

Fibrosis Quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología

Cystic Fibrosis: actual treatment and future perspectives with nanotechnology

M^a Oliva Guerra-Morillo¹, Antonio M. Rabasco-Álvarez¹, María Luisa González-Rodríguez¹

¹ Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Sevilla, España.

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v6i2.11358>

Artículo revisión Review Article

Correspondencia Correspondence

María Luisa González-Rodríguez
malugoro@us.es

Financiación Fundings

Sin financiación

Conflicto de interés Competing interest

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Agradecimientos Acknowledgements

Al Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos por la concesión de una beca de Ayuda a la Investigación (MOGM)

Received: 19.10.20019
Accepted: 06.04.2020

RESUMEN

Introducción: Actualmente, los tratamientos existentes para tratar la fibrosis quística (FQ) están diseñados para controlar sus síntomas, consistentes principalmente en retención de moco e infección crónica. Se propone la vía pulmonar como alternativa para la administración de los fármacos, principalmente antimicrobianos. Sin embargo, su rápido aclaramiento, que conduce a niveles bajos de fármaco e incremento de los regímenes posológicos, así como la aparición de efectos adversos, hacen de la nanotecnología una estrategia interesante para esta enfermedad.

Objetivo: estudiar y analizar los diferentes sistemas nanoparticulares existentes para su uso por vía pulmonar, concretando en el uso de sistemas lipídicos para el tratamiento de la FQ.

Método: se realizó una búsqueda no sistemática de artículos en diferentes bases de datos, en los últimos 10 años principalmente, siguiendo pautas establecidas de palabras clave.

Resultados: Los progresos que se han conseguido en los últimos años hacen que la FQ pase a ser una enfermedad de adultos. Los tratamientos que se están usando en la actualidad están siendo cada vez más desplazados por otras alternativas, como los sistemas nanoparticulares, siendo idóneos para la administración pulmonar debido a su pequeño tamaño, su liberación sostenida y su elevada biocompatibilidad. Entre éstos, destacan los liposomas por su similitud estructural con el surfactante pulmonar, así como por su capacidad de destruir las biopelículas bacterianas. La mayoría de las formulaciones encontradas contenían un solo fármaco.

Conclusión: Existen evidencias científicas que indican que la investigación debe dirigirse hacia el desarrollo de formulaciones que sean capaces de destruir la biopelícula.

Palabras clave: fibrosis quística; CFTR; biopelícula; liposomas.

ABSTRACT

Introduction: Currently, the management of treatments in cystic fibrosis (CF) is mainly focused to control symptoms, which consist of mucus retention and chronic infection. The pulmonary route is proposed as an interesting alternative for administering drugs, especially antimicrobials. However, the rapid clearance of these, which leads to low drug levels and increased dosage regimens, as well as the appearance of adverse effects, make nanotechnology an interesting strategy for this disease.

Objective: to study and analyze the different nanoparticulate systems available for use via the lung, specifying the use of lipid systems for the treatment of CF.

Method: a non-systematic search of articles in different databases was carried out, mainly in the last 10 years, following established guidelines for selecting keywords.

Results: The progress in recent years makes CF become an adult disease. Current treatments are increasingly being displaced by other alternatives, such as nanoparticulate systems, being suitable for pulmonary administration due to their small size, sustained release and high biocompatibility. Among these, liposomes stand out for their structural similarity to lung surfactant, as well as for their ability to destroy bacterial biofilms. Most of the formulations contained a single drug.

Conclusion: Scientific literature evidenced that research studies should be directed towards the development of formulations that are intended to destroy the biofilm.

Keywords: Cystic fibrosis; CFTR; biofilm; liposomes.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad causada por la mutación de un gen que codifica el canal clorhídrico transmembrana denominado regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que regula el transporte de aniones y aclaramiento mucociliar en las vías aéreas⁽¹⁾. En la Figura 1 se recoge un esquema que ilustra el transporte iónico a través de canales en una célula normal y una célula afectada de la enfermedad. El fallo funcional en el CFTR resulta en la retención de moco e infección crónica y, subsiguientemente, en la inflamación de las vías aéreas. Este efecto resulta seriamente perjudicial para los pulmones.

La disfunción del gen CFTR afecta principalmente a las células epiteliales, aunque existen evidencias de que las células inmunes ejercen también un papel importante⁽²⁾.

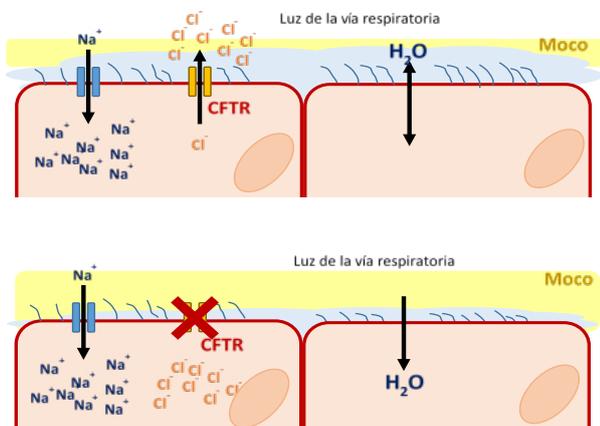


Figura 1. Representación esquemática de los canales iónicos de sodio y cloruro en la fibrosis quística, comparados con los mismos en células normales.

La FQ afecta a varios sistemas corporales, y la morbi-mortalidad está causada principalmente por bronquiectasias, pequeñas obstrucciones de las vías aéreas y discapacidad respiratoria progresiva⁽³⁾. Además, es frecuente la aparición de problemas en otros órganos como el páncreas (malabsorción), hígado (cirrosis hepática), glándulas sudoríparas (golpe de calor) y otras complicaciones, como infertilidad.

Por todo ello, el diseño y desarrollo de sistemas que mejoren el aclaramiento de moco en los pulmones y la posterior infección que se origina, junto con la mejora de la insuficiencia pancreática y la desnutrición, por parte de equipos multidisciplinares, daría lugar a importantes avances en la calidad de vida y en los resultados clínicos de los pacientes con FQ, que ahora tienen una esperanza de vida no superior a 40 años⁽⁴⁾.

A pesar de que se siguen empleando los tratamientos convencionales por vía oral e intravenosa, en los últimos años se están implementando terapias alternativas, tanto aprovechando la vía pulmonar como ruta de acceso directo a la zona afectada, como atacando al defecto de base en la FQ. Estos nuevos tratamientos suelen ser bastante efectivos ya que mejoran la función pulmonar, reduciendo asimismo las exacerbaciones a nivel de este órgano.

Sin embargo, el uso de la vía pulmonar presenta limitaciones que giran, sobre todo, en torno a su modo de administración. El rápido aclaramiento de los fármacos da lugar a bajos niveles tisulares y por ello se debe incrementar la frecuencia de administración. Asimismo, es frecuente la aparición de efectos adversos. Con el fin de soslayar estos inconvenientes, la utilización de nanosistemas se postula como estrategia interesante para el tratamiento de esta enfermedad⁽⁵⁾.

En base a todo ello, el objetivo del presente trabajo se centra en revisar y analizar cómo la nanotecnología se ha ido implantando en la investigación del desarrollo de formulaciones adecuadas para tratar la FQ. De todos los nanotransportadores existentes, la revisión se centrará en los de tipo lipídico, y concretamente, en los liposomas, por su biocompatibilidad y similitud con el surfactante pulmonar.

MÉTODOS

Se ha realizado una revisión no sistemática de documentos científicos dedicados a la evolución de los tratamientos de la FQ, destacando la importancia de la vía pulmonar y centrándonos en la aportación de la nanotecnología.

Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos, como Science Direct y PubMed, principalmente en los últimos 10 años, aunque en algunos casos, se tuvo que acudir a referencias anteriores. Se inició la búsqueda con palabras clave combinadas, como fibrosis quística (*cystic fibrosis*) y administración pulmonar de fármacos (*pulmonary drug delivery*), fibrosis quística (*cystic fibrosis*) y sistemas nanoparticulares (*nanoparticle*, *nanotechnology*, *nanocarrier*). De la totalidad de los artículos encontrados, se seleccionaron aquellos de interés en el tema de la revisión como criterio de exclusión o inclusión. La siguiente etapa consistió en acotar el campo de los sistemas nanoparticulares y realizar la búsqueda particular de ellos; en concreto, liposomas (*liposomes*) y fibrosis quística (*cystic fibrosis*).

RESULTADOS

Esta parte del artículo se estructuró en tres bloques principales: fibrosis quística, importancia de la vía pulmonar

para la administración de fármacos y sistemas nanoparticulares para la administración de estos.

FIBROSIS QUÍSTICA

Los notables progresos que se han conseguido en los últimos años en torno al tratamiento de esta enfermedad se deben fundamentalmente a la mejora del aclaramiento mucociliar de las vías aéreas y al control de la infección pulmonar. De esta forma, se ha conseguido que la FQ deje de ser una enfermedad predominante en niños para convertirse en una enfermedad de adultos⁽⁶⁾; de hecho, el número de adultos con FQ continuará aumentando, produciéndose casi todas las muertes en este grupo de población⁽⁷⁾. Tratando cifras, en los últimos cinco años, en los países con sistemas sanitarios desarrollados, ha habido más adultos que niños con FQ. Se prevé que en los países europeos desarrollados, el número de adultos con FQ aumente un 70% en 2025⁽⁸⁾, mientras que en los países de Europa con sistemas sanitarios menos desarrollados, la esperanza de vida puede quedarse en la segunda década debido a una falta de acceso a los tratamientos⁽⁹⁾.

La sustancial mejora de la esperanza de vida en los países desarrollados ha sido fruto de la existencia de centros bien organizados y multidisciplinarios, así como del empleo de fármacos efectivos para tratar la infección y mejorar el aclaramiento mucociliar⁽¹⁰⁾.

La FQ se identifica normalmente mediante el cribado a los recién nacidos o durante los primeros años de vida⁽¹¹⁾. Las personas que son diagnosticadas después de los 20 años de edad tienen normalmente una mutación asociada con la función residual de CFTR, como por ejemplo Arg117His, también conocida como R117H⁽¹²⁾.

Estos pacientes pueden tener síntomas de taponamiento respiratorio en la infancia, pero desarrollan bronquiectasias, pancreatitis o presentan infertilidad más adelante. El diagnóstico se realiza mediante el test del sudor y el análisis del ADN⁽¹³⁾. Los individuos con un diagnóstico tardío tienen una buena supervivencia, lo que refleja la elevada prevalencia de mutaciones asociadas con la función residual y con un fenotipo menos grave⁽¹³⁾.

El tratamiento de la enfermedad abarca el uso de fármacos para atender tanto las causas como los síntomas. Así, las dianas del tratamiento sintomatológico incluyen:

Aparato respiratorio

Tratamiento antibiótico oral

El manejo de la enfermedad respiratoria siempre ha sido fundamental en el tratamiento de la enfermedad ya que el

fallo respiratorio provocado por la infección es la segunda causa de muerte por esta enfermedad.

Las fluoroquinolonas han demostrado eficacia como tratamiento antibiótico oral. Entre ellas destaca ciprofloxacino y levofloxacino. Además, otros fármacos como tobramicina y amikacina pueden ser efectivos en la prevención de las exacerbaciones pulmonares asociadas a las infecciones del tracto respiratorio, especialmente en aquellas causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, ya que esta bacteria es la que más comúnmente causa infecciones pulmonares en enfermos de FQ.

Los antibióticos empleados para el tratamiento de exacerbaciones pulmonares se suelen administrar por vía intravenosa, mientras que para tratamientos prolongados se emplean inhaladores o medicamentos por vía oral⁽¹⁴⁾.

Broncodilatadores

Se emplean los β_2 agonistas, que tienen un efecto directo en la relajación de la musculatura lisa y aumentan la frecuencia del barrido mucociliar (que consiste en la secreción continuada de moco, el cual mantiene la hidratación de las vías aéreas). Sin embargo, el aumento de la viscosidad del esputo puede hacer disminuir este beneficio por lo que la respuesta a estos fármacos frecuentemente es muy variable. Dentro de este grupo, los fármacos más usados son salbutamol, y fenoterol o salbutamol en mezcla con bromuro de ipratropio. Se ha demostrado que estas moléculas deberían usarse cuando se hace ejercicio y para pacientes que presenten sibilancias.

También se emplea teofilina, base xántica con efecto broncodilatador, estimulando el centro respiratorio. Se trata de un inhibidor de la fosfodiesterasa VI, enzima que degrada el AMPc intracelular. El incremento de los niveles de AMPc induce la relajación del músculo liso bronquial, inhibiendo asimismo mediadores químicos a nivel mastocitario⁽¹⁵⁾. Sus dos acciones farmacológicas son la relajación del músculo liso bronquial (tanto a nivel central como periférico) y su acción antiinflamatoria, ya que inhibe la liberación de los mediadores químicos mastocitarios que participan en los mecanismos inflamatorios a nivel bronquial. Actualmente, se administra tanto por vía oral como por vía intravenosa. La administración por vía pulmonar supondría un aumento del grado de cumplimiento por parte del paciente⁽¹⁶⁾.

Corticoides orales e inhalados

Existen algunas sugerencias que relacionan el defecto básico en la FQ y el inicio de la inflamación, con la desregulación de la producción de citoquinas, lo que favorecería un proceso inflamatorio persistente. Los corticoides actúan

disminuyendo la inflamación producida. Uno de los que se emplea por vía oral normalmente es prednisona, 1 mg/kg/día durante 5 a 7 días. Por vía inhalatoria, se emplean en aquellos pacientes que demuestren hiperreactividad bronquial. Los más utilizados son beclometasona, budesonida y fluticasona⁽¹⁶⁾.

Aparato gastrointestinal

El tratamiento se basa principalmente en prevenir o tratar las obstrucciones intestinales. Para ello, se emplean sueros para rehidratar o laxantes osmóticos, para las obstrucciones incompletas; o enemas hiperosmolares, para las obstrucciones completas. Uno de los problemas emergentes de la FQ son las complicaciones gastrointestinales, como cáncer de colon y pólipos intestinales. La prevención de éstos es primordial para asegurar la supervivencia del paciente.

La insuficiencia pancreática se trata con terapia pancreática enzimática de reemplazo, que contiene una combinación múltiple de proteasas, amilasas y lipasas⁽¹⁷⁾.

Nutrición y electrolitos

Se recomienda una nutrición adecuada y la prevención de la deshidratación. Se aconseja una dieta hipercalórica rica en grasas saludables con suplementos de vitaminas A, D, E y K; y de elementos, como fluoruro y cinc. La suplementación con cloruro sódico depende de la edad del paciente y de sus condiciones ambientales⁽¹⁸⁾.

Tratamiento actual y del futuro

Las terapias actuales y las que tendrán éxito en un futuro próximo se basan principalmente en corregir las anomalías estructurales y funcionales del gen CFTR. Entre los compuestos que se utilizan destacan los moduladores del CFTR, que son capaces de corregir el defecto básico de la FQ, el que ocurre en la proteína. El mecanismo exacto por el que actúan aún se desconoce. Los más conocidos son ivacaftor y lumacaftor⁽¹⁹⁾. A pesar de que la llegada de éstos ha mejorado el control de la FQ, se incluyen varias limitaciones que se citan a continuación:

- Necesidad de medicación adicional para el tratamiento de los síntomas.
- Interacción con inductores e inhibidores del CYP3A.
- Efectos secundarios, que incluyen elevación de las transaminasas, cataratas y dolor orofaríngeo.
- Efecto casi nulo en menores de 12 años.
- Necesidad de dosis elevadas, sobre todo en el caso de lumacaftor (se requieren hasta 600 mg).
- Interacción mutua entre lumacaftor e ivacaftor, implicando un aumento del metabolismo del ivacaftor, por lo

que se necesitará mayor dosis en el tratamiento combinado.

- Por otra parte, debido a la estructura multi-dominio y al plegado secuencial del CFTR, un único fármaco no puede corregir todos los defectos de los diferentes dominios. Por ello, siempre será necesario utilizar combinaciones. Asimismo, se pueden usar algunos nuevos fármacos para el tratamiento de los síntomas en desarrollo⁽¹⁹⁾, como VX-445 y VX-659, que aumentan la expresión del CFTR mediante un mecanismo diferente a los moduladores de primera generación. Estos han demostrado ser eficaces y seguros; sin embargo, el 10% de los pacientes no responden al tratamiento y su coste es muy elevado⁽²⁰⁾.

ADMINISTRACIÓN PULMONAR DE MEDICAMENTOS

La vía pulmonar constituye una ruta muy interesante tanto para el tratamiento local de enfermedades de las vías aéreas como para la administración sistémica de fármacos, sobre todo para aquellos que son poco solubles en medio acuoso o que muestran escasa biodisponibilidad por otras vías, como la oral⁽²¹⁾. Son muchas las ventajas que ofrece el pulmón como lugar de aplicación. Por ejemplo, su elevada área superficial (aproximadamente 100 m²), el fino epitelio alveolar, la facilidad que tienen los fármacos para atravesar la membrana pulmonar y su extenso flujo (sobre 5 l/min). Todo ello permite la absorción elevada y rápida de muchos fármacos⁽²²⁾. Además, la tasa de degradación de los fármacos es baja debido a la escasa actividad enzimática intra y extracelular⁽²³⁾. Esto permite que aquellos compuestos con baja magnitud de absorción puedan ser absorbidos con relativa eficacia tras la administración pulmonar.

Por otra parte, para el tratamiento de las enfermedades respiratorias, tras la aplicación pulmonar se alcanza el epitelio pulmonar directamente y, por lo tanto, el sitio de acción, lo que significa que el fármaco actuará inmediatamente. Ello conlleva que las dosis empleadas se reducen significativamente en comparación con otras vías tradicionales como por ejemplo, la oral⁽²⁴⁾.

Sin embargo, a pesar de estas ventajas tan atractivas, los sistemas de inhalación para administrar fármacos no se han empleado muy extensamente⁽²⁵⁾. La posible toxicidad de los fármacos y su degradación por parte de los macrófagos pulmonares, el riesgo de daño pulmonar y el tiempo que los profesionales y los pacientes tendrían que estar expuestos a los fármacos inhalados limitan el uso de esta ruta como vía de administración de fármacos.

Para mejorar la eficacia de los tratamientos de ciertas enfermedades pulmonares y el límite de exposición de ciertos

órganos a fármacos potencialmente tóxicos, parece aconsejable facilitar la liberación de los fármacos directamente a los pulmones mediante inhalación. La vía pulmonar proporcionará una liberación específica en la células diana, limitando el tiempo de exposición de las células pulmonares sanas y reduciendo la entrada del fármaco a la circulación sistémica⁽²⁶⁾. Existen en el mercado varios dispositivos de liberación de fármacos que se encuentran suficientemente probados e implementados en la práctica clínica. Sin embargo, otros continúan en fase de desarrollo e investigación.

Surfactante pulmonar

El sistema respiratorio es responsable de la ventilación, asegurada ésta por el proceso cíclico de inspiración-exhalación. También es el encargado de efectuar el intercambio gaseoso de oxígeno y dióxido de carbono entre el medio externo y el alvéolo. El intercambio respiratorio tiene lugar a través de una barrera física relativamente compleja, formada por la capa fina acuosa que rodea al alveolo, las células alveolares epiteliales, la barrera intersticial, las células endoteliales que forman los capilares sanguíneos, el plasma sanguíneo y finalmente la membrana eritrocitaria. Debido al revestimiento líquido del alvéolo, que es consecuencia del metabolismo celular, los pulmones deben cooperar con la tensión superficial de la interfase fluido/aire. Para combatir esta tensión superficial, los neumocitos tipo II secretan surfactante pulmonar, un material especial que se encarga de minimizar las fuerzas mecánicas que llevan a los pulmones a colapsar, sobre todo después del fin de la espiración⁽²⁷⁾. En la Figura 2 se puede apreciar dicha estructura.

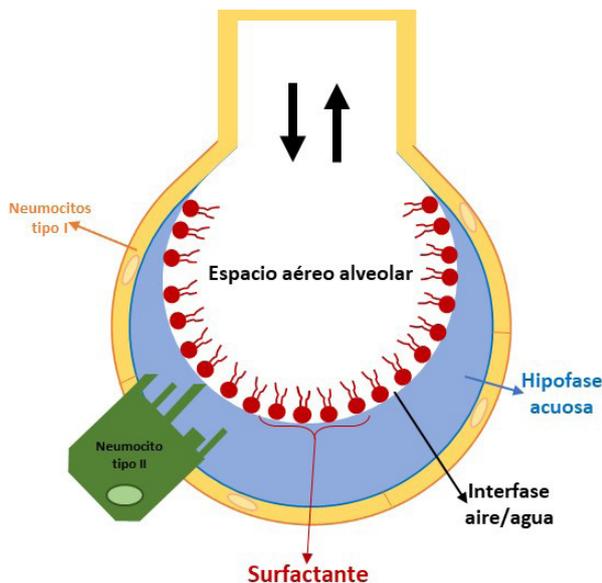


Figura 2. Esquema del alvéolo pulmonar. Se aprecia la ubicación del surfactante pulmonar.

El surfactante pulmonar se compone mayoritariamente de moléculas anfipáticas que forman películas estables en la interfase aire/agua, siendo capaz de reducir notablemente la tensión superficial, desde aproximadamente 70 mN/m en agua pura a temperatura fisiológica hasta un valor mínimo. La razón es que los grupos polares de las moléculas de surfactante establecen interacciones polares con las moléculas de agua interfaciales, reduciendo las fuerzas intermoleculares reticulares cohesivas⁽²⁸⁾. Por lo tanto, siguiendo con el ciclo respiratorio, el esfuerzo de respirar se minimiza durante la inspiración, lo que facilita la exposición de un área bastante elevada para el intercambio gaseoso, mientras la superficie alveolar queda protegida frente al colapso que existe durante el proceso de la espiración.

A la estabilidad de la membrana alveolar contribuyen equitativamente tanto las características del tejido pulmonar como las propiedades del surfactante, lo que se encuentra relacionado con la prevención de diferentes disfunciones respiratorias y patologías⁽²⁹⁾. La deficiencia en el surfactante puede deberse a problemas en el desarrollo pulmonar de ciertos bebés, lo que lleva a causar el síndrome de distrés respiratorio neonatal; asimismo, la inactivación de compuestos activos del surfactante como consecuencia de un daño pulmonar agudo puede contribuir al síndrome de distrés respiratorio, tanto en adultos como en niños. De forma similar, la inactivación del surfactante puede producir cuando el bebé hace su primera inhalación, el denominado síndrome aspiratorio del meconio⁽³⁰⁾.

Se sabe que el surfactante no solo estabiliza la membrana alveolar creando una única bicapa de moléculas anfipáticas en la interfase líquido/aire, sino también estabilizando completamente una red de membranas interconectadas entre la película interfacial y las estructuras de superficie asociadas. Las moléculas que componen el surfactante pulmonar tienen naturaleza anfipática (con grupos hidrófilos y lipófilos) lo que confiere al surfactante sus propiedades activas de superficie⁽³¹⁾.

Esta composición del surfactante pulmonar define la estructura de su membrana, sus propiedades y funciones. Aproximadamente el 90% del total del surfactante se encuentra constituido por varios tipos de lípidos. Predominan los fosfolípidos, especialmente las fosfatidilcolinas zwitteriónicas (entre el 60 y el 79%), seguidas de especies aniónicas como el fosfatidilglicerol y el fosfatidilinositol, que constituyen el 8-15% del total. Otra fracción importante la componen lípidos neutros, mayoritariamente colesterol en un 8-10%, que es crucial para mantener las propiedades del surfactante y cuyo contenido es clave para optimizar la actividad del surfactante⁽³²⁾. En los mamíferos, la especie lipídica más común es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), que se tra-

ta de un fosfolípido disaturado que es indispensable para permitir una reducción extrema de la tensión superficial en la interfase alveolar agua/aire. El resto de fosfatidilcolinas y fosfolípidos ácidos son mayoritariamente insaturados, conteniendo ácidos grasos monoenoicos y dienoicos que están esterificados en la posición n-2 del grupo glicerol. Por otro lado, otra fracción importante del surfactante la componen las proteínas, en torno a un 10% del total, en las que se incluyen dos familias: la SP-A (la más abundante) y SP-D, ambas implicadas en mecanismos de defensa innata del alvéolo (hidrofílicas). Asimismo, SP-B y SP-C (hidrofóbicas) son cruciales para la función biofísica del surfactante⁽³³⁾.

Deposición de partículas y mecanismos de aclaramiento de las vías aéreas

Una vez administrada la formulación por vía bucal, existen tres mecanismos de deposición para las partículas que van hacia el pulmón: impacto por inercia, sedimentación gravitacional y difusión browniana (Figura 3).

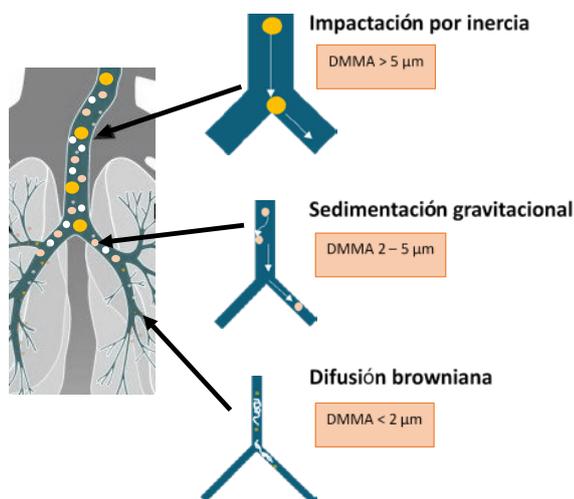


Figura 3. Mecanismos de deposición en las vías aéreas según tamaño de partícula y parte de las vías aéreas alcanzadas. DMMA: diámetro aerodinámico de masa media.

El impacto y la sedimentación adquieren un papel primordial en la deposición de las micropartículas y aglomerados de nanopartículas. Por ejemplo, aquellas micropartículas con diámetro superior a $5 \mu\text{m}$ se depositan en la orofaringe debido a su gran tamaño. Las partículas de menor tamaño, nanométrico, tienen comportamiento muy diferente ya que no sufren ni impactación ni sedimentación, sino difusión a través de movimientos brownianos que las desplaza hacia zonas distales del árbol respiratorio.

Por otra parte, el aclaramiento mucociliar juega un papel fundamental en el aclaramiento pulmonar de las partículas depositadas por impactación. Las células ciliadas del epitelio mueven el moco y las partículas hacia la faringe,

siendo deglutidas o expectoradas⁽²¹⁾. Es por ello que el aclaramiento mucociliar tiende a tener una mayor importancia en partículas insolubles con un diámetro superior a $6 \mu\text{m}$. En cambio, las partículas más pequeñas tienden hacia la deposición alveolar y serán retenidas, o incluso disueltas, en estas áreas pulmonares.

Estas partículas más pequeñas depositadas en el alvéolo pueden seguir diferentes comportamientos según su estructura y composición. Como se recoge en la Figura 4, tras la inhalación, las partículas no porosas con tamaños grandes (normalmente $> 5 \mu\text{m}$) tienden a quedar retenidas en la orofaringe (A). Partículas no porosas con tamaño inferior (normalmente $1-3 \mu\text{m}$) pueden depositarse en alveolos y ser captadas fácilmente por los macrófagos alveolares (B1, B2). Por otra parte, partículas grandes porosas pueden alcanzar niveles distales del pulmón debido a su baja densidad y escapar de la fagocitosis debido a su elevado diámetro (C1, C2). Existen otras partículas en las que su tamaño aumenta significativamente una vez que llegan al pulmón, por lo que el aclaramiento mucociliar se minimiza (D1, D2). Otro tipo de estructuras, como las nanopartículas porosas agregadas pueden, asimismo, alcanzar la zona alveolar, donde se disociarán en nanopartículas que tenderían a ser fagocitadas por los macrófagos alveolares (E1, E2)⁽³⁴⁾.

Otra barrera que dificulta la acción de los fármacos a nivel pulmonar es el aclaramiento por degradación pulmonar. Aunque la actividad metabólica es mucho menor en el pulmón que en el hígado, existen familias del citocromo P450, que actúan a este nivel, siendo las más frecuentes CYP1B1, CYP2B6, CYP2E1, CYP2J2 y CYP3A5⁽³⁴⁾¹.

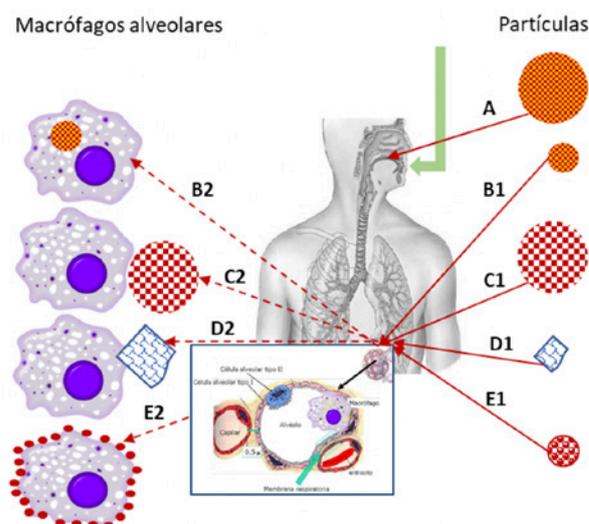


Figura 4. Inhalación y captación de partículas por los macrófagos. Adaptado de Liang y cols.⁽³⁴⁾.

Tipos de dispositivos de inhalación

Aunque la terapia inhalatoria resulta de elección para las enfermedades del tipo de la FQ, es un factor crítico el seleccionar adecuadamente el mejor sistema para cada situación concreta, ya que existen algunos inconvenientes que limitan la utilización de uno u otro⁽³⁵⁾. A continuación, se hará una breve descripción de los diferentes dispositivos.

Inhaladores

Los inhaladores constituyen los sistemas más empleados para todo tipo de enfermedades pulmonares, como asma crónica y enfermedades pulmonares obstructivas.

En la 5ª edición de la Real Farmacopea Española, se contemplan tres tipos: inhalador-dosificador presurizado, inhalador-dosificador no presurizado o inhalador de polvo, siendo los sistemas presurizados los más utilizados. Ofrecen múltiples ventajas entre las que se destacan su facilidad de transporte y la posibilidad de liberar una cantidad fija de fármaco. Son frecuentemente empleados para administrar broncodilatadores, corticoides, antiinflamatorios o anticolinérgicos.

Básicamente, los sistemas presurizados están compuestos por gases propulsores, disolventes, solubilizantes, agentes emulsionantes y lubricantes destinados a evitar la obstrucción de la válvula.

La liberación del fármaco tiene lugar al presionar el pulsador una válvula apropiada. Se obtendrá un aerosol (dispersión de partículas sólidas o líquidas en un gas), adaptándose el tamaño de las gotículas o partículas al uso terapéutico previsto. Cambios en el diseño del pulsador y más concretamente en su orificio de salida afectarán sobremanera las características del producto liberado⁽³⁶⁾. La presión necesaria para la liberación de la preparación es generada por los gases propulsores presentes en la formulación.

En la Figura 5 se muestra un esquema de un sistema presurizado.

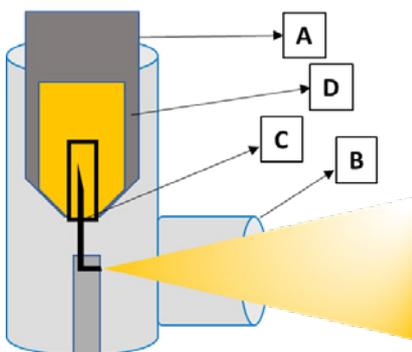


Figura 5. Partes de un inhalador presurizado. A: pulsador. B: boquilla. C: válvula. D: formulación. Adaptado de Chandel y cols.⁽³⁷⁾.

Los inhaladores de polvo aparecen como alternativa a los sistemas presurizados con el fin de corregir las dificultades de coordinación entre la activación del sistema y el proceso de inhalación. Liberan el contenido en forma de polvo tras ser activados por la inspiración del paciente, lo cual requiere la adecuada colaboración por parte de este. El mecanismo se basa en generar dispersiones del polvo a través las potentes fuerzas que surgen tras la activación del dispositivo. Esto da lugar a una desaglomeración de las partículas hasta individualizarlas. El tamaño de partícula del fármaco estará comprendido entre 1-2 μm , mientras que el de los excipientes empleados para su dilución serán de mayor tamaño, 25-50 μm , para impedir su acceso a las vías aéreas inferiores, ya que impactarán en la orofaringe. Como ejemplo de estos dispositivos se pueden citar el Clickhaler[®], el Multihaler[®], Diskus[®], Spinhaler[®] y Turbuhaler[®], entre otros⁽³⁸⁾. En la Figura 6 se recoge un diagrama representativo de un inhalador típico de polvo.

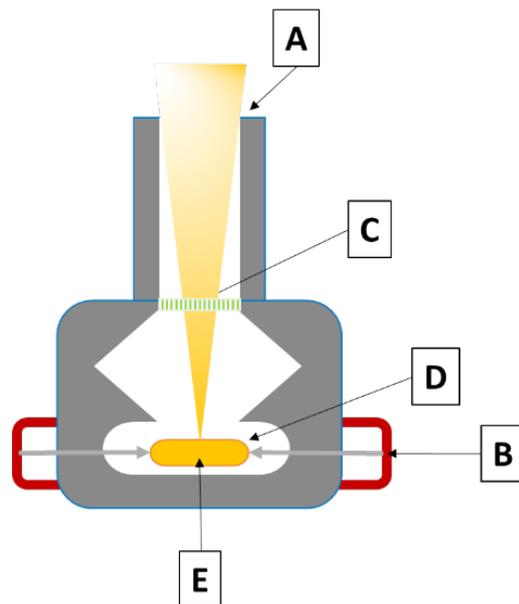


Figura 6. Inhalador de polvo de cápsulas. A. Pieza de la boca, que sirve para la salida del aire y de la formulación. B. Botón diseñado para activar el dispositivo. C. Filtro / rejilla, que produce cambios en la resistencia interna. D. Cámara de la cápsula. E. Cápsula: la liberación de la dosis después de la compresión de la cápsula tiene lugar a través de la boquilla del dispositivo. F. Salida del aire, que impacta significativamente en la aerosolización del polvo. Adaptado de Chandel y cols.⁽³⁷⁾.

Nebulizadores

Según recoge la Real Farmacopea Española, los nebulizadores son dispositivos que convierten los líquidos en aerosoles mediante gases a alta presión, vibración ultrasónica u otros métodos, obteniéndose tamaños que aseguran el depósito de la preparación en los pulmones

Los nebulizadores pueden ser activados por la inspiración o pueden utilizar otros medios para sincronizar o modificar el funcionamiento del nebulizador con la respiración del paciente. Constituyen un tipo de dispositivos menos empleado⁽³⁹⁾.

Estos sistemas presentan ciertas limitaciones, tales como su utilización con fármacos que posean una solubilidad acuosa limitada, ya que pueden cristalizar o precipitar, haciendo difícil la nebulización. Además, los nebulizadores son menos efectivos que los sistemas presurizados para conseguir una dosis adecuada y una medicación consistente. Por otra parte, la nebulización suele generar más residuos y se desperdicia más fármaco, por lo que los costes se incrementan.

Este dispositivo no requiere coordinación ni pausa respiratoria, y se puede hacer de manera continua, permitiendo administrar diferentes fármacos juntos o por separado, así como modificar la concentración de éstos. La eficacia del dispositivo es variable, según el tipo de nebulizador y de la propia técnica de nebulización.

Básicamente, los nebulizadores pueden ser de dos tipos:

- Tipo "jet" o neumáticos: se usan normalmente para el tratamiento de pacientes con enfermedades pulmonares. Son voluminosos y requieren una fuente generadora de energía (aire comprimido, bombona de oxígeno) (Figura 7). Están constituidos por un reservorio donde se recoge la formulación a nebulizar, un orificio destinado a la entrada del gas y, finalmente, un capilar por donde ascenderá el líquido. La fuerza del gas a presión es la responsable de atomizar el líquido en gotículas de reducido tamaño (1-5 µm)⁽³⁷⁾.

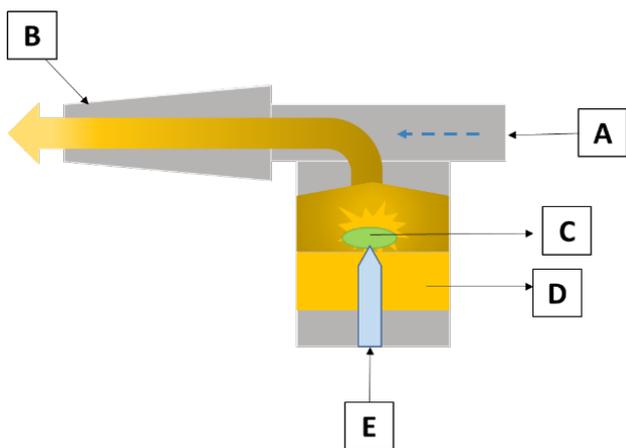


Figura 7. Nebulizador tipo "jet". A. Aire inhalado adicional. B. Boquilla destinada a la inhalación por parte del paciente. C. Deflector del aerosol que tiene lugar tras el choque del aire con éste. D. Reservorio del fármaco. E. Gas comprimido. Adaptado de Chandel y cols.⁽³⁷⁾.

- Ultrasónicos (Figura 8): son dispositivos que utilizan vibraciones de alta frecuencia para generar el aerosol.

Están formados por un cristal piezoeléctrico como sistema generador de ultrasonidos el cual se encuentra conectado a una corriente eléctrica alterna. Dicha energía se transforma en vibración la cual se transmite a la formulación a nebulizar. Como consecuencia de ello se genera una dispersión de pequeñas gotículas (1-3 µm). Debe evitarse el uso de estos sistemas en la formulación de proteínas, suspensiones y antibióticos, debido a que el calor generado puede llegar a desestabilizar o desnaturar el preparado⁽³⁵⁾.

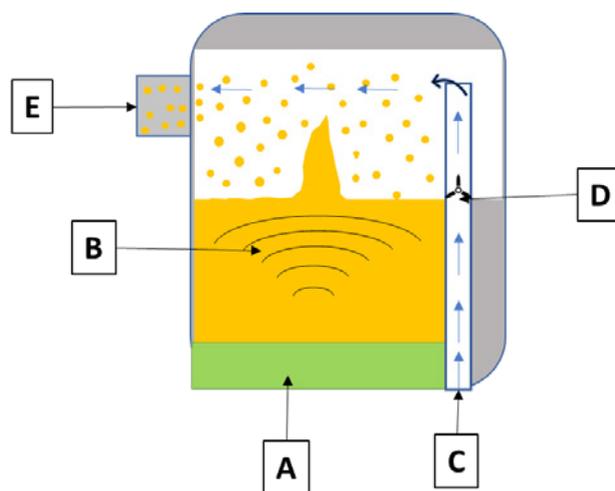


Figura 8. Nebulizador ultrasónico. A. Transductor piezoeléctrico. B. Las ondas ultrasónicas se forman a través del generador. C. Flujo de aire, que se genera a través de la boquilla. D. Ventilador. E. Boquilla de inhalación. Adaptado de Chandel y cols.⁽³⁷⁾.

SISTEMAS MICRO Y NANOPARTICULARES DE ADMINISTRACIÓN PULMONAR

Dado el interés que adquiere el control del tamaño de partícula / gotícula en la efectividad de los sistemas de administración pulmonar, en este apartado se recoge información acerca de los trabajos de investigación desarrollados, aplicando la micro y la nanoencapsulación de moléculas activas.

A modo de resumen, en la Tabla 3 se recopilan algunos de estos sistemas de liberación de fármacos utilizados para administración pulmonar.

Tabla 3. Tipos de micro y nanopartículas empleados para liberación pulmonar de fármacos.

Sistema	Ventajas	Desventajas	Referencia
Micropartículas convencionales	El proceso de elaboración es sencillo, con técnicas estandarizadas	Fluidificación y dispersión inestables Candidatas a ser fagocitadas por los macrófagos	(40)
Grandes micropartículas porosas	Menor tendencia a agregarse y a ser fagocitadas por los macrófagos Alta eficacia de aerosolización	Ausencia de método estandarizado de fabricación con poco control de la eficacia de encapsulación y liberación Dificultad para el escalado	(41)
Micropartículas hinchables	Menor fagocitosis por parte de los macrófagos	Fluidificación y dispersión inestables Dificultad para establecer el perfil de liberación del fármaco	(42)
Nanopartículas poliméricas	Elevada especificidad Evitan la fagocitosis por los macrófagos y facilitan el transporte transepitelial	Toxicidad pulmonar	(43)
Liposomas	Versatilidad en tamaño de vesícula y características físicas Capacidad de incorporar fármacos poco solubles, facilitando la liberación a los macrófagos alveolares, evitando la irritación local	Elevados costes de producción Salida de fármaco debido a la inestabilidad durante la liberación	(44)
Nanopartículas sólidas lipídicas	Biocompatibles y más estables que los liposomas para la nebulización, facilidad de escalado e inocuas	Menor capacidad de encapsular fármacos que los liposomas Perfil de liberación inestable Posibilidad de solidificar	(45)
Partículas porosas- agregados de partículas	Disminución de la agregación y elevada eficacia de aerosolización Elevada especificidad Escapan del aclaramiento de los macrófagos alveolares y facilitan el transporte transepitelial	No son fácilmente redispersables para su administración	(46)

En general, las nanopartículas representan la globalidad de las partículas con tamaño inferior a 500 nm, y se administran usualmente como dispersiones coloidales estables. Se utilizan como sistemas de administración de fármacos por diversas vías, entre ellas la inhalatoria. Durante el proceso de formación del sistema disperso en el que van incluidas, las nanopartículas pueden formar agregados de mayor tamaño, o ir incluidas en gotículas, ambos de tamaño micrométrico. Su composición, forma y tamaño influirán posteriormente en la deposición y en el tiempo de residencia en el pulmón⁽⁴⁰⁾.

Dentro de la amplia variedad de formulaciones nanoparticulares existentes, nos centraremos en los sistemas de naturaleza lipídica de administración por vía pulmonar entre los que cabe destacar los liposomas, las nanopartículas sólidas lipídicas y las nanopartículas híbridas de lípidos-polímeros.

Los liposomas son, probablemente, los sistemas más usados y mejor caracterizados. Son vesículas constituidas por una bicapa lipídica (unilaminares) o varias (multilaminares), que encierran un espacio acuoso.

Han demostrado tener un futuro prometedor en el tratamiento de las patologías pulmonares debido a las siguientes razones:

- Capacidad de solubilizar fármacos poco solubles.
- Pueden proporcionar liberación sostenida a lo largo del tiempo, lo cual prolonga los niveles terapéuticos locales y sistémicos.
- Evitan la irritación pulmonar.
- Facilitan la liberación intracelular de fármacos, principalmente porque son captados por los macrófagos.
- Capacidad de llegar a dianas específicas usando ligandos de superficie o anticuerpos.
- Potencial para ser absorbidos a través del epitelio intacto para alcanzar la circulación sistémica.

En la Figura 9 se muestra la localización de los liposomas en diferentes órganos una vez son administrados por vía intravenosa o vía inhalatoria. Se puede apreciar la distribución específica hacia los pulmones tras una administración por esta vía, a diferencia de un mayor reparto a diferentes órganos tras la administración intravenosa.

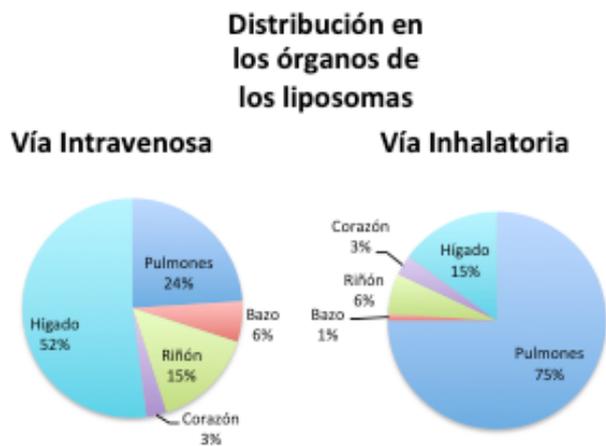


Figura 9. Distribución de los liposomas en los diferentes órganos según vía de administración. Adaptado de Kuzmov y Minko⁽⁴⁷⁾.

Otra razón que justifica su elección para ser utilizados por esta vía es la similitud que existe entre la composición química del surfactante y la de los liposomas. Como se ha mencionado anteriormente, el surfactante pulmonar está formado por una mezcla 90/10 de lípidos/proteínas. A su vez, el 70% aproximadamente de la parte lipídica está constituido por DPPC o fosfatidilcolina.

Entre los mecanismos disponibles para la liberación pulmonar, la nebulización es la técnica más empleada para administrar liposomas⁽⁴⁸⁾. Para soslayar los problemas de inestabilidad a largo plazo que presentan las formulaciones convencionales es muy frecuente transformar los preparados liposomales en polvos secos, con o sin excipientes, a través de diferentes técnicas como la liofilización, secado por pulverización mediante frío o mediante tecnologías de fluidos supercríticos.

Las nanopartículas sólidas lipídicas son estructuras esféricas, con diámetro comprendido entre 50 y 500 nm, que están constituidas por un lípido sólido rodeado de una monocapa de tensioactivo, usualmente fosfolípidos.

Una de las recientes aplicaciones de este tipo de estructuras ha sido desarrollada por Rosière y cols. quienes, seleccionando lípidos similares a los que contiene el surfactante pulmonar, elaboraron nanopartículas de paclitaxel para terapia inhalatoria, incluyendo DPPC/DPPE-PEG en su superficie⁽⁴⁹⁾. Estas estructuras lipídicas mostraron elevada capacidad de carga con gran potencial para la quimioterapia inhalatoria.

Las nanopartículas híbridas de lípidos-polímeros son nanopartículas poliméricas recubiertas de un lípido, habitualmente un fosfolípido⁽⁵⁰⁾. Un ejemplo de este grupo lo constituyen las nanopartículas de ácido poliláctico-glicó-

lico recubiertas de fosfatidilcolina o fosfatidilcolina-esteárilamina, las cuales han sido probadas como híbridos de lípido-polímero para la terapia inhalatoria.

Otro híbrido polímero-lipídico de nanopartículas, adecuado para la terapia inhalatoria recibe la denominación de “Janus”, que ha sido desarrollado por Garbuzenko y cols.⁽⁵¹⁾. La principal aportación de esta formulación se basa en la posibilidad de añadir dos compuestos de naturaleza muy diversa en la misma nanopartícula. Concretamente, dichos autores consiguieron incorporar simultáneamente clorhidrato de doxorubicina en la fase polimérica acuosa y curcumina, fármaco insoluble, en la fase lipídica, manteniendo adecuadas propiedades de tamaño, forma y carga de las partículas.

AVANCES EN EL USO DE LIPOSOMAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

En este último apartado se hará una breve exposición de las formulaciones en liposomas que se pueden utilizar en el tratamiento de la FQ. Previamente, en la Tabla 4, se recoge un resumen de diferentes proyectos, entre los cuales se incluyen además algunos basados en nanopartículas, por su especial interés, centrados la mayoría de ellos en mejorar la sintomatología de esta enfermedad. Algunas de las formulaciones descritas se encuentran ya comercializadas y otras en fase de investigación.

Tabla 4. Recopilación de estudios en los cuales se usan nanotransportadores para tratar la FQ.

Fármaco	Enfermedad que trata	Tipo de sistema de nebulización	Tipo de nano-sistema	Resultados obtenidos	Referencia
Amikacina Arikace®, INSMED	Tratamiento de infecciones crónicas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nebulizador e inhalador	Liposomas	Mejora de infecciones crónicas de pulmón	(52)
Amikacina eFlow®	Tratamiento de infecciones crónicas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (liberación sostenida)	Nebulizador	Liposomas	Mejora de infecciones crónicas de pulmón	(53)
Amikacina	Infección pulmonar por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Suspensión para inhalación	Liposomas	Disminución de la densidad del esputo y mejora de síntomas respiratorios	(54)
Calcifediol	Prevención de la enfermedad pulmonar provocada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nebulizador tipo jet	Liposomas	Los excipientes demostraron no tener efectos adversos y el fármaco se presentó como una alternativa para prevenir la infección	(55)
Ciprofloxacino (Pulmaquin® y Lipoquin®)	Terapia de mantenimiento y mejora del tratamiento antimicrobiano para <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nebulizador	Liposomas	Los datos muestran una mejora en el control de la liberación del ciprofloxacino	(56)
Ciprofloxacino	Conseguir la liberación sostenida del fármaco para el tratamiento de infecciones pulmonares	Aerosol	Nanocristales en liposomas	Liberación prolongada de ciprofloxacino desde las formulaciones	(57)
Colestimetato de sodio (Colomycin®)	Mejora de la terapia antimicrobiana para <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nebulizador de malla vibrante	Nanopartículas sólidas lipídicas Sistemas nanoestructurados	Las partículas mostraron una buena distribución <i>in vivo</i> mejorando el tratamiento antibacteriano	(58)
Gentamicina	Tratamiento de infecciones crónicas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Aerosol	Liposomas	El tratamiento con las formulaciones de liposomas podría ser más efectivo que el fármaco solo	(59)
Galio-Gentamicina	Tratamiento de infecciones crónicas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>In vitro</i>	Liposomas	La presencia de galio reduce la formación de la biopelícula, incrementando así la eficacia del tratamiento	(60)
Lumacaftor e ivacaftor	Mejora y regulación del gen/proteína CFTR aumentando el número de canales y su amplitud	Inhalador	Sistemas lipídicos nanoestructurados	Mejora de la regulación, con respecto a los dos fármacos sin encapsular	(19)
Plásmido de ADN que codifica el gen CFTR	Restauración de la función de la proteína CFTR	Nebulizador activado por respiración	Liposomas	Estabilización de la función pulmonar	(61)
Tobramicina	Infecciones del tracto respiratorio provocadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nebulizador	Sistemas lipídicos nanoestructurados	La alternativa de la encapsulación ofrece mejoras significativas en el tratamiento en comparación con el fármaco en solitario	(62)
Vector plásmido (pGM169)	Ha reducido la inflamación en cobayas	Aerosol	Complejo con lípido catiónico	Las dosis empleadas mostraron pocos efectos adversos, reduciendo la inflamación; futuro uso en humanos.	(63)

La observación de muestras tisulares de pacientes con FQ sugiere que *Pseudomonas aeruginosa* se localiza predominantemente a nivel intraluminal, distribuyéndose en masas mucopurulentas hipóxicas con una composición compleja. Tanto dicha composición como el modo de crecimiento de la biopelícula por parte de la bacteria constituyen un desafío difícil para la terapia con antibióticos.

En el caso de los aminoglucósidos, hay que destacar su lenta capacidad de penetración debido a las interacciones electrostáticas con las matrices de moco y con la biopelícula. Esto da lugar a concentraciones subinhibitorias de estos fármacos que no impiden la formación de la biopelícula. La posibilidad de aumentar la eficacia administrando directamente estos antibióticos a los pulmones por inhalación se convierte en una alternativa. Sin embargo, debido al tamaño molecular relativamente pequeño de estos fármacos, se eliminan rápidamente de los pulmones después de la inhalación. Esto hace que la mayor parte del tiempo se encuentren a nivel local en niveles inferiores a la concentración mínima inhibitoria efectiva. Además, debido a su corto tiempo de residencia en pulmón, estos medicamentos requieren una administración de, al menos, dos veces al día.

En base a estas consideraciones previas, se están efectuando numerosos estudios de cara a lograr una mejora en la terapia con aminoglucósidos mediante la administración de dosis suficientes para mantener niveles sostenidos del mismo en la zona a tratar.

En este sentido, el uso de liposomas inhalados para administrar el antibiótico de manera localizada y sostenida se ha extendido en los últimos años con importantes aportaciones. Estas formulaciones liposomales se diseñan para proporcionar una liberación controlada o sostenida del fármaco encapsulado y reducir la absorción sistémica, prolongando así el tiempo de residencia del fármaco en el pulmón. Dicho perfil de liberación mantendrá elevadas concentraciones del antibiótico a nivel local (por encima de la concentración mínima inhibitoria), reduciendo así la frecuencia de administración. Además, los macrófagos pueden fagocitar los liposomas cargados con el fármaco, lo que permitiría el tratamiento de infecciones intracelulares, como las causadas por micobacterias no tuberculosas.

Dado que los aminoglucósidos son antibióticos policatiónicos, se pueden proteger mediante su encapsulación en liposomas, vesículas lipídicas biodegradables, de su inactivación por los componentes polianiónicos presentes en el esputo, tales como mucinas o ADN. Con este fin, se ha desarrollado una amikacina liposomal, que se administra por inhalación (Arikace®, INSMED), consistente en liposomas con carga neutra (Figura 10). Esta formulación ha sido di-

señada para mejorar la penetración del aminoglucósido en el moco y en las biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa*⁽⁵²⁾. Tras su administración mediante el dispositivo nebulizador eFlow®, se apreció que se producía una liberación sostenida en los pulmones a través de la evaluación en estudios en 24 pacientes con FQ e infección crónica por esta bacteria⁽⁵³⁾. Los voluntarios recibieron 500 mg de Arikace una vez al día durante 14 días. Los ensayos clínicos de fase II randomizados, con control de placebo en pacientes con infección crónica de *Pseudomonas aeruginosa* con una dosis de 560 mg una vez al día durante 28 días consecutivos, seguidos de 28 días de descanso, mostraron un beneficio clínico mayor que con el placebo, reduciendo la densidad del microorganismo y mejorando su función pulmonar⁽⁵⁴⁾. Además, el medicamento fue bien tolerado.

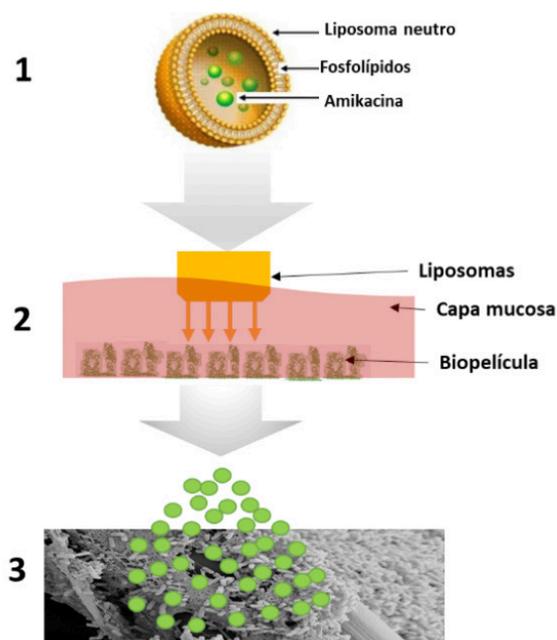


Figura 10. Mecanismo de acción de Arikace®. 1: el fármaco policatiónico se encuentra dentro del núcleo hidrofílico del liposoma. 2: la barrera pulmonar y el moco de las vías aéreas presentan carga negativa, mientras que Arikace® tiene carga neutra, lo que permite la rápida circulación a través de la biopelícula y del moco. 3: una vez que el liposoma llega al sitio de acción, las bacterias liberan una serie de agentes que provocan la lisis del liposoma y, por lo tanto, la salida del antibiótico. Adaptada de Clancy y cols.⁽⁶⁴⁾.

En los últimos años se han planteado diversos estudios que establecen una conexión entre la vitamina D3 y enfermedades pulmonares, tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, como consecuencia de su papel en la regulación del sistema inmune. Asimismo, las deficiencias en los niveles séricos de esta vitamina, específicamente en pacientes con FQ, probablemente como resultado de malabsorción, hace que se plantee la hipótesis de que la administración de vitamina D3 o sus metabolitos direc-

tamente al pulmón sea muy beneficiosa. Sin embargo, la escasa solubilidad en agua de estos compuestos requeriría su disolución en solventes como el etanol, lo que limita su administración por vía inhalatoria. Es por ello por lo que se han desarrollado liposomas de calcifediol, mostrándose en los estudios una mejora significativa en la acción antibacteriana⁽⁵⁵⁾.

Ciprofloxacino es una fluoroquinolona que tiene un potente efecto bactericida sobre la biopelícula de *Pseudomonas aeruginosa*, ya que afecta a la función de la enzima girasa en esta bacteria. Este fármaco ha sido ampliamente utilizado por vía oral e i.v. en pacientes con FQ y con otras patologías si bien, por estas vías, se consiguen bajas concentraciones a nivel pulmonar. El uso de dosis más elevadas con el fin de aumentar los niveles de fármaco localmente conduciría a la aparición de importantes efectos secundarios sistémicos. De ahí surge el interés por desarrollar formulaciones inhaladas de este fármaco⁽⁶⁵⁾.

Aprovechando las ventajas que ofrecen los liposomas para administrar fármacos por vía inhalatoria, se han realizado estudios con esta fluorquinolona.

Aparecen en la literatura dos tipos de formulaciones de ciprofloxacino de gran interés, que se diferencian fundamentalmente en el método de preparación de los liposomas:

- Elaborados mediante extrusión de liposomas multilaminares a través de filtros de membrana de 80 nm, seguido de encapsulación de ciprofloxacino por carga remota⁽⁶⁶⁾
- Elaborados mediante el proceso de congelación y calentamiento (*Frozen and Thawed*), seguido de atomización por *spray drying*⁽⁵⁷⁾.

El primer método se utiliza en la fabricación de Lipoquin[®], que tiene un 99% del ciprofloxacino encapsulado, y de Pulmaquin[®] (ambos de Aradigm Inc., Hayward, CA), con un 70% de ciprofloxacino encapsulado y el 30% restante sin encapsular. Ambas formulaciones han demostrado ser muy prometedoras para el tratamiento vía inhalatoria de la FQ. Como el ciprofloxacino no encapsulado es poco soluble a pH 6, por ello se preparan dos viales de esta formulación, uno con este fármaco encapsulado en liposomas y otro con ciprofloxacino libre. Esto da lugar a una liberación inmediata por parte del fármaco libre, seguida de una liberación sostenida durante 24 horas del ciprofloxacino liposomal. Estas formulaciones han demostrado ser eficaces para tratar las infecciones pulmonares por *Yersinia pestis* y la fiebre Q. Ambos preparados pudieron ser aerosolizadas perfectamente, manteniendo la integridad del liposoma, aunque en algunos lotes se observó, a largo plazo, la formación de cristales del fármaco, lo que podría reducir su estabilidad⁽⁶⁶⁾.

Mediante el segundo método se obtienen formulaciones de liposomas para ser administradas en forma de polvos inhalables de nanocristales del fármaco, encapsulados en liposomas, con el fin obtener perfiles de liberación prolongada. El proceso de atomización permite, además, aumentar la estabilidad del preparado⁽⁵⁷⁾.

En lo que respecta a gentamicina, algunos estudios indican que cuando se incorpora en liposomas mejora su efectividad frente a determinados microorganismos como es el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, disminuyendo su resistencia, tal como recogen Mugabe y cols. en sus trabajos⁽⁵⁹⁾.

Con el fin de incrementar la eficacia antibacteriana de gentamicina, se formuló conjuntamente con galio, un agente inhibidor eficaz contra el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* y la formación de biopelículas. Debido a su similitud química con el hierro, puede sustituirlo e inhibir procesos biológicos dependientes del mismo, que resultan en un incremento de la vulnerabilidad de la mayoría de las bacterias infecciosas. Estudios *in vitro* han demostrado que la formulación conjunta de galio-gentamicina fue capaz de eliminar las biopelículas de esta bacteria y bloquear la comunicación bacteriana (*quorum sensing*), empleando concentraciones muy bajas de gentamicina (0.94 mg/l), siendo además más eficaz que la que contenía el antibiótico en solitario. El galio sigue siendo investigado por su potencial para el tratamiento de infecciones bacterianas en la FQ⁽⁶⁰⁾.

Otro enfoque diferente en el tratamiento de esta enfermedad se basa en tratar la causa fundamental de la misma, dirigiéndose hacia la disfunción de la proteína CFTR⁽²⁾⁽⁶³⁾. Una de las estrategias consiste en la transferencia génica a nivel pulmonar, siendo la clave del éxito la interacción adecuada entre el agente de transferencia génica y el dispositivo de nebulización. A este respecto existen estudios muy prometedores que evalúan los efectos de la aerosolización en una formulación de un plásmido de ADN (pDNA) complejado con el liposoma catiónico GL67A (pDNA/GL67A) utilizando dispositivos nebulizadores disponibles comercialmente. Los resultados mostraron la resistencia del plásmido durante el proceso de administración, siendo estas formulaciones objeto de futuros estudios clínicos de fase IIa / b en pacientes con FQ⁽⁶³⁾.

CONCLUSIONES

- Actualmente, los tratamientos para la FQ se basan en intentar mejorar la sintomatología. Por ello, se hace interesante desarrollar en el futuro fármacos que traten el defecto en el gen CFTR, origen de la enfermedad.
- La vía pulmonar es idónea para administrar medicamentos que traten patologías que cursen a este nivel.

- La Nanotecnología se ofrece como alternativa al tratamiento de la FQ por su capacidad de administrar nanotransportadores por vía pulmonar y liberar de forma localizada y sostenida su contenido.
- Los liposomas pueden fabricarse a base de lípidos biocompatibles, similares a los que componen la membrana y el surfactante pulmonar. Estas formulaciones pueden ser aerosolizadas fácilmente y son bien captadas por los pulmones, permitiendo una retención más prolongada.
- Uno de los principales problemas a resolver en el tratamiento de la FQ es la eliminación de la biopelícula ya que esta estructura dificulta la acción del antimicrobiano. Uno de los principales desafíos que se deben ejecutar en este campo será el desarrollo de formulaciones liposomales adecuadas que a través de su composición favorezcan la destrucción de esta biopelícula.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bono-Neri F, Romano C, Isedeh A. Cystic fibrosis: advancing along the continuum. *J Pediatr Health Care*. 2018;33(3):242-54. Doi:10.1016/j.pedhc.2018.08.008
2. Zhang S, Shrestha CL, Kopp BT. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators have differential effects on cystic fibrosis macrophage function. *Sci Rep*. 2018;8(1):17066. Doi: s41598-018-35151-7
3. O'Grady K-AF, Cripps AW, Grimwood K. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management. *Respirology*. 2018. Doi: 10.1111/resp.13446
4. Cooney A, McCray P, Sinn P. Cystic fibrosis gene therapy: looking back, looking forward. *Genes*. 2018;9(11):538.
5. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014; 13:23-42.
6. Davis PB. Another beginning for cystic fibrosis therapy. *N Engl J Med*. 2015;373(3):274-6.
7. Parkins MD, Parkins VM, Rendall JC, Elborn S. Changing epidemiology and clinical issues arising in an ageing cystic fibrosis population. *Ther Adv Respir Dis*. 2011;5(2):105-19.
8. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*. 2015;46(1):133-41.
9. McCormick J, Mehta G, Olesen HV, Viviani L, Macek M, Mehta A. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet*. 2010;375(9719):1007-13. Doi:10.1016/S0140-6736(09)62161-9
10. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European cystic fibrosis society standards of care: framework for the cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros*. 2014;13:S3-22.
11. McCloskey M, Redmond AOB, Hill A, Elborn JS. Clinical features associated with a delayed diagnosis of cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(4):402-7.
12. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bell SC, Bourke B, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009;302(10):1076.
13. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros*. 2015;14(5):580-6.
14. Hadinoto K, Cheow WS. Nano-antibiotics in chronic lung infection therapy against *Pseudomonas aeruginosa*. *Colloid Surface B Biointerfaces*. 2014;116:772-85. Doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.02.032
15. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):901-6. Doi: 10.1164/rccm.201302-0388PP
16. Newman SP. Delivering drugs to the lungs: the history of repurposing in the treatment of respiratory diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;133:5-18. Doi: 10.1016/j.addr.2018.04.010
17. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: urrent therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*. 2017;15(1):1-9.
18. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. Vol. 155, *Journal of Pediatrics*. Mosby Inc.; 2009.
19. Garbuzenko OB, Kbah N, Kuzmov A, Pogrebnyak N, Pozharov V, Minko T. Inhalation treatment of cystic fibrosis with lumacaftor and ivacaftor co-delivered by nanostructured lipid carriers. *J Control Release*. 2019;296:225-31.
20. Hodges CA, Conlon RA. Delivering on the promise of gene editing for cystic fibrosis. Vol. 6, *Genes and Diseases*. Chongqing University; 2019. p. 97-108.
21. Tronde A, Nordén B, Marchner H, Wendel AK, Lennernäs H, Bengtsson UH. Pulmonary absorption rate and bioavailability of drugs in vivo in rats: structure-absorption relationships and physicochemical profiling of inhaled drugs. *J Pharm Sci*. 2003;92(6):1216-33.
22. Cryan SA, Sivadas N, Garcia-Contreras L. In vivo animal models for drug delivery across the lung mucosal barrier. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59:1133-51.
23. Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm*. 2010;392:1-19.
24. Weber S, Zimmer A, Pardeike J. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured Lipid Carriers (NLC) for pulmonary application: a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm*. 2014;86(1):7-22. Doi: 10.1016/j.ejpb.2013.08.013
25. Zhou QT, Leung SSY, Tang P, Parumasivam T, Loh ZH, Chan H-K. Inhaled formulations and pulmonary drug deli-

- very systems for respiratory infections. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;85:83-99.
26. Reis CP, Damgé C. Nanotechnology as a promising strategy for alternative routes of insulin delivery. *Methods Enzymol.* 2012;508:271-94.
 27. Guagliardo R, Pérez-Gil J, De Smedt S, Raemdonck K. Pulmonary surfactant and drug delivery: Focusing on the role of surfactant proteins. *J Control Release.* 2018;291:116-26.
 28. Possmayer F, Hall SB, Haller T, Petersen NO, Zuo YY, Bernardino de la Serna J, et al. Recent advances in alveolar biology: some new looks at the alveolar interface. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;173:55-64
 29. Andreassen S, Steimle KL, Mogensen ML, De La Serna JB, Rees S, Karbing DS. The effect of tissue elastic properties and surfactant on alveolar stability. *J Appl Physiol.* 2010;109(5):1369-77.
 30. Parra E, Pérez-Gil J. Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films. *Chem Phys Lipids.* 2015;185:153-75.
 31. Alonso C, Waring A, Zasadzinski JA. Keeping lung surfactant where it belongs: protein regulation of two-dimensional viscosity. *Biophys J.* 2005;89(1):266-73.
 32. Veldhuizen R, Nag K, Orgeig S, Possmayer F. The role of lipids in pulmonary surfactant. 1998;1408:90-108.
 33. Zuo YY, Veldhuizen RAW, Neumann AW, Petersen NO, Possmayer F. Current perspectives in pulmonary surfactant. Inhibition, enhancement and evaluation. *Biochim Biophys Acta - Biomembranes.* 2008;1778(10):1947-77.
 34. Liang Z, Ni R, Zhou J, Mao S. Recent advances in controlled pulmonary drug delivery. *Drug Discov Today.* 2015;20(3):380-9. Doi: 10.1016/j.drudis.2014.09.020
 35. Hess DR, Faarc R. Nebulizers: principles and performance. *Respir Care.* 2000;45(6):609-22
 36. García-Contreras L, Ibrahim M, Verma R. Inhalation drug delivery devices: technology update. *Med Devices Evid Res.* 2015;8:131.
 37. Chandel A, Goyal AK, Ghosh G, Rath G. Recent advances in aerosolised drug delivery. *Biomed Pharmacother.* 2019;112:108601.
 38. Chougule MB, Padhi BK, Jinturkar KA, Misra A. Development of dry powder inhalers. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2007;1(1):11-21.
 39. Geller DE. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler. *Respir Care.* 2005;50(10):1313-21;
 40. El-Sherbiny IM, El-Baz NM, Yacoub MH. Inhaled nano- and microparticles for drug delivery. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2015; 2015: 2.
 41. Gharse S, Fiegel J. Large porous hollow particles: lightweight champions of pulmonary drug delivery. *Curr Pharm Des.* 2016;22(17):2463-9.
 42. El-Sherbiny IM, McGill S, Smyth HD. Swellable microparticles as carriers for sustained pulmonary drug delivery. *J Pharm Sci.* 2010;99(5):2343-56. Doi: 10.1002/jps.22003.
 43. Shiehzhadeh F, Tafaghodi M. Dry powder form of polymeric nanoparticles for pulmonary drug delivery. *Curr Pharm Des.* 2016;22(17):2549-60.
 44. Elhissi A. Liposomes for pulmonary drug delivery: the role of formulation and inhalation device design. *Curr Pharm Des.* 2017;23(3):362-72. Doi: 10.2174/1381612823666161116114732.
 45. Esmaeili M, Aghajani M, Abbasalipourkabir R, Amani A. Budesonide-loaded solid lipid nanoparticles for pulmonary delivery: preparation, optimization, and aerodynamic behavior. *Artificial cells, Nanomedicine, and Biotechnology.* 2016;44(8):1964-71. Doi: 10.3109/21691401.2015.1129614
 46. Tewes F, Paluch KJ, Tajber L, Gulati K, Kalantri D, Ehrhardt C, Healy AM. Steroid/mucokinetic hybrid nanoporous microparticles for pulmonary drug delivery *Eur J Pharm Biopharm.* 2013; 85(3):604-13
 47. Kuzmov A, Minko T. Nanotechnology approaches for inhalation treatment of lung diseases. *J Control Release.* 2015;219:500-18. Doi: 10.1016/j.jconrel.2015.07.024
 48. Swaminathan J, Ehrhardt C. Liposomal delivery of proteins and peptides. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9:1489-503.
 49. Rosière R, Van Woensel M, Gelbcke M, Mathieu V, Hecq J, Mathivet T et al. New folate-grafted chitosan derivative to improve delivery of paclitaxel-loaded solid lipid nanoparticles for lung tumor therapy by inhalation. *Mol Pharm.* 2018 5;15(3):899-910. Doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00846.
 50. d'Angelo I, Costabile G, Durantie E, Brocca P, Rondelli V, Russo A et al. Hybrid lipid/polymer nanoparticles for pulmonary delivery of siRNA: development and fate upon in vitro deposition on the human epithelial airway barrier. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2018;31(3):170-81. Doi: 10.1089/jamp.2017.1364.
 51. Garbuzenko OB, Mainelis G, Taratula O, Minko T. Inhalation treatment of lung cancer: the influence of composition, size and shape of nanocarriers on their lung accumulation and retention. *Cancer Biol Med.* 2014;11(1):44-55.
 52. Meers P, Neville M, Malinin V, Scotto AW, Sardaryan G, Kurumunda R, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(4):859-68.
 53. Okusanya OO, Bhavnani SM, Hammel J, Minic P, Dupont LJ, Forrest A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of liposomal amikacin for inhalation in cystic fibro-

- sis patients with chronic pseudomonal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(9):3847–54.
54. Bilton D, Pressler T, Fajac I, Clancy JP, Sands D, Minic P, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;S1569-1993(19). Doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.001.
55. Castoldi A, Herr C, Niederstraßer J, Labouta HI, Melero A, Gordon S, et al. Calcifediol-loaded liposomes for local treatment of pulmonary bacterial infections. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;118:62–7.
56. Cipolla D, Blanchard J, Gonda I. Development of liposomal ciprofloxacin to treat lung infections. *Pharmaceutics* 2016; 8:6. Doi:10.3390/pharmaceutics8010006.
57. Khatib I, Khanal D, Ruan J, Cipolla D, Dayton F, Blanchard JD, et al. Ciprofloxacin nanocrystals liposomal powders for controlled drug release via inhalation. *Int J Pharm.* 2019;566:641–51.
58. Pastor M, Moreno-Sastre M, Esquisabel A, Sans E, Viñas M, Bachiller D, et al. Sodium colistimethate loaded lipid nano-carriers for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with cystic fibrosis. *Int J Pharm.* 2014;477(1–2):485–94.
59. Mugabe C, Azghani AO, Omri A. Liposome-mediated gentamicin delivery: Development and activity against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(2):269–71.
60. Halwani M, Yebio B, Suntres ZE, Alipour M, Azghani AO, Omri A. Co-encapsulation of gallium with gentamicin in liposomes enhances antimicrobial activity of gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1291–7.
61. Alton EFWF, Boyd AC, Porteous DJ, Davies G, Davies JC, Griesenbach U, et al. A phase I/IIa safety and efficacy study of nebulized liposome-mediated gene therapy for cystic fibrosis supports a multidose trial. Vol. 192, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* American Thoracic Society; 2015. p. 1389–92.
62. Moreno-Sastre M, Pastor M, Esquisabel A, Sans E, Viñas M, Fleischer A, et al. Pulmonary delivery of tobramycin-loaded nanostructured lipid carriers for *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with cystic fibrosis. *Int J Pharm.* 2016;498(1–2):263–73.
63. Alton EFWF, Baker A, Baker E, Boyd AC, Cheng SH, Coles RL, et al. The safety profile of a cationic lipid-mediated cystic fibrosis gene transfer agent following repeated monthly aerosol administration to sheep. *Biomaterials.* 2013;34(38):10267–77.
64. Clancy JP, Dupont L, Konstan MW, Billings J, Fustik S, Goss CH, et al. Phase II studies of nebulised Arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax.* 2013;68(9):818–25.
65. McShane PJ, Weers JG, Tarara TE, Haynes A, Durbha P, Miller DP, et al. Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (ciprofloxacin DPI): technical design and features of an efficient drug-device combination. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;50:72–9.