento ya está aprobado por la FDA, consiste en la unión de dos moléculas de 5-ASA. Esta formulación es resistente en todo el tracto digestivo hasta llegar al colon donde la unión de 5-ASA se rompe por la enzima azorreductasa de las bacterias colónicas, permitiendo liberar dos moléculas de 5-ASA.
- **Balsalazida:** este medicamento también está aprobado por la FDA. El diseño de este medicamento se basa en la unión de 5-ASA a una molécula transportadora inerte, 4-aminobenzoilalanina, con la que se pretende evitar los efectos secundarios de sulfapiridina, ya que su liberación tiene en lugar en el colon, donde las bacterias son las encargadas de romper esa unión.
- Otra forma de recubrimiento, además de Eudagrit S (mesalazina), es el uso de resinas

acrílicas (Eudagrit L) en combinación con un buffer de bicarbonato de sodio/glicina que se desintegra en el íleon distal donde el pH es de 6, permitiendo la liberación en el colon, yeyuno e íleon.

- Moléculas de 5-ASA en microgránulos recubiertos de etilcelulosa formando una membrana semipermeable. Permite la liberación del medicamento durante todo el tránsito por el intestino delgado y grueso mediante un mecanismo osmótico a todos los valores del pH fisiológico.<sup>x</sup>

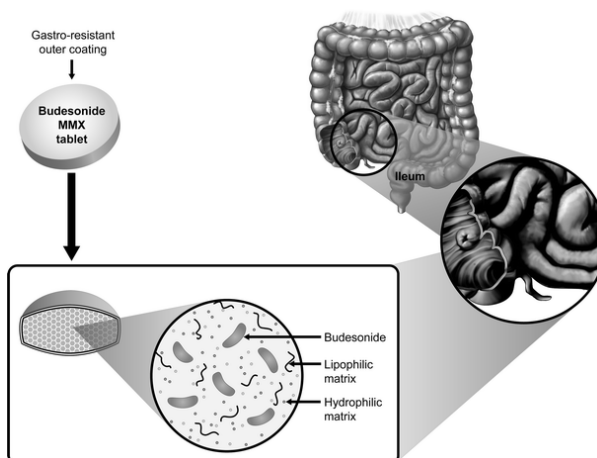
## Corticoides

En general, los corticoides son el tratamiento de primera línea para la inducción de la remisión en los pacientes con EC activa. Los corticoides actúan regulando la respuesta del sistema inmunitario y disminuyendo la producción celular de sustancias que provocan la inflamación intestinal. Su biodisponibilidad oral oscila entre 50-80%, y en los pacientes con EC se suele retrasar el proceso de absorción.

- **Entocord** (Budesonida): es un corticoide semisintético no halogenado, diseñado para presentar mayor afinidad por los receptores glucocorticoideos, y que debido a la combinación 1:1 de los epímeros 22R y 22S, presenta mayor efecto antiinflamatorio. Entocord es una formulación de liberación ileal controlada, compuesta por una cápsula de gelatina dura y gránulos de Eudagrit L 100-55 que liberan al fármaco a pH > 5,5.

Además se han diseñado otras formas de liberación selectiva de budesonida que son:

- La **budesonida-MMX**: está diseñado para obtener una liberación lenta y gradual utilizando la técnica multimatricial empleada también en los aminosalicilatos. Las moléculas de budesonida se dispersan en una matriz lipofílica interna y están rodeadas de una capa externa con una matriz hidrofílica que se obtiene por la hidratación *in situ* de las cadenas del polímero y una tercera capa anfifílica que promueve la humidificación de la capa interna. Por último, está envuelto en una capa de polimetacrilato gastrorresistente<sup>xi</sup>.



- La **Intestifalk**: al igual que Entocord también está compuesta de una cápsula de gelatina dura. En cambio, son de liberación pH-dependiente, ya que los gránulos recubiertos por Eudagrit L, S, LS y RS son resistentes al ácido y se libera a  $\text{pH} > 6,4$ .
- La **budesonida-beta-D-glucurónido**: está diseñado para su liberación en el colon exclusivamente, ya que necesita ser hidrolizado por las bacterias colónicas y por la enzima betaglucoronidasa de la mucosa colónica.
- **ORMOSILs** (partículas de silicato modificadas orgánicamente): esta estrategia galénica se está estudiando para conseguir la liberación local de la budesonida en el colon, utilizando partículas híbridas de silicato de xerogel. ORMOSIL está preparado por atomización de 3-aminopropiltrietoxisilicio y tetraetil ortosilicato a temperatura ambiente consiguiendo partículas de  $1,45 \pm 0,02 \mu\text{m}$  de diámetro con un estrecho margen de distribución. Además está recubierto por Eudragit® FS 30D para evitar la liberación en el tracto digestivo alto, ya que su liberación se produce con el ascenso del pH. Se observa que la liberación de budesonida se libera a  $\text{pH} 7,4$ .<sup>xii</sup>
- **Nanopartículas de PLGA** (copolímero de ácido láctico y glicólico) cargadas con budesonida, elaboradas mediante la técnica de emulsión. Las partículas se recubren con una película de copolímero de metilmetacrilato que es pH-dependiente. Este polímero evita la liberación del fármaco a pH ácido, sólo se libera a pH neutro. El tamaño de las partículas es menor de 200 nm, lo que permite mejor absorción a nivel intestinal que las formulaciones convencionales.<sup>xiii</sup>
- **Urbason (metilprednisolona) y Prednisona**: son corticoides convencionales que se utilizan en los brotes moderados a graves, pero estos fármacos presentan efectos adversos importantes. En los pacientes con EC, la estenosis intestinal provoca un aumento en el tiempo de permanencia de los medicamentos ingeridos, favoreciendo una mayor absorción sistémica y facilitando la aparición de efectos secundarios. Por ello se buscan formulaciones de corticoides que permitan obtener niveles bajos de estos fármacos en sangre, consiguiendo un efecto local. **Prednisolona MSB** (metasulfobenzoato) es una sal de prednisolona que inicialmente fue utilizada como tratamiento tópico en enemas y de la que posteriormente se desarrollaron formulaciones orales. Se han desarrollado cápsulas con cubierta gastrorresistente de Eudragit L, que contienen gránulos de fármaco protegidos por una cubierta de Eudragit S.<sup>xiv</sup>

## **Inmunomoduladores**

Los inmunomoduladores, también conocidos como inmunosupresores, son uno de los tratamientos más efectivos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Actúan sobre el sistema inmune, para modular su actividad, ya que en estas enfermedades las funciones inmunes están alteradas. La forma de administración suele ser por vía parenteral para conseguir una alta biodisponibilidad.

- **Imurel** (azatioprina): es un fármaco oral que reduce la respuesta inmunitaria y puede reducir la inflamación asociada con la enfermedad de Crohn. Es un análogo de las purinas, su mecanismo de acción inmunosupresor es complejo y no se conoce de forma completa. La azatioprina actúa como antagonista en el metabolismo de las purinas y puede inhibir la síntesis del ADN, ARN y de las proteínas. La azatioprina es un profármaco que se metaboliza en 6-mercaptopurina, es un fármaco de acción lenta. En combinación con los corticoides los efectos terapéuticos se pueden observar en semanas y meses después de administración. Esto permite disminuir el uso de corticoides, reduciendo la toxicidad de los mismos. Este medicamento debe ser monitorizado por problemas hematológicos, pueden provocar una supresión medular, por lo que se debe realizar periódicamente un hemograma. Después de la reconstitución del liofilizado con 5-15 mL de agua para inyección, la solución resultante se diluye hasta 20 a 200 mL con NaCl (0,45% p/v y 0,9% p/v) o NaCl (0,18% p/v y glucosa 4,0% p/v) para reducir su pH. En cualquier caso, el tiempo de perfusión ha de ser lento para evitar daño tisular local y dolor.<sup>xv</sup>
- **Metobject** (metotrexato): actúa como análogo de ácido fólico. Es un inmunomodulador que administrado a bajas dosis produce la inhibición de la proliferación celular, inhibiendo la síntesis de ADN por bloqueo de la dihidrofolatorreductasa; además ejerce su acción inhibiendo las citoquinas que intervienen en el proceso inflamatorio de EC. La solución de metotrexato está preparada con cloruro sódico e hidróxido de sodio para ajustar pH, además de agua. Se administra por vía subcutánea para conseguir una biodisponibilidad alta. Su administración por vía oral se asocia a numerosos efectos adversos como diarrea, dispepsia y absorción errática.<sup>xvi</sup> Como alternativa se han formulado microesferas biodegradables de liberación controlada para la administración de metotrexato. Las microesferas están formadas por material polimerizado que constituye una red tridimensional o matriz donde los fármacos pueden estar incluidos, adsorbidos y/o unidos covalentemente.<sup>xvii</sup> Existen numerosos estudios sobre la formulación de microsferas de metotrexato, como la conjugación de metotrexato-gelatina.

## ANTI-TNF

Los anticuerpos monoclonales fueron introducidos hace unos años para el tratamiento de EC por su acción antiinflamatoria selectiva, con fin de restablecer la actividad inmune normal.

**Remicade:** infliximab es un anticuerpo monoclonal antiTNF- $\alpha$ . La estructura química de infliximab corresponde a una IgG1 quimérica. Se acepta que el principal mecanismo de acción es el bloqueo de las funciones del TNF- $\alpha$ , fundamental en la terapia de la EC, ya que se encuentra en elevadas concentraciones en tejidos inflamados e induce la expresión de quimiocinas, moléculas de adhesión endotelial y otras citoquinas. El infliximab también actúa a nivel de la cascada del complemento y la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos. El fármaco puede ser tóxico para células que expresan el TNF- $\alpha$  ligado a la membrana, como linfocitos B, T y monocitos. Este medicamento está diseñado en forma de polvo liofilizado para perfusión. La dosis de infliximab se debe calcular en función del peso, ya que la  $C_{\max}$  y AUC se modifican con la dosis. La dosis inicial del tratamiento es de 5 mg/kg. Con esta dosis se consigue una rápida respuesta clínica.

**Humira:** Adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, con estructura química de IgG1, que se une específicamente al TNF- $\alpha$  soluble y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular, lo que favorece la apoptosis de las células T. El adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria. Es el primer medicamento biológico autoinyectable comercializado en España. Su dispositivo permite que los pacientes pueden administrárselo en casa, lo que facilita la adherencia y administración del medicamento, sin necesidad de acudir al hospital.

## Nuevas estrategias en investigación

Las nuevas formulaciones por vía oral tienen que considerar varios factores como: el exceso tiempo de residencia, los diferentes pH a lo largo del tracto digestivo, los cambios fisiológicos en el intestino de los pacientes, el metabolismo de los fármacos, las enzimas y la microbiota intestinal.

**Nanopartículas:** el tamaño de estos sistemas hace que sea más eficaz que las formulaciones convencionales, presentan una mejor biodisponibilidad en los tejidos dañados y mejoran la eficacia de los fármacos. Hay varios sistemas de nanopartículas en investigación:

- Sistema de nanopartículas dependiente del tamaño: la reducción del tamaño permite mejor permeabilidad y retención del fármaco en el colon, mejorando la accesibilidad de los fármacos a las células inflamatorias, además evita que los fármacos sean eliminados con la diarrea. La acumulación de estos fármacos en los tejidos inflamados permite conseguir una concentración terapéutica adecuada para combatir la inflamación. El tamaño de las nanopartículas determina su tiempo de retención y el nivel de absorción, y por tanto, la eficacia de los fármacos. La importancia del tamaño de las partículas es independiente de la naturaleza del material de transportador.
- Sistema de nanopartículas cargadas superficialmente: dependiendo de la zona donde se desea que actúen los fármacos se elige un sistema u otro.
  - Nanosistema cargado positivamente-mucoadhesión: las nanopartículas catiónicas se adhieren a la superficie de la mucosa inflamada debido a la interacción que se produce entre la carga positiva de la nanopartícula y la carga negativa de la mucosa intestinal, lo que permite evitar que sea expulsado por movimientos intestinales. Los pacientes con EC presentan un aumento de producción de mucus, la capa mucosa es más gruesa y por ello se mejora la retención del sistema y aumenta la concentración local del fármaco. Un ejemplo de este sistema es la administración por vía rectal de nanopartículas cargadas de clodronato recubierto de Eudagrit RS (polimetacrilato de carga positiva), aunque el clodronato no tiene efecto terapéutico, podemos observar que las partículas quedan inmovilizadas en la capa mucosa. Este sistema daría mayor resultado si las nanopartículas además de conseguir permanecer en la capa mucosa, pudieran pasar a células inflamatorias.
  - Nanosistema cargado negativamente-bioadhesión: las nanopartículas aniónicas están diseñadas para obtener mejor adherencia a los tejidos inflamados mediante una interacción electrostática, debido a que en la zona inflamada existe una concentración elevada de proteínas con carga positiva. Presenta menos adherencia a la mucosa por presentar menos interacción electrostática que las partículas cargadas positivamente, lo que permite que contacte con la zona inflamada atravesando la barrera mucosa. En estudios *ex vivo*, se ha visto que las nanopartículas cargadas negativamente con cubierta liposomal presentan mejor adherencia al tejido inflamado.
- Sistema de nanopartículas PEGiladas: el uso de PEG (polietilenglicol) permite crear una superficie hidrófila sin carga, reduciendo la interacción entre nanopartícula con la capa mucosa y mucus, por lo tanto permite la difusión al epitelio intestinal sin obstáculos.

Diferentes estudios han demostrado que con este diseño las partículas con superficie hidrofílica ven acelerada la traslocación al epitelio intestinal inflamado.

- Sistema de Nanopartículas dependiente de pH: se pueden utilizar los diferentes pH a lo largo de todo el tracto digestivo para conseguir una terapia dirigida. El pH de íleon terminal y el de colon son mayores que en el resto del tracto digestivo. Una de las formas galénicas más simples es un recubrimiento gastrorresistente, creando un medicamento de liberación modificada, liberando el fármaco específicamente en el colon. Los recubrimientos más utilizados son copolímeros acrílicos (Eudagrit), los más comunes son Eudagrit L100 y S100. La última formulación diseñada fue con Eudagrit FS 30D que disuelve a pH 6,5. Además los Eudagrit presentan adherencia a la mucosa. En diferentes estudios *in vivo*, se observó que los liposomas recubiertos con Eudagrit presentan cierta inestabilidad, y los fármacos son liberados mayoritariamente en el duodeno, por lo que una porción muy pequeña consigue alcanzar el colon. Por ello se estudió una nueva formulación en la que los liposomas, cargados de budesonida y recubiertos por una película formada por una mezcla de PGLA y Eudagrit S100, mostraron una eficacia terapéutica superior a las formulaciones recubiertas solo por Eudagrit, presentando menor biodisponibilidad sistémica y mayor concentración en el colon.
- Sistemas de Nanopartículas biodegradables dirigidos al colon: utilizando un hidrogel que solo se degrada a pH 6,2 por enzimas presentes en el colon. Ésto permite conseguir una terapia dirigida al lugar de inflamación, y minimizar los efectos secundarios, ejerciendo una acción inflamatoria local.
  - Las microfibras de hidrogel están formadas por palmitato de ascorbilo, y estas microfibras están cargadas con dexametasona. Con este diseño los fármacos son adheridos a las células epiteliales inflamadas. Se administra en forma de enema.<sup>xviii</sup> Aprovechando la misma técnica también se ha utilizado para prednisolona, recubierta por Eudagrit S 100, reduciendo los efectos adversos sistémicos.<sup>xix</sup>
  - Otro ejemplo de formulación galénica son las nanopartículas incorporadas a micropartículas, diseñadas para la administración oral de siRNA, plásmidos y la combinación de TNF- $\alpha$  con Ccnd1, encapsulados con gelatina B e incorporados, a su vez, en poliepsiloncaprolactona (PCL). PCL es un poliéster sintético hidrofóbico, resistente al ácido, que permite proteger las nanopartículas en el estómago, y la cubierta de las micropartículas evita la actuación de las enzimas intestinales. La capa de PCL es degradada por lipasas.

- Nanopartículas de sílice modificadas superficialmente y cargadas con 5-ASA. El resultado es un sistema biodegradable de liberación retardada. La superficie está modificada con Me5-ASA y una mezcla de moléculas hidrofóbicas que hacen que sea menos accesible a las enzimas. El fármaco se libera cuando se encuentra en la zona inflamada del colon.
- Sistema de nanopartículas Redox: aprovechando el elevado nivel de especie reactiva de oxígeno (ROS) en la zona del intestino inflamado, se han diseñado nanopartículas de tiocetal como vehículo de transporte para siRNA. El tiocetal está formado por polímeros de poli(1,4-fenileneacetona dimetilentiocetal) que es degradado selectivamente en respuesta a ROS. La mezcla de tiocetal y un lípido catiónico se utiliza para encapsular nanopartículas. Con esta mezcla se mejora la estabilidad de siRNA, permite su transporte por la mucosa y mejora la internalización a las células epiteliales.
- Sistema de nanopartículas dirigido activamente: este sistema utiliza ligandos que se incorporan a la superficie de las nanopartículas. Con ello se incrementa la eficacia y se reducen los efectos secundarios. Los cambios fisiológicos en los pacientes, como la sobreexpresión de algunos receptores, adhesión de moléculas o proteínas en la superficie del tejido inflamado, pueden ser utilizados para conseguir dirigir los fármacos a las zonas inflamadas. Este diseño se utiliza para la investigación de los medicamentos por vía parenteral, aunque también se está investigando por vía oral.
  - Los receptores de macrófagos es uno de los objetivos para la administración oral. Las nanopartículas de galactosa trimetil quitosan-cisteína (GTC) son empleadas como vehículo para administrar siRNA. Se realizó un estudio *in vivo* donde se demuestra que esta formulación inhibe la producción de TNF- $\alpha$  y presenta una distribución selectiva de siRNA en los tejidos ulcerosos.<sup>xx</sup>

Otra forma de administración de fármacos es la **vía tópica**. Esta vía presenta algunos inconvenientes como la dificultad de retención de los fármacos o la distribución limitada de los mismos, pero también presenta como ventaja el acceso limitado de los fármacos a la circulación sistémica. Actualmente, se está investigando una plataforma termosensible, utilizando de base un polímero, que se presenta en estado líquido a temperatura ambiente, pero se convierte en un gel viscoso al entrar en contacto con el cuerpo. Esta estrategia se está aplicando a fármacos como la budesonida o la mesalazina, consiguiendo una mayor reducción de la inflamación y evitando los efectos secundarios que puede provocar la administración oral<sup>xxi</sup>.

## CONCLUSIÓN

El origen de la EC sigue siendo una incógnita, aunque se sabe que intervienen tanto factores ambientales como genéticos. El resultado final es una alteración del sistema inmune que puede afectar a diferentes partes del intestino originando un proceso inflamatorio crónico que causa un trastorno denominado genéricamente síndrome de malabsorción.

El tratamiento actual de la EC se centra en disminuir la inflamación con el uso de corticoides y 5-ASA, y modular el proceso inmune con inmunomoduladores y Anti-TNF. Los corticoides y 5-ASA se administran por vía oral en forma de comprimidos convencionales, comprimidos gastrorresistentes o cápsulas de liberación prolongada. Los comprimidos convencionales presentan muchos efectos adversos por la elevada biodisponibilidad sistémica de los fármacos. Por ello se están desarrollando estrategias galénicas que consiguen evitar, en gran medida, el paso a circulación sistémica, con el fin de lograr una terapia dirigida a la zona de inflamación minimizando los efectos secundarios con el uso de recubrimientos gastrorresistentes, como los diferentes Eudagrit, el sistema multimatricial o comprimidos de liberación pH dependientes. Los inmunomoduladores y Anti-TNF son nuevos fármacos que se han introducido para el tratamiento de la EC. Se administran de forma parenteral, ya que se trata de macromoléculas complejas difíciles de administrar por vía oral.

La estrategia galénica en auge son las nanopartículas, ya que el desarrollo de las mismas permite mejorar la solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad y llegada de fármaco al lugar de acción, consiguiendo un perfil terapéutico mejor que el de los comprimidos convencionales. Hay que destacar que dependiendo del lugar donde se quiere ejercer el efecto, la vía de administración y los aspectos biofarmacéuticos de cada fármaco, se deben elegir diferentes sistemas de nanopartículas para conseguir un efecto terapéutico óptimo.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>i</sup> Esteve C, Montfort D. Diarrea crónica y malabsorción intestinal. En: *Asociación Española de Gastroenterología. Tratamiento De Las Enfermedades Gastroenterológicas*. 3rd ed. Madrid: Julio Ponce García; 2013:223-233.
- <sup>ii</sup> Organización mundial de gastroenterología. Enfermedad inflamatoria intestinal: Una perspectiva global. 2009.
- <sup>iii</sup> Cabré E, Domènech E. Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: *Problemas Comunes en la Práctica Clínica - Gastroenterología y Hepatología*. 2nd ed. Montoro Miguel A. Madrid. 2012: 483-496.
- <sup>iv</sup> Nos Mateu P, Clofent Vilaplana J. Enfermedad de Crohn. En: *Asociación Española de Gastroenterología. Tratamiento de la Enfermedades Gastroenterológicas*. 3er ed. Madrid: Julio Ponce García; 2013: 293-304
- <sup>v</sup> Martínez-Montiel M, Muñoz-Yague M. Tratamiento biológicas en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. *Revista Española de Enfermedad Digestiva*. 2006; 98(4):279-291.
- <sup>vi</sup> Borruel N, Guarner F. Fisiopatología de la enfermedad de Crohn. *GH continuada*. 2002; 1 (7): 310-323.
- <sup>vii</sup> Fichas técnicas de AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)
- <sup>viii</sup> Hinojosa del Val J. Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollon F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 3.<sup>a</sup> ed. Barcelona: J.R. Prous; 2007.
- <sup>ix</sup> Mañosa M, Domenech E. Mesalazinas viejas, mesalazinas nuevas. *Elsevier Doyma: Gastroenterología y Hepatología*. 2011;34(3): 25-29.
- <sup>x</sup> Kanenguiser P, Goyheneche B y Filinger E. Aminosalicilatos: características de las formulaciones orales utilizadas en el tratamiento de EII. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2003;33(3): 255-259.
- <sup>xi</sup> Marín-Jiménez I, Huerta Madrigal A. Experiencia con budesonida en la Enfermedad de Crohn. *Enfermedad inflamatoria intestinal al día*. 2008;7 (2):88-97.

- 
- <sup>xii</sup> Petrovska-Jovanovska V, Geskovski N, Crcarevska M et al. Formulation and characterization of ORMOSIL particles loaded with budesonide for local colonic delivery. *Internacional Journal of Pharmaceutics*. 2015;484: 75-84.
- <sup>xiii</sup> Ali H, Weigmann B, Neurath M.F et al. Budesonide loaded nanoparticles with pH-sensitive coating for improved mucosal targeting in mouse models of inflammatory bowel diseases. *Journal of Controlled Release*. 2014;183:167-177.
- <sup>xiv</sup> Bermejo San José F. Corticoides orales de acción tópica en colitis ulcerosa. *Enfermedad inflamatoria intestinal al día*. 2008;7(2):97-103.
- <sup>xv</sup> Nos P, Hinojosa J. Actualización: Inmunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal. *GH continuada*. 2006;5(2): 47-51.
- <sup>xvi</sup> López-San Róman A, Plaza Gemma, Rodriguez S. El metotrexato en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *GH continuada*. 2006; 5: 23-24.
- <sup>xvii</sup> Pena M, Martinez B, Nacucchio M. Microesferas: aspectos tecnológicos y aplicación farmacéuticas. *Acta Farma Bonarense*. 1990;9: 65-64.
- <sup>xviii</sup> Zhang S, Ermann J, Succi M et al. An inflammation-targeting hydrogel for local drug delivery in inflammatory bowel disease. *Science Translational Medicine*. 2015;7(300):128-300
- <sup>xix</sup> De A, Mukherjee A, Bhattacharya P, Datta S. Evaluation of in vivo efficacy and toxicity of prednisolone-loaded hydrogel-based drug delivery device. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2013;3(4):225.
- <sup>xx</sup> Hua S, Marks E, Schneider J, Keely S. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: Selective targeting to diseased versus healthy tissue. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2015;11(5):1117-1132.
- <sup>xxi</sup> Sinha S, Nguyen L, Inayathullah M et al. A Thermo-Sensitive Delivery Platform for Topical Administration of Inflammatory Bowel Disease Therapies. *Gastroenterology*. 2015;149(1):52-55.