



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Revisión del asma y su terapia actual. Nuevas formulaciones.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2022

Autor: Jose Luis Savall Tendero

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez y Alejandro Ruiz Picazo

Resumen:

El asma es una enfermedad obstructiva crónica reversible de las vías respiratorias causada por varios estímulos y que produce síntomas característicos como disnea, sibilancias, opresión en el pecho y tos con o sin esputo. A pesar de los deficientes avances en prevención, actualmente existen una serie de fármacos para conseguir un control de esta enfermedad, estos, se administran mayoritariamente por vía inhalatoria o por vía oral.

El tratamiento inhalado es el eje principal del tratamiento del asma. Esta vía de administración facilita un aporte directo de la medicación al lugar de acción, con lo que se consigue mejorar la biodisponibilidad, y se reducen los efectos adversos. Hoy en día se sabe que, para mejorar los resultados de la vía inhalatoria, las partículas formuladas para inhalar deben ser del menor tamaño posible para que su depósito sea posible a lo largo de todo el árbol bronquial, y en específico, las formulaciones deben alcanzar las vías aéreas más periféricas, que es donde se produce en la mayoría de las ocasiones la inflamación que da lugar a exacerbaciones y a fibrosis. Los avances tecnológicos y las nuevas formulaciones en el campo de la nanotecnología, que está desarrollando distintas formas de nanopartículas encapsuladas, están contribuyendo al desarrollo de inhaladores que facilitan la penetración en la mucosa epitelial y la distribución y depósito de las partículas de fármaco en toda la vía respiratoria. Liposomas, nanopartículas sólidas y vesículas extracelulares, tanto naturales como sintéticas, se están explorando en modelos animales de asma obteniendo resultados prometedores.

Palabras clave: asma; manejo del asma; prevención del asma, inhaladores, partículas extrafinas; nuevas formulaciones, nanopartículas, encapsulación, nuevos fármacos.

RESUMEN	2
1. Introducción	4
1.1. Definición y sintomatología	4
1.2. Clasificación.....	4
1.3. Etiología.	5
1.4. Factores de riesgo	5
1.5. Incidencia	5
1.6. Principios activos tradicionales.	6
1.7. Formulaciones tradicionales	11
1.8. Dispositivos inhaladores	12
2. Objetivos.	17
2.1. Objetivo principal	17
2.2. Objetivos específicos.	17
3. Materiales y métodos.....	18
3.1. Búsqueda y selección de artículos	18
3.2. Criterios de selección	19
4. Resultados y discusión.....	20
4.1. Nuevos activos	20
4.2. Combinaciones de fármacos.....	26
4.3. Nuevos dispositivos.....	38
4.4. Nuevas formulaciones.....	38
5. Conclusiones	38
6. Bibliografía.....	38

1. Introducción:

1.1 Definición:

El asma es un síndrome que consiste en diferentes fenotipos clínicos con síntomas clínicos similares, pero que pueden tener diferentes etiologías, teniendo la desregulación inmunitaria como principal patología. Es por esto por lo que una definición única y precisa no es sencilla, por lo que las definiciones utilizadas se limitan a describir simplemente sus características clínicas y fisiopatológicas. Se puede definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la que la patogenia está mediada por múltiples células y mediadores inflamatorios, en parte debido a factores genéticos, y que se manifiesta con volumen espiratorio forzado reducido, tos crónica, constricción de las vías respiratorias, disnea, hipoxia y sibilancias.

El asma es un trastorno inmunitario de hipersensibilidad tipo II, por lo que está mediada por anticuerpos IgG e IgM. La clasificación de los tipos de asma se puede realizar atendiendo a diferentes criterios: en función de la gravedad, y en función del fenotipo.

1.2 clasificación:

Clasificación en función de la gravedad sintomática:

- asma leve intermitente.
- asma leve persistente.
- asma moderada persistente.
- asma severa persistente.

La clasificación fenotípica causal es la siguiente:

- Asma alérgica o extrínseca
- Asma asociada a tabaquismo u obesidad
- Asma eosinofílica
- Asma inducida por ejercicio o asma inducida por aspirina.

Cabe destacar que en un 50% de los casos de asma en adultos y un 90% en niños se trata de asma alérgica. Por lo que este es el fenotipo de asma mayoritario en el mundo.

1.3 Etiología

Las vías respiratorias se dividen en superiores, que van desde la nariz y boca hasta las cuerdas vocales, y las inferiores, que van desde la tráquea pasando por los bronquios y los bronquiolos. El asma es una enfermedad respiratoria que afecta a las vías inferiores, concretamente a los bronquios y sus ramificaciones, los bronquiolos.

En los bronquios de los enfermos de asma se observa infiltración de células inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos) y tienen altos niveles de citocinas inflamatorias (interleucina (IL-4, IL-5 e IL-13). Estas citocinas estimulan aún más la producción de IgE. La inflamación de los bronquios a largo plazo provoca la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). La exposición a largo plazo a ROS induce el estrés oxidativo de las vías respiratorias, lo que puede provocar hiperreactividad y broncoconstricción de los bronquios y alveolos. (1)

La inflamación crónica de las vías respiratorias provoca fibrosis y cicatrización por exceso de colágeno. Esta situación es hoy en día irreversible, por lo que la línea terapéutica actual busca una reducción rápida de la inflamación, así como prevenir la activación errática del sistema inmunitario ante la presencia de alergenos.

1.4 Factores de riesgo

El asma es una enfermedad multifactorial. Por lo que existen lo que se conocen como factores de riesgo dependientes del huésped, y factores de riesgo medioambientales que contribuyen al desarrollo de la enfermedad (2). Los factores de riesgo son aquellos que pueden facilitar la aparición de la enfermedad en una persona sana.

Esta enfermedad tiene un importante componente genético. A pesar de que no se conoce un patrón hereditario bien definido, la heredabilidad del asma está entorno al 36% y el 79%. Este componente genético no solo puede contribuir a

la susceptibilidad de sufrir la enfermedad, sino que también puede determinar su gravedad. Existen genes que predisponen a la atopía, relacionados con la elevada producción de Ig G, y genes que predisponen a la hiperreactividad bronquial, donde hay exceso de células inflamatorias. Se han destacado mutaciones de señalización del factor de crecimiento transformante protector beta, así como asociaciones apreciables entre la expresión del gen STAT3 y STAT5 y la aparición del asma (3). Otros factores de riesgo dependientes del huésped son la obesidad, pudiendo el exceso de mediadores como las leptinas afectar a la función pulmonar, y el género, siendo el asma predominante en varones en los casos de asma infantil, y predominante en mujeres en el asma en edad adulta. (4) (5)

Dentro de los factores de riesgo ambientales encontramos los alérgenos, las infecciones respiratorias (principalmente virales), la contaminación ambiental, la dieta, el humo de tabaco, y los sensibilizantes ocupacionales.



Figura 1: Esquema de los factores de riesgo del asma creado por J.R Irady et al (4)

Los factores desencadenantes son aquellos cuya exposición provoca la aparición de los síntomas característicos en pacientes que ya tienen asma. Estos se dividen en específicos o no específicos.

Los factores específicos afectan solo a los asmáticos que se encuentran predispuestos, como es el caso de las personas que tienen alguna alergia.

La caspa de las mascotas, el polvo, el polen, la contaminación ambiental, el aire frío, el ozono, los mohos, o los medicamentos y alimentos pueden ser factores desencadenantes de crisis asmáticas.



Figura 2: Esquema de los factores desencadenantes, creado por J.R Irady et al (4)

1.5 Incidencia

Esta enfermedad afecta a cientos de millones de personas en el mundo. En España hay diagnosticados 5 millones de personas asmáticas, lo que representa una prevalencia del 5% en adultos y de 10% en niños. Cada año se diagnostican más cuadros de asma, sin embargo, la mortalidad y los cuadros graves están disminuyendo año tras año. (4)

1.6 Principios activos tradicionales

Los fármacos que se utilizan para controlar el asma difieren en función de la etiología de la enfermedad. Sin embargo, existe actualmente una guía de elección de los fármacos en función de la gravedad de los síntomas. Estos fármacos se clasifican como de control o mantenimiento, y de alivio o “rescate”.

Los nuevos fármacos que están en investigación y que se están aprobando van en la línea del bloqueo de la transducción de señales inmunitarias en las células epiteliales de las vías respiratorias. Para conseguir atravesar esta barrera con eficacia, estos fármacos necesitan empaques moleculares adecuados, así como dispositivos de administración óptimos, para conseguir alivios rápidos y duraderos del asma.

Dentro de los fármacos tradicionales, que son los más usados en la actualidad, tenemos como ya hemos citado los de control o mantenimiento, que se usan a diario durante largos periodos e incluyen agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga (LABA), glucocorticoides inhalados, antagonistas de los receptores de los leucotrienos, tiotropio y anticuerpos monoclonales anti-IgE. La teofilina y las cromonas se están dejando de utilizar por su toxicidad y su estrecho margen de seguridad.

Los medicamentos de alivio o “rescate” están indicados para usarse a demanda para prevenir o tratar la broncoconstricción de forma rápida. Entre estos fármacos se encuentran los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA), y los anticolinérgicos inhalados.

A continuación, repasaremos los fármacos que hemos comentado, que son los que se utilizan en la práctica clínica actualmente. ⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Broncodilatadores:

Dentro del grupo de los broncodilatadores encontramos los agonistas β_2 adrenérgicos y los anticolinérgicos. Estos fundamentan su base farmacológica en el aumento del calibre de las vías aéreas al relajar el músculo liso bronquial.

A. Agonistas β_2 adrenérgicos

Este grupo es ampliamente utilizado, se clasifican en función de la semivida de acción del fármaco: existen los β_2 adrenérgicos de acción corta, y los β_2 adrenérgicos de acción prolongada.

a) β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA)

El salbutamol, la terbutalina y el fenoterol son los comercializados en España. Tienen un inicio de acción rápido de 2-3 minutos por vía inhalatoria. A los 15 minutos se produce la broncodilatación, y aproximadamente a los 60 minutos tienen su efecto máximo. El tiempo eliminación de estos fármacos es de 4 a 6 horas. Es por ello por lo que se utilizan para las crisis agudas de asma.

La naturaleza hidrófila hace que permanezcan únicamente en la fase acuosa de la membrana epitelial, por lo que la difusión hasta los receptores β adrenérgicos es rápida.

Actualmente estos fármacos se han formulado para administrarse en forma de inhalador presurizado, polvo seco, y en soluciones para nebulización.

En los pacientes asmáticos, independientemente de la gravedad, están recomendados los β_2 adrenérgicos de acción corta para aliviar los síntomas. En el asma inducida por el ejercicio, se recomienda utilizarlos 15 minutos antes de empezar el ejercicio para prevenir la broncoconstricción.

Agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada promueven la broncodilatación, se usan frecuentemente junto a los corticoides inhalados. Estas combinaciones disminuyen la respuesta inflamatoria Th2 ya que suprimen el ARNm de la linfopoyetina estromol tímica en los bronquios. Dentro de este grupo están el almeterol, formeterol, indacaterol, olodaterol y vilanterol. Estos tienen mucha selectividad por los receptores β_2 adrenérgicos y mantienen la broncodilatación durante 12h los dos primeros y 24h los tres últimos. Presentan una estructura molecular distinta a los β_2 agonistas de acción corta. Tanto el formeterol como el indacaterol son moderadamente lipófilos, por lo que atraviesan la bicapa lipídica rápidamente. Al contrario, el salbutamol es lipofílico, por lo que tarda más en atravesar la barrera. Sin embargo, todas las moléculas de este grupo

permanecen más tiempo en la fase acuosa, por lo que estimulan durante un tiempo prolongado al receptor.

El uso aislado de estos broncodilatadores está prohibido ya que se ha demostrado en varios estudios clínicos una acción bronco-espástica severa por tolerancia de los receptores beta. Es por ello por lo que su uso únicamente se acepta junto a corticoides inhalados.

Glucocorticoides inhalados:

Los corticoides inhalados son un tratamiento fundamental para el asma ya que alivian y previenen los síntomas principales. Estos tienen una acción antiinflamatoria local, disminuyen la inflamación de la mucosa de las vías respiratorias, tienen pocos efectos a nivel sistémicos ya que se inactivan rápidamente en el hígado. Su acción empieza unas horas después de su administración, en primer lugar, penetran en el citoplasma celular y reaccionan con los receptores citosólicos, para después entrar en el núcleo donde interfieren en la transcripción, disminuyendo así la síntesis de eosinófilos, linfocitos T, mastocitos y células dendríticas. La unión específica al receptor de glucocorticoides (NR3C1) activa la respuesta al estrés, reduciendo la activación de factores proinflamatorios como NF- κ B y MAPK.

Estos fármacos tienen un efecto máximo a los 3-5 días de su empleo. Actualmente se considera el tratamiento de mantenimiento más eficaz, se usan con frecuencia en combinación con agonistas β adrenérgicos para el mantenimiento del asma de gravedad baja a moderada. Dependiendo de su farmacocinética, cada corticoide puede producir efectos adversos sistémicos de distinta intensidad. Aunque normalmente se toleran bien, las consideraciones de los efectos secundarios relacionados con el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal tras un uso a largo plazo, como la inhibición del crecimiento en los niños, el aumento del riesgo de osteoporosis, la inhibición suprarrenal y la diabetes, deben considerarse con cualquier beneficio percibido para control de las exacerbaciones. Dentro de este grupo las moléculas principales son el dipropionato de beclometasona, el propionato de fluticasona, la budesónida, la ciclesonida y el furoato de fluticasona.

Teofilina:

La teofilina es un medicamento ampliamente usado por vía oral desde los años 40 que alivia la inflamación de las vías respiratorias. Producen un aumento de la histona desacetilasa 2 mediados por fosfodiesterasa que inactivan los genes inflamatorios como AP-1 O NF, y los efectores como la interleucina IL-17^a a través de la desacetilación de sus subunidades.

Además de esto, la teofilina ayuda a restaurar la sensibilidad a los corticoides. Sin embargo, actualmente están dejando de usarse debido a su estrecho margen de toxicidad y a sus múltiples efectos secundarios como son las arritmias, convulsiones, dolores de cabeza o náuseas. Hoy en día solo se prescriben como apoyo de otros fármacos controladores de la inflamación bronquial.

Antagonistas de los receptores de leucotrienos:

Los leucotrienos son mediadores de lípidos derivados del ácido araquidónico. Estos producen inflamación durante las reacciones alérgicas. En los casos de asma neutrofílica o inducida por aspirina, son un grupo terapéutico eficaz. Se usan mayoritariamente en niños cuando los corticoides inhalados no son eficaces, o cuando el asma es de difícil control. En la práctica clínica se utilizan también para la prevención de las exacerbaciones en caso de resfriado o virus. Dentro de este grupo encontramos moléculas como montelukast o pranlukast.

Antihistamínicos y antialérgicos:

La histamina es una quimiocina que se libera tras la activación de la IgE por los mastocitos y que causa contracción del músculo liso, edema de la mucosa y descarga bronquial. Los antihistamínicos como la cetirizina o loratadina disminuyen la inflamación de las vías respiratorias y la secreción de moco al inhibir la transducción de señales. Diversos estudios clínicos las han avalado como buenas terapias complementarias.

1.7 Formulaciones tradicionales

Dentro de las formulaciones actuales, los corticoides y los β 2 adrenérgicos se formulan en forma de aerosol o de polvo para inhalar. Por otro lado, los antagonistas de los receptores de leucotrienos como montelukast se administran por vía oral y van formulados en comprimidos recubiertos, comprimidos

masticables, o en granulado. La teofilina se administra por vía oral en varias presentaciones como comprimidos o cápsulas de acción inmediata o prolongada, o en forma de solución.

1.8 Dispositivos inhaladores

En 1935, el matemático Fiendeisen realizó el primer modelo de depósito de partículas. Actualmente, se sabe que el depósito de partículas de aerosol sobre la superficie del pulmón sigue tres principios físicos en función del tamaño de las partículas. En primer lugar, la impactación por inercia; las partículas de tamaño superior a 5 μm están implicadas en este modelo y casi siempre quedan retenidas en la orofaringe al chocar con ella. En segundo lugar, está la sedimentación, afectando a las partículas de un tamaño entre 0,5 y 5 μm , en este modelo las partículas se desplazan por la fuerza de la gravedad. En último lugar tenemos la difusión, en la que las partículas menores de 0,5 μm se mueven mediante movimientos brownianos, este modelo se da en las zonas distales de los pulmones donde prácticamente no hay flujos respiratorios. En la actualidad, la distribución de las partículas inhaladas se puede determinar mediante técnicas como la gammagrafía y la tomografía computarizada por emisión de fotones individuales en tres dimensiones.

En la década de los 70 se desarrolló el primer inhalador multidosis para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Actualmente, existen muchos tipos de inhaladores con diferentes mecanismos, pero esta vía de administración todavía causa problemas en el cumplimiento del régimen de tratamiento. La terapia inhalatoria es difícil y en ocasiones ineficaz por varios motivos:

-El pulmón tiene mecanismos de defensa en su mucosa epitelial que evitan la penetración de cuerpos extraños o sustancias inhaladas junto al aire que inspiramos.

-El uso de inhaladores requieren unos conocimientos que se deben dar por el médico o el farmacéutico. En muchas ocasiones esto no ocurre.

-Para realizar una correcta inhalación, se precisa una correcta técnica que difiere en los distintos tipos de inhaladores. En muchas ocasiones es necesaria una correcta maniobra que debe ser coordinada con la respiración para superar las barreras del pulmón.

-Hay distintos pacientes con circunstancias clínicas diferentes. Esto hace que tengan que fabricarse diversos inhaladores que cubran las necesidades de la mayor parte de la población.

Los inhaladores existentes actualmente se acercan al objetivo, sin embargo, una mejoría técnica en los dispositivos o en la formulación, junto con una óptima educación sanitaria, mejoraría mucho el control de esta enfermedad.

Actualmente existen tres tipos de dispositivos para la terapia inhalada ⁽⁸⁾:

1-Inhaladores presurizados de dosis medias (IDM)

Son los más utilizados y los que más se están desarrollando actualmente. Dentro del dispositivo hay un contenedor en el que se encuentra el fármaco, el propelente y los lubricantes. Al activar el dispositivo, se abre la válvula y se libera una dosis conocida del fármaco en forma de aerosol. ⁽⁹⁾

El fármaco contenido en cartucho se formula en forma de suspensión o solución. Estos tienen diferentes propiedades en cuanto al tamaño de la partícula, la velocidad de difusión o la duración de la pluma. Eso afecta al aporte del fármaco en el lugar deseado.

Cuando se formula una suspensión, el fármaco activo es insoluble en el propelente y se mantiene en forma de polvo sólido. Es por ello que para que, tras una pulsación, se administre una dosis homogénea de principio activo, es fundamental agitar el inhalador antes de usarlo. En este tipo de formulación, actualmente las partículas suelen ser grandes ya que se producen aglomeraciones de partículas micronizadas, por lo que, de media, únicamente un 10- 15% de la dosis alcanza las vías áreas periféricas.

La sustitución de propelentes de clorofluorocarbono, por lo de hidrofluorocarbono ha permitido que se formulen soluciones en lugar de suspensiones. Con esta formulación, ya no es necesario agitar antes de cada uso. El tamaño de las partículas puede ser modificado dentro del rango respirable, lo que facilita una penetración más profunda de la medicación al pulmón. Esto es así ya que, al generar partículas de menor tamaño, se modifica el patrón de depósito, de forma que el fármaco llega a vías periféricas e impacta menos en la faringe. Desde que estos inhaladores empezaron a usarse en los años 50, se han desarrollado varios tipos que se diferencian en las acciones que hay que realizar para inhalar el fármaco. Existen actualmente el de presionar e inhalar, el modificado por velocidad, el coordinado por la respiración y el activado por la respiración. Estos deben adaptarse a una población con distintas necesidades ⁽¹⁰⁾. En ocasiones es necesario el uso de espaciadores, sobre todo en niño, para facilitar el uso de estos inhaladores. Estos espaciadores hacen que disminuya la velocidad de las partículas antes de entrar a la boca, por lo que se puede inhalar más lentamente aumentando así la cantidad de fármaco que entra en el organismo.



Figura 3: inhalador presurizado convencional. ⁽¹¹⁾

2-Inhaladores de polvo seco

El inhalador de polvo seco permite la inhalación del principio activo con un vehículo en polvo. Dispensa una dosis precisa que se absorbe tras una inhalación profunda. Inicialmente se empleaban inhaladores que contenían cápsulas de gelatina, estas se introducían manualmente en el dispositivo. Cuando se activaba el dispositivo, un gatillo perforaba la capsula liberándose el polvo, y aspirándose con un torbellino. Con intención de mejorar estos

dispositivos, se desarrollaron envases que contenían blisters multidosis que permitían liberar múltiples dosis de fármaco rotando el inhalador sobre sí mismo. Los puntos positivos de estos inhaladores son que pueden usarse con flujos inspiratorios bajos. Es útil para niños que no son capaces de aspirar toda la dosis de una vez y pueden hacerlo a su ritmo con este dispositivo. También para pacientes con capacidades de inspiración pulmonar reducida.

Además, como no se necesita propulsor, no existen los problemas de altitud que se presentaban en los pMDI y los fármacos poco solubles se pueden unir más fácilmente a un vehículo sólido.

Sin embargo, un estudio de 111 pacientes mostró un mejor control con pMDI, ya que, al ser las partículas de los DPI de tamaño más grande, puede no permitir una penetración suficiente en las vías respiratorias periféricas ⁽¹⁰⁾. Además, varios informes indican que para que la dispensación sea precisa en los DPI se deben cumplir unas condiciones óptimas de humedad y electrostática que no siempre se cumplen. Actualmente existen varios inhaladores de polvo seco unidos: Aerolizer, breezhaler, handihaler y zonda. En cuanto a los multidosis: Accuhaler, turbuhaler, esayhaler, novolizer, twisthaler, genuair, nexthaler, ellipta, spiromax y forspiro.



Figuras 3 y 4: Inhaladores de polvo seco unidos breezhaler y multidosis Accuhaler ⁽¹¹⁾

3-Nebulizadores:

Los nebulizadores son dispositivos que usan oxígeno, aire comprimido o energía ultrasónica para descomponer suspensiones o soluciones en pequeñas partículas respirables. Su funcionamiento se basa en una membrana que está en movimiento oscilante. La solución o suspensión choca contra un Actuador piezo eléctrico, y de esta forma se rompe en pequeñas gotículas. También existen dispositivos con sistemas de mallas ultrafinas que aerosolizan la solución, o sistemas de flujo diferencial de presión de gas.

La característica principal de estos dispositivos es la necesidad de alimentación externa; necesitan electricidad o gas presurizado para funcionar. Existen diferentes tamaños, desde dispositivos más pequeños que usan baterías y son transportables, hasta grandes aparatos de mesa de mayor tamaño. Los beneficios de estos dispositivos con respecto a los otros dos son que se pueden utilizar con todo tipo de patrones respiratorios, no hace falta una capacitación especial del paciente. Se suelen utilizar para tratar para asma mal controlados ya que se pueden juntar varios principios activos y administrarlos durante periodos más prolongados. La capacidad de ajustar el tamaño de las partículas para hacerlas lo más finas y la precisión en las dosis hace que este sistema sea de especial interés, ya que sería más fácil la puesta en marcha de formulaciones innovadoras como las suspensiones lisosomales o las micropartículas para mejorar la eficiencia de la administración. Esto es de especial interés para los pacientes con capacidad pulmonar reducida que no pueden hacer inhalaciones profundas ni coordinadas.

Sin embargo, actualmente no es el dispositivo ideal ya que son más caros que los pMDI, requieren una fuente de energía, necesitan un mantenimiento regular y suelen ser de mayor tamaño. Además de esto, al requerirse más tiempo para administrar la dosis, existe el riesgo de que los medicamentos se corten o se dañen antes de su administración.

A pesar de los avances que se están obteniendo en estos dispositivos en los últimos años, se sigue buscando el prototipo de "inhalador ideal" que englobe todas las características que debe tener para poder administrar el fármaco de la

forma más óptima posible. Se han establecido en múltiples ocasiones estas características que engloban lo siguiente:

- Debe producir el máximo depósito pulmonar posible de la dosis cada vez que lo activemos.
- No debe necesitar de maniobras ni técnicas complejas para la inhalación.
- Debe ser compatible con todos los fármacos utilizados en la terapia inhalatoria.
- Debe ser de fácil uso para la población en general, independientemente de sus capacidades y circunstancias
- Debe ser accesible a toda la población
- Debe ser portátil, lo más pequeño posible, sofisticado, silencioso, multidosis, debe mostrar las dosis usadas.
- Debe ser económico y fiable
- No debe ser necesaria energía externa para su uso, únicamente la respiración.
- No deben alterarse sus propiedades con las condiciones ambientales, debe ser resistente.

A pesar de las mejoras en los dispositivos y en terapia actual, todavía existen demasiados pacientes con asma de difícil control, por lo que continúa habiendo una intensa investigación en este campo, En ese sentido, en este TFG vamos a revisar los estudios de mayor relevancia en cuanto a tratamientos, dispositivos inhaladores, formulaciones y combinaciones de activos.

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

El objetivo principal, de este trabajo será revisar la terapia actual del asma para centrarnos en la vía inhalatoria y en la actualización de la terapia actual.

2.2 Objetivos específicos

Los objetivos específicos serían:

- 1) Estudiar los nuevos principios activos que se están investigando y que pueden ser importantes en un futuro próximo.
- 2) Analizar las combinaciones de fármacos que se están utilizando en la práctica clínica para mejorar el control del asma y la adherencia terapéutica.
- 3) Estudiar los nuevos dispositivos inhaladores.
- 4) Determinar las nuevas formulaciones de fármacos que pueden contribuir a superar barreras en el tratamiento del asma que hasta ahora no estaban a nuestro alcance.

3. Metodología

3.1 Búsqueda y selección de artículos

Búsqueda bibliográfica de artículos científicos en las distintas bases de datos. En un primer lugar buscamos los descriptores “asma”, “tratamiento”, “inhaladores”, “formulación” y “nanotecnología” en Decs. Para la obtención de datos se consultó en primer lugar la base de datos Medline. Esta nos derivó a otras revistas o bases de datos de literatura científica como: scopus, sciencedirect, scielo, MPDI, Dovepress, Spandidos publications, the lancet, clinical trials.gov y the journal of immunology . En primer lugar, buscamos en Medline poniendo los filtros de estudios posteriores a 2017 y buscando únicamente los descriptores asma e inhaladores. Aparecieron 216 estudios de los cuales leímos los títulos o resúmenes y seleccionamos los que más se ajustaron a nuestra búsqueda. En segundo lugar, buscamos los descriptores “asma” y “farmacoterapia” poniendo en los filtros, ensayos clínicos posteriores a 2017 y texto completo gratuito. Obtuvimos 163 artículos, leímos los títulos y seleccionamos los ensayos clínicos de nuevos principios activos que estuvieran en fase I o II. Para las búsquedas de nuevas formulaciones, buscamos los descriptores “asma”, “formulación” y “nanotecnología”, obteniendo 5 resultados. Leímos los resúmenes y seleccionamos 2 artículos. En total seleccionamos 10 artículos. El desarrollo del arsenal farmacológico actual se sacó de guías farmacológicas y terapéuticas actuales.

Los artículos de este trabajo se repartieron en las siguientes revistas o bases de datos:

Scielo: 1 artículo

Medline: 10 artículos

Science direct (revista Elsevier): 9 artículos

MPDI: 1 artículo

Scielo: 2 artículos

Dovepress: 1 artículo

Spandidos publications: 1 artículo

Clinical trials.gov (U.S national journal of medicine) 1 artículo

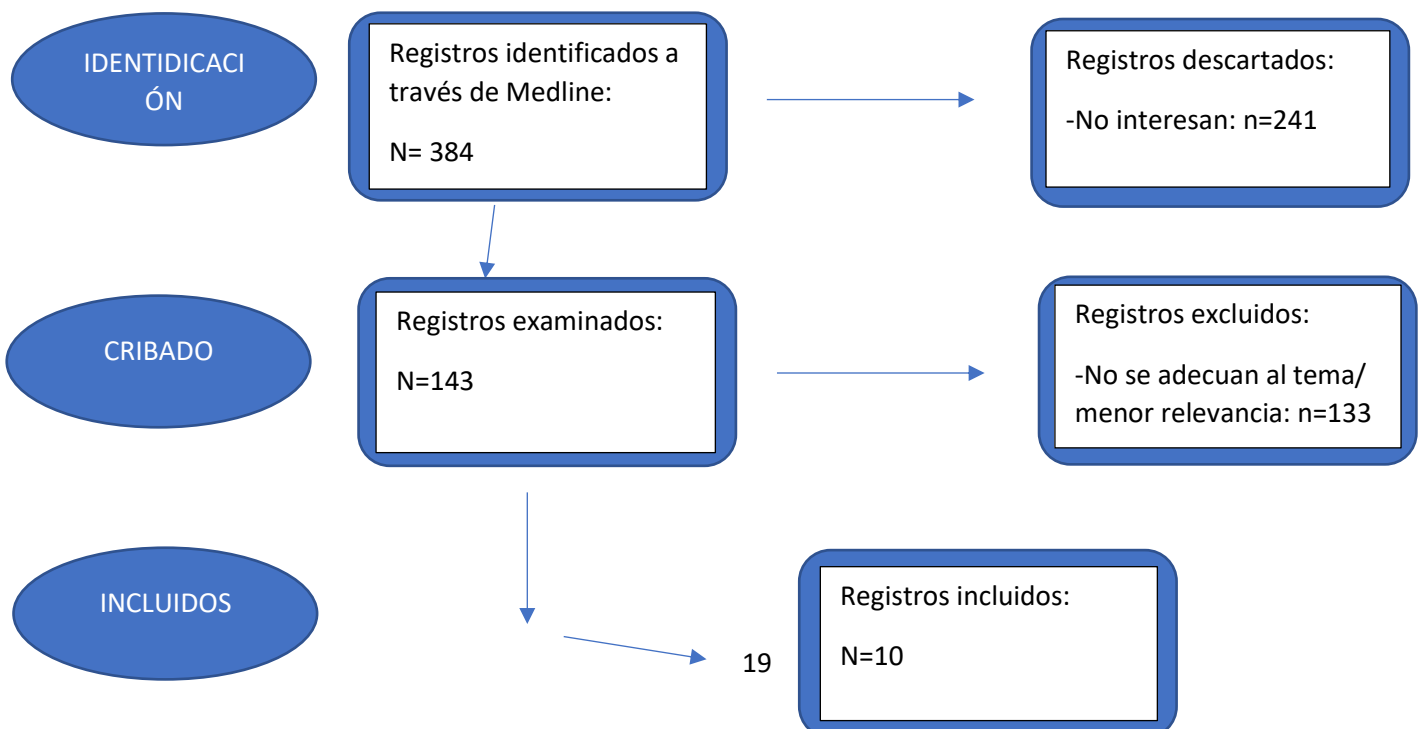
The lancet: 1 artículo,

The journal of immunology: 1 artículo,

Otros: 10 páginas web



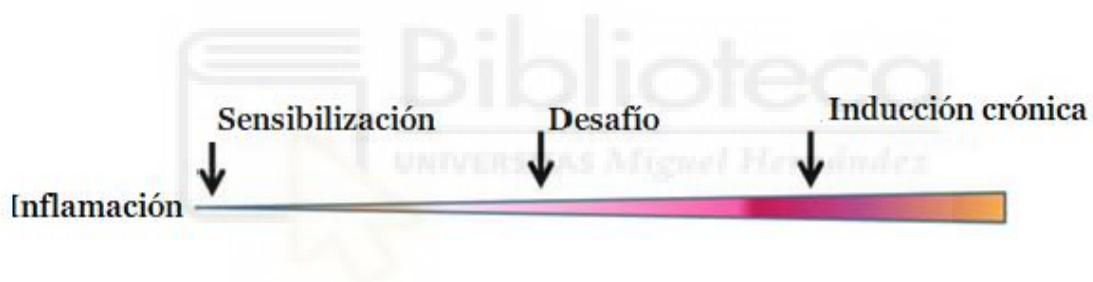
Diagrama de selección de artículos en Medline, que fue la base de datos más consultada:



4. Resultados y discusión

1- Nuevos principios activos

En los últimos años se están aprobando principios activos basados en los anticuerpos monoclonales. Estos tienen un gran potencial y ya se está investigando la especificidad de estos por los receptores de muchos mediadores inflamatorios como las citoquinas. Además, al actuar específicamente en estos receptores, los efectos secundarios son menores. Actualmente estos fármacos en estudio se han clasificado en 3 grupos que caracterizan las tres vías de señalización principales en el asma.



Grupo	1	2	3
Etapa/células	Ambiente epitelial	Polarización de Th2	Daño tisular
	DCs	Th, linf B	Tr, SMCs, Fibroblastos
Vía de señalización	Estrés oxidativo, NF-Kb	GATA3, JAK/STAT	Smad 2/3, Foxp3
Citocinas	TSLP, TNF α , GM-CSF, IL-6, IL-25, IL-33	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-17	TGF- β e IL-10, ADAM33, VEGF, MMP, CTGF

Tabla 1: Etapas del asma, con sus vías de señalización y las citoquinas implicadas. Tomada de Sheng-Chieh et al (¹²)

La primera etapa es la del ambiente epitelial, la segunda es la etapa de polarización de TH2 y la tercera es la del daño tisular (Tabla 1). En la primera etapa, la exposición a alérgenos induce la producción de citoquinas proinflamatorias como TSLP, IL-6, IL-8, TNF α , IL-25, IL-33 y GM-CSF. Las vías de señalización son NF-Kb y el estrés oxidativo. Existen varias moléculas en distintas fases de ensayos clínicos: el tezepelumab que actúa como anticuerpo anti-TSLP, TSLP activa las células dendríticas e induce la producción de linfocitos Th2. Induce también la resistencia a los corticoides y se encuentra en fase 3. Se ha demostrado que disminuye la cantidad de eosinófilos en esputo y en sangre y reduce la broncoconstricción inducida por alérgenos. Este anticuerpo en los ensayos clínicos ha disminuido la tasa anual de ataques de asma en pacientes ya tratados con corticoides inhalados y β antagonistas de acción prolongada (13). Otras moléculas en ensayos clínicos son la AMG282 que está en fase 1 y la ANB020 que se encuentra en fase 2. Las dos moléculas son anticuerpos anti-IL33. Aurora Holgado et al, demostraron que inhiben la inflamación alérgica (14).

Durante la segunda etapa, la de polarización de Th2, se secretan las citoquinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 o IL-17, y se activan eosinófilos, mastocitos basófilos o células calciformes. Las vías de señalización son GATA3 y JAK/STAT. La molécula dupilumab, que es un anticuerpo anti IL4R α , está en fase 3. Sally wenzel et al (15), demostraron que esta molécula aumenta el volumen de exhalación forzada en un segundo, y disminuye las exacerbaciones graves en pacientes con asma grave no controlada. Algunos de estos anticuerpos del grupo 2 ya están aprobados por la FDA: mepolizumab y el relizumab; los dos anticuerpos anti IL5 (12). Estos últimos están indicados para el asma grave.

Por último, en la etapa 3 que es la del daño tisular, se inducen las citoquinas TGF- β e IL-10, y estas producen inflamación local en los bronquios, esto conduce a la reparación tisular. Sarah J. McMillan et al, demostraron en un modelo en ratones, que el anticuerpo anti TGF- β redujo la remodelación de las vías respiratorias (16)

Los anticuerpos anti IGE se están desarrollando también en la actualidad, el omalizumab es el primer anticuerpo humano capaz de inhibir la inflamación

alérgica y prevenir la remodelación de las vías respiratorias suprimiendo las citoquinas inflamatorias IL6, IL8, TNF E IL4. (17)

A pesar de los avances en la terapia biológica comentando anteriormente, la terapia inhalatoria sigue siendo de elección en el asma. Es por ello que muchos estudios siguen buscando nuevos principios activos capaces de mejorar los actuales.

Un fármaco con potencial antiasmático que está en fase de investigación es la rincofilina. Se trata de un tipo de alcaloide de indol que se aísla de *Uncaia rhynchopylla*. Hui-li et al realizaron un ensayo de fase II en un modelo de asma en ratones mediante provocación con ovoalbúmina (18). Se aislaron células del músculo liso de las vías respiratorias, y se exploró el efecto de la rincofilina en la autofagia de las vías respiratorias. Los resultados del ensayo mostraron que el tratamiento con rincofilina alivió la inflamación, disminuyendo la cantidad de células inflamatorias (figura 5), la remodelación de las vías respiratorias y el estrés oxidativo en el asma. La autofagia relacionada con el asma fue también suprimida al disminuir las proteínas relacionadas con dicha autofagia. El estudio in vitro mostró que se suprimió la activación de la señal JAK2/STAT3, provocando la supresión de la autofagia en las vías respiratorias. Estos resultados demuestran que la rincofilina es un fármaco con potencial que tendrá que seguir con las fases de ensayos clínicos.

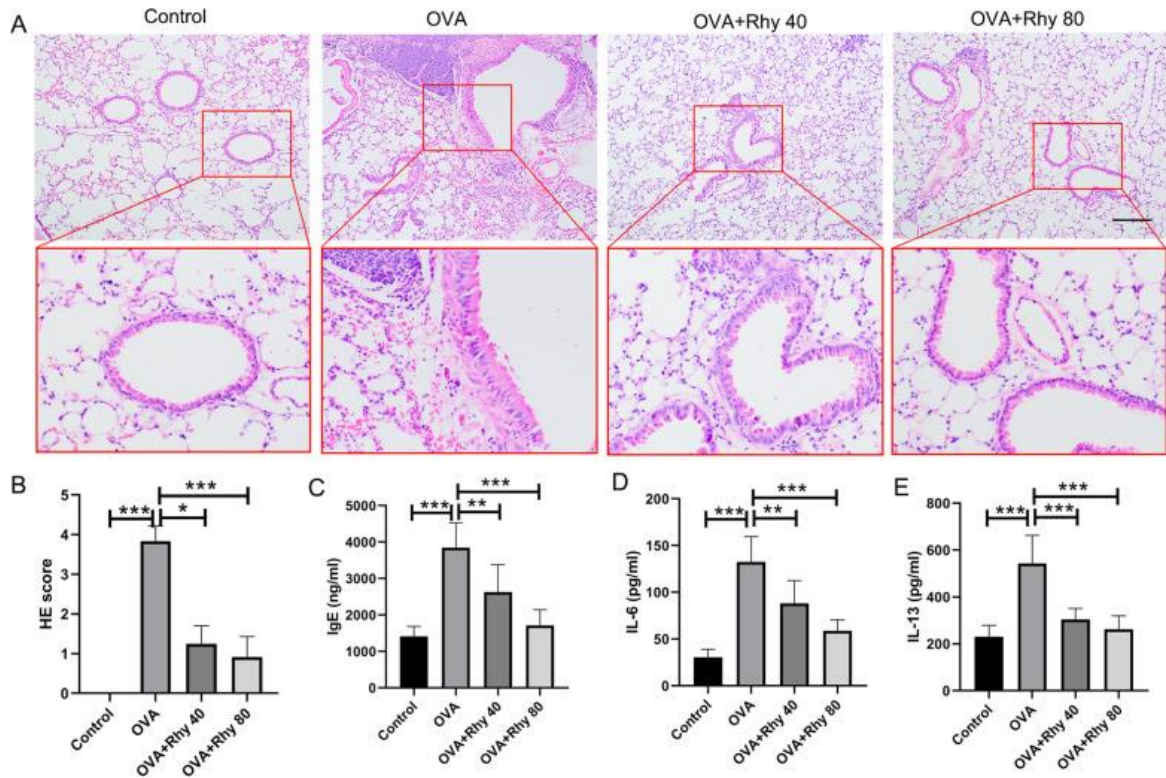


Figura 5: Tinción que muestra los cambios histopatológicos en los tejidos pulmonares, y grafica que muestra la cantidad células inflamatorias en cada grupo. Imagen tomada de Hui-li et al ⁽¹⁸⁾

Se está investigando también la isorincofilina, que es un derivado de la rincofilina. Jinyue Zhu et al ⁽¹⁹⁾ realizaron un ensayo en el que indujeron el asma con ovoalbúmina y la hiperplasia de las células del musculo liso pulmonar con TGF β 1, esta hiperplasia se presenta clave en la progresión del asma. Se investigó el efecto de la isorincofilina en los síntomas de ratones con asma alérgica y se observaron los cambios en el nivel de miR-200a y la vía FOXC1/NF-kB. Los resultados mostraron un menor reclutamiento de eosinófilos en el lavado bronco alveolar, una menor deposición de colágeno en los tejidos pulmonares, y la supresión de producción de IgE y citocinas proinflamatorias. Se observó también inhibición de la producción y apoptosis de células con hiperplasia. Además, aumentó el nivel de miR200a y se inhibió la activación de la vía FOXC1/NF-kB. Este estudio demostró por lo tanto que el efecto de la isorincofilina en el asma se basa en la regulación positiva de miR-200a.

Otro estudio realizado por Chunyan Tian et al ⁽²⁰⁾, demostró que el fármaco icaraside II atenúa la inflamación y la remodelación de las vías respiratorias inducidas por eosinófilos mediante la inactivación de NF-κB y ATAT3 (7). Este ensayo se realizó en ratones con asma inducida por ovoalbúmina. Se realizaron análisis histológicos con H&E, PAS y tinción de Masson, y se observó que la administración de icaraside II redujo la inflamación y la remodelación de las vías respiratorias. Tras realizar lavado bronco alveolar y estudiarlo posteriormente, se observó una disminución de los niveles de interleucina 4, 5 y 13. También se regularon a la baja el factor TFG-b1, la expresión de α-actina, el factor de crecimiento del tejido conectivo y otros factores relacionados con la activación de eosinófilos. Esta menor cantidad de eosinófilos sugiere la disminución de la inflamación y de la remodelación de las vías respiratorias. Además, se observó degradación de IκBa, translocación nuclear de NF-κB p65 y fosforilación de STAT3. Esto indica inactivación de las proteínas NF-κB y STAT3 en presencia de Icariside II que produce proliferación y migración celular reducida. Estamos por lo tanto antes un fármaco potencialmente prometedor, que como los anteriores, deberá seguir estudiándose.

Otro fármaco en estudio, que obtuvo resultados similares que el anterior es la interleucina-37. Nina Huang et al ⁽²¹⁾, demostraron en 2018 en un estudio realizado en ratones asmáticos inducidos con ovoalbúmina, que el tratamiento con interleucina-37 inhibe la inflamación alérgica de las vías respiratorias. Se estudiaron los mecanismos de este fármaco, llegando a la conclusión de que se redujo la hiperreactividad bronquial por reducción de mediadores inflamatorios (IL4, IL6, IL13), y aumentando los niveles de IFN-γ. Además, se inhibió igualmente la proliferación y la migración celular. Se llegó a la conclusión de que la interleucina-37 alivia la inflamación de las vías respiratorias y la remodelación en el asma mediante la supresión de la activación de NF-κB y STAT3.

Un estudio más reciente, realizado en 2021 por Yumei-ren et al ⁽²²⁾, en el que se investigaron los efectos de los granulos de zhike pingchuan sobre el asma bronquial en un modelo de ratones asmáticos inducidos con ovoalbúmina. Los resultados mostraron que este fármaco restauró la relación seco/húmedo y alivió la patología morfológica pulmonar de los ratones. Además, se inhibió la inflamación (figura 6), los niveles de estrés oxidativo, la apoptosis celular, y la vía IL-

6/JAK2/STAT3. Se destacó que la coadministración de este fármaco junto con fedratinib, un inhibidor de JAK2, mejoró la eficacia de los gránulos de zhike pingchuan en el asma bronquial.

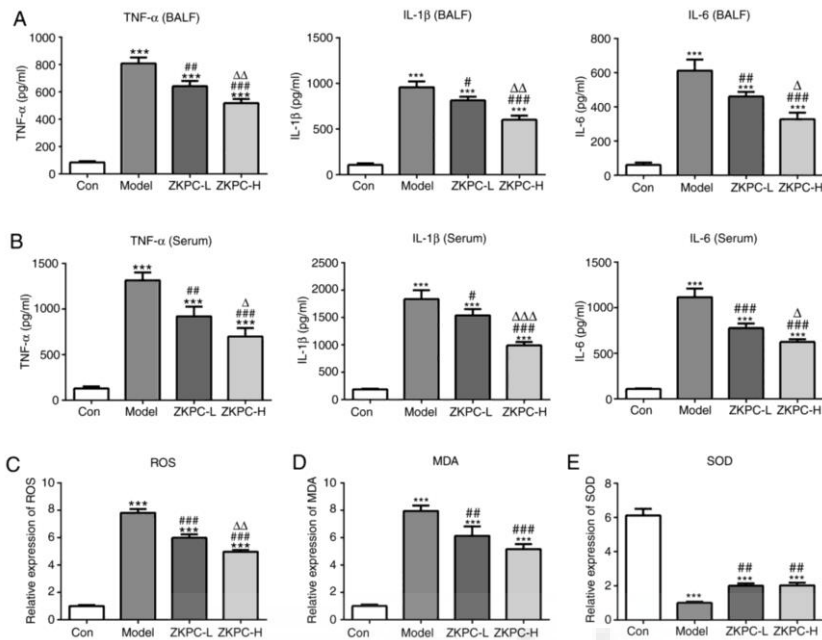


Figura 6: Grafica que muestra la cantidad de células inflamatorias y el estrés oxidativo en ratones tratados, comparándolo con ratones sin tratar, y ratones control.

4.2 Combinaciones de fármacos

Para la elección de los tratamientos farmacológicos, actualmente existe una tabla de elección que tiene 5 escalones que marcan la gravedad de la enfermedad. En función de estos escalones se establecen el o la combinación de fármacos de elección (vía 1), los fármacos alternativos (vía 2) por si no se responde a los de elección, y los de rescate. En la siguiente tabla, que actualiza la GINA (global initiative for asthma) cada año, se pueden observar las modificaciones en la guía del 2020 con la del 2021:

		ESCALÓN 1	ESCALÓN 2	ESCALÓN 3	ESCALÓN 4	ESCALÓN 5
		Asma Intermitente	Asma Persistente Leve	Asma Persistente Moderada		Asma Persistente Grave
TRATAMIENTO DE CONTROL PREFERENTE O DE ELECCIÓN	2020	Síntomas < 2 veces al mes CSI a dosis bajas + formoterol, según se precise ¹	Síntomas ≥ 2 veces al mes pero menos que diarios CSI diario, a dosis bajas, o CSI a dosis bajas + formoterol, según se precise ¹	Síntomas la mayoría de los días o despertares con asma ≥ 1 vez a la semana o más (o función pulmonar reducida en escalón 4) CSI, a dosis bajas + LABA como terapia de mantenimiento ²	CSI a dosis medias + LABA, como terapia de mantenimiento ²	CSI a dosis altas + LABA. Derivar para valoración fenotípica y añadir otras terapias: tiotropio ³ , ACMO (anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL4R ⁴)
	2021 VÍA 1	Síntomas < 4-5 días a la semana CSI a dosis bajas + formoterol, según se precise ¹		Síntomas la mayoría de los días o despertares con asma ≥ 1 vez a la semana CSI a dosis bajas, + formoterol, como terapia de mantenimiento ²	Síntomas diarios o despertares con asma ≥ 1 vez a la semana y función pulmonar reducida CSI a dosis medias + formoterol, como terapia de mantenimiento ²	Añadir un LAMA. Derivar para valoración fenotípica y añadir otras terapias como ACMO: anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R. Considerar CSI a dosis altas + formoterol
TRATAMIENTOS DE CONTROL ALTERNATIVOS U OTRAS OPCIONES	2020	CSI a dosis bajas, siempre que se toma SABA ⁵	ARLT diario, o CSI a dosis bajas, cada vez que se toma SABA ⁵	CSI a dosis medias, o CSI a dosis bajas + ARLT ⁶ .	CSI a dosis altas, añadir tiotropio ³ , o ARLT ⁶	Añadir CSO a dosis bajas, pero considerar efectos secundarios
	2021 VÍA 2	Síntomas < 2 veces al mes CSI siempre que tome SABA	Síntomas ≥ 2 veces al mes o más, pero < 4-5 días a la semana CSI a dosis bajas, como terapia de mantenimiento	Síntomas la mayoría de los días o despertares con asma una vez a la semana o más CSI a dosis bajas + LABA, como terapia de mantenimiento	Síntomas diarios o despertares con asma ≥ 1 vez a la semana y función pulmonar reducida CSI a dosis medias/altas + LABA, como terapia de mantenimiento	Añadir un LAMA Derivar para valoración fenotípica: anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R. Considerar CSI a dosis altas /LABA
	Otros tratamientos controladores		CSI a dosis bajas, siempre que se toma SABA o ARLT diario o añadir ITSL ⁶	CSI a dosis medias o añadir ALTR o añadir ITSL ⁶	Añadir LAMA o ARLT o ITSL ⁶ , o cambiar a dosis altas de CSI	Añadir Azitromizina (adultos) o ARLT; añadir CSO a bajas dosis (considerar efectos adversos)
Tto. DE RESCATE	2020-2021	Preferente o de elección: CSI a dosis bajas + FM, según se precise ⁷ Otras opciones: SABA, según se precise				

Tabla 2: Tratamiento escalonado del asma en adultos ⁽⁶⁾ ⁽²³⁾ **CSI:** corticosteroides inhalados; **FM:** formoterol; **SABA:** beta2-adrenérgicos de acción corta; **LABA:** beta2-adrenérgicos de acción larga; **ARLT:** antagonistas de los receptores de los leucotrienos; **GCO:** glucocorticoides orales; **anti-IL-5:** anti-interleucina 5: mepolizumab, reslizumab; **anti-IL-5R:** benralizumab; **anti-IL-4R:** anti-interleukina-4R: dupilumab; **ACMO:** anticuerpos monoclonales; **LAMA:** antimuscarínicos o anticolinérgicos de acción larga.

Como podemos observar en la tabla 2 la combinación más frecuente es la de corticoides inhalados junto con agonistas β2-adrenergicos de acción larga. Actualmente existen inhaladores que contienen los dos principios activos juntos

para potenciar la acción. El dispositivo symbicort, es un inhalador presurizado que contiene Budesonida y formoterol. Otro ejemplo es el dispositivo advair Diskus, que contiene fluticasona y formoterol.

Hoy en día, la combinación de corticoides con broncodilatadores es la más eficaz y la más utilizada.

4.3 Nuevos inhaladores

La inhalación, y en especial, el depósito pulmonar de partículas son acciones complejas. Un estudio español hizo un estudio al respecto y llegó a la conclusión de que tan solo un 9% de 746 pacientes, un 15% de 466 enfermeros, y un 30% de 428 médicos sabía realizar una inhalación de forma correcta ⁽²⁴⁾ Se estima que en España un 50% de la población no responde bien a las terapias inhaladas, y esto es en gran parte consecuencia de los errores en la autoadministración de fármacos por vía inhalatoria. Una correcta educación al respecto mejoraría en parte el problema, sin embargo, se presenta necesario el desarrollo de nuevos inhaladores que sean más sencillos de utilizar y que mejoren la adherencia a los tratamientos.

Inhalador presurizado Flutiform® k-haler®:



Figura 7 : Dispositivo K-haler. Tomada de David Bouza et al ⁽²⁵⁾

Este dispositivo aprobado en España en 2019, es el primer inhalador presurizado que se activa por la propia respiración del paciente. Contiene una combinación de propionato de fluticasona y fumarato de formoterol en dosis de 50/5 mcg y 125/5 mcg.. Este dispositivo utiliza la tecnología Breath-Actuated Inhaler (BAI), y da respuesta a los errores de administración en dispositivos convencionales al activarse con una suave inhalación sin necesidad de coordinar la pulsación con la inhalación.

Otro dispositivo de interés sobre el que se están haciendo ensayos es el inhalador staccato (Alexza Pharmaceuticals, Mountain View, California). Este inhalador utiliza una tecnología innovadora de aerosol térmico que permite la aerosolización independientemente de la fuerza del flujo respiratorio. El fármaco se calienta con un sustrato de calentamiento y se inhala a temperatura ambiente de 30 a 40 °C. Este dispositivo es de dosis única y produce partículas en un rango de 1 a 3 μm . Se ha demostrado que alcanza altos niveles plasmáticos y efectos sistémicos. Actualmente está aprobado en Estados Unidos y administra loxapina por lo que está contraindicado en pacientes con asma. Sin embargo, esta tecnología es innovadora y resulta interesante ⁽²⁶⁾



Figura 8: Dispositivo staccato. Tomada de Guy Steuer et al ⁽²⁶⁾

El inspiromatic (Inspiro Medical, Misgav, Israel) es un inhalador de polvo seco activo que permite la administración de formoterol con flujos inspiratorios de tan

solo 6L/min. Utiliza una micro bomba de vórtice que degrada el fármaco. Resulta innovador ya que proporciona retroalimentación visual a través de luces mientras se usa, y auditiva tras su uso para asegurar al paciente que ha inhalado la dosis correctamente Este inhalador también cuenta con un registro de datos que podría revisar el médico. Además, ha demostrado superioridad clínica con respecto a la administración de formoterol con el dispositivo Aerolizer ⁽²⁷⁾



Figura 9: Inhalador inspiromatic. Tomada de Abigail Klein ⁽²⁷⁾

Sistema myAirCoach (proyecto UE)

Este proyecto, avalado por la Unión Europea, busca crear un inhalador ergonómico y compacto que cuente con sensores que se conectarían a los dispositivos móviles de los pacientes. K.Votis et al ⁽²⁸⁾ explican en este artículo como este dispositivo contará con un sistema central que analizaría los datos y proporcionaría ajustes de tratamiento a medida de cada paciente. De esta forma, se pretende incorporar las últimas tecnologías para mejorar el control de las enfermedades respiratorias



Figura 11: Dispositivo myaircoach. Tomada de K. Votis et al (28)

Se están diseñando actualmente nuevos dispositivos de nebulización que pretenden superar los problemas de degradación de los fármacos. La tecnología HYDRA pretende superar esta barrera mediante el uso de una combinación híbrida de ondas de sonido superficiales y masivas que generan las gotas de aerosol (Figura 12). Un estudio realizado in vivo al respecto demostró que el depósito de partículas fue simétrico y difusivo entre los dos pulmones (29). El índice de penetración media fue del 0,82, por lo que el prototipo se mostró excelente in vivo.

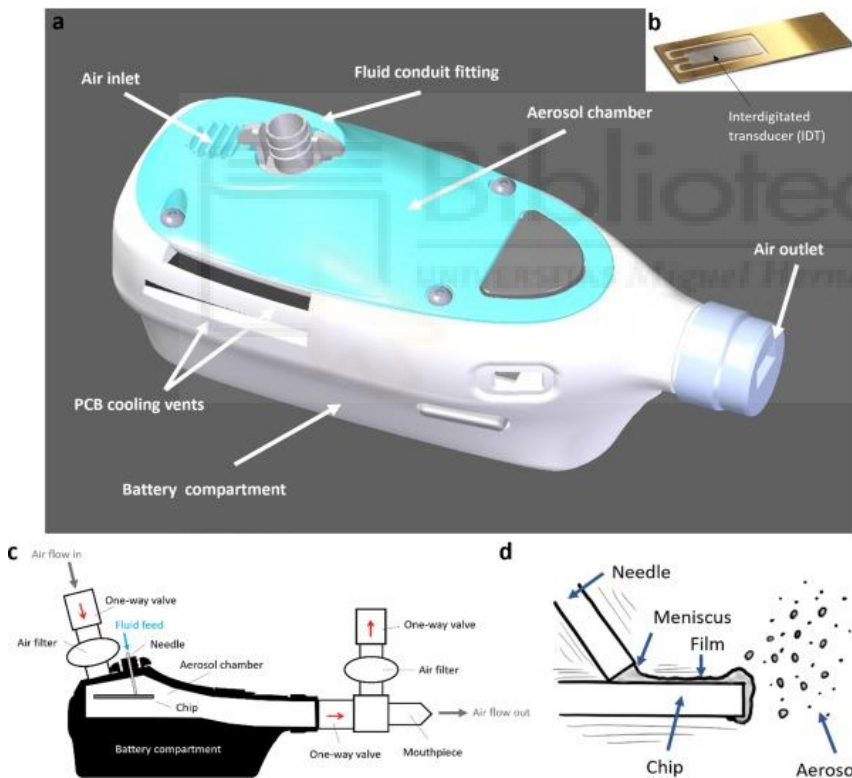


Figura 12: Nebulizador con tecnología hydra. Tomada de Philip Chi et al (29)

4.4 Nuevas formulaciones

Uno de los principales objetivos cuando se planea sintetizar fármacos para el asma, es que estos estén formulados de forma que actúen de forma rápida y

prolongada. Los fármacos administrados por vía oral deben pasar por el metabolismo de primer paso, que reduce la biodisponibilidad de los fármacos y produce modificaciones en su cinética. Actualmente existen formulaciones por vía oral que permiten modificar la biodisponibilidad y la cinética recubriendo el principio activo o creando reservorios osmóticos. Sin embargo, este metabolismo de primer paso no es instantáneo, por lo que las formulaciones inhalatorias que llevan directamente el fármaco al epitelio de los bronquios y los alveolos están más indicadas.

El principal problema de la vía inhalatoria es que el depósito de las partículas es complicado por las diversas barreras que se deben superar, por lo que actualmente se intenta solucionar estos problemas dosificando los fármacos en concentraciones muy altas para controlar las exacerbaciones. Sin embargo, esto hace que aumente el riesgo de efectos adversos al entrar parte del principio activo a vías sistémicas.

Las soluciones que se están desarrollando van por la vía de nuevas formulaciones que encapsulan los principios activos para mejorar las propiedades cinéticas. Actualmente se están desarrollando varios transportadores de nanopartículas diferentes: micelas, liposomas, nanopartículas lipídicas sólidas, nanopartículas basadas en polímeros y dendrímeros. Todos estos encapsulan los fármacos para superar mejor las mucosas epiteliales y mejorar el depósito del fármaco.

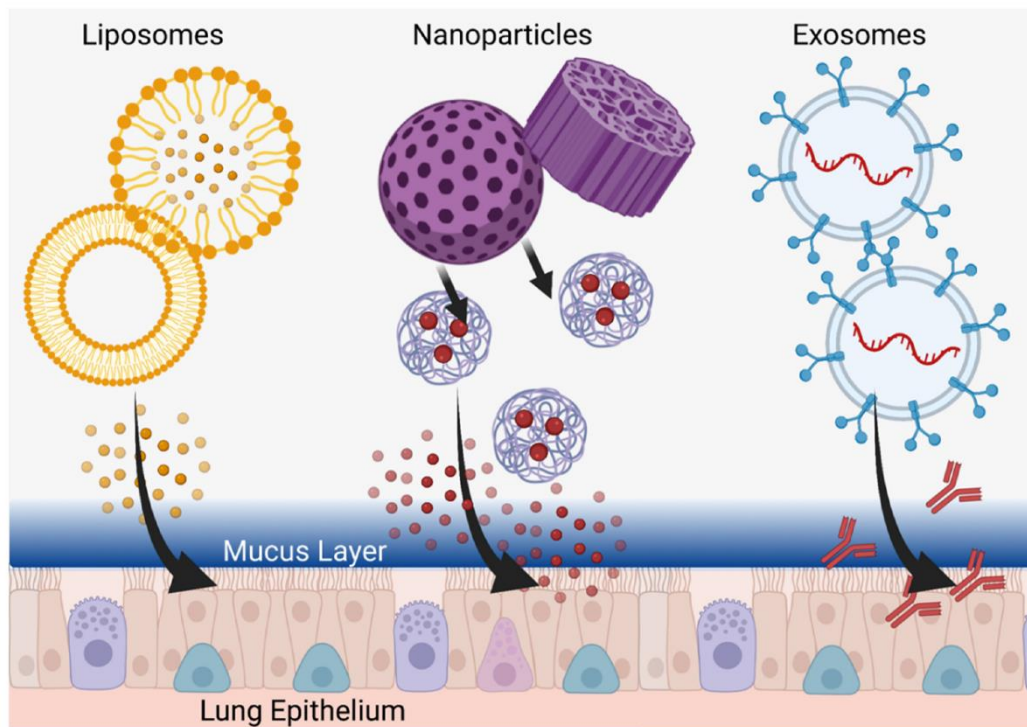


Figura 13: Representación de liposomas, nanopartículas y exosomas penetrando el epitelio. Imagen tomada de Mathis et al (?)



Nanopartículas:

Las nanopartículas, se diseñan con un tamaño de partícula <1000 nm, se formulan pensando en administrar varios fármacos a la vez. Estas nanopartículas son uno de los objetos de investigación más prometedoras. Son particularmente interesantes ya que permiten la llegada del principio activo a las células u órganos diana de forma más efectiva. Dentro de estas nanopartículas son de especial interés los liposomas a nanoescala, Estos podrían ser capaces de encapsular el fármaco de forma que su liberación sea de forma inteligente y según las necesidades que se tengan.

Uno de los objetivos es poder modificar los patrones tradicionales de depósito de partículas en las vías respiratorias, y así poder dirigir los fármacos a la zona de los bronquios que más nos interese, superando con más facilidad las barreras fisiológicas. Esto es de especial interés en casos de resistencias o alergias a los

distintos principios activos en los cuales las terapias con anticuerpos monoclonales por vía oral no son eficaces.

Actualmente en áreas como la oncología y la radiografía, se usan las nanopartículas metálicas. Estas mejoran el tratamiento y el diagnóstico de muchas enfermedades.

Un estudio realizado en ratones en el cual se les aplican dispersiones de nanopartículas de oro llegó a la conclusión de que a pesar de que estas nanopartículas producen efectos antiinflamatorios en los bronquios, por lo que se inhibe en gran medida la hiperreactividad de las vías respiratorias, estos metales aumentan la absorción sistémica, por lo que también sus efectos adversos en el asma ⁽³⁰⁾. Es por ello que las investigaciones actuales buscan más bien el desarrollo de nanopartículas no metálicas biodegradables.

Las nanopartículas lipídicas sólidas están compuestas por lípidos sólidos naturales o sintéticos como vehículo, y con las moléculas de fármaco encapsulado en un núcleo lipídico. Estas, está demostrado que mejoran la solubilidad y la biodisponibilidad. Un estudio realizado por Wang et al. Demostró que la administración de curcumina encapsulada en nanopartículas lipídicas sólidas es más eficaz que la curcumina en partículas sin encapsular a la hora de mitigar la progresión del asma ⁽³¹⁾.

La encapsulación de principios activos abre la puerta a la investigación y el posterior ensayo y uso de fármacos que tienen potencial antiinflamatorio en el sistema respiratorio, pero que en condiciones normales (en su forma libre) no pueden utilizarse ya que o bien no cumplen con los requisitos de toxicidad y por lo tanto no son seguros, o bien tienen baja biodisponibilidad o vida media. Sin embargo, el uso de vehículos adecuados permite superar estos obstáculos cinéticos o de toxicidad en algunos casos.

Uno de ellos es el caso del andrographolide, que tiene baja toxicidad y tiene un gran potencial antiasmático. El problema es que cuenta con baja biodisponibilidad y semivida. Esto hace que su eficacia sea limitada. Para estudiar la eficacia de este fármaco, Shreyasi Chakraborty et al realizaron un ensayo en el cual se encapsuló este fármaco en nanopartículas y se evaluó la eficacia antiasmática en un modelo murino de asma in vitro, comparándolo con

el uso del mismo fármaco sin encapsular ⁽³²⁾ Los datos de este ensayo mostraron que la biodisponibilidad del fármaco mejoró con la encapsulación y su posterior administración por vía inhalada. Los niveles de inmunoglobulinas inflamatorias IL4, IL5 e IL13 se redujeron en el líquido de lavado alveolar, al igual que la cantidad de IGE en el suero también se redujo en comparación con la administración de este fármaco en su forma libre. Este estudio muestra por lo tanto el potencial de este principio activo.

En otro estudio realizado por Lee et al ⁽³³⁾, se encapsuló una dosis inferior de dexametasona de la normalmente utilizada en la práctica clínica. De esta forma se buscó demostrar que la dexametasona encapsulada en nanopartículas liposomiales de maltodextrina boronato, activables con peróxido, era igualmente eficaz y producía menos efectos adversos al contener menos dosis. Se realizó dicho estudio en un modelo murino de asma alérgica y se llegó a la conclusión de que estas nanopartículas de dexametasona inhibieron eficazmente la infiltración de células inflamatorias y la inflamación de las vías respiratorias (figura 14) sin presentar efectos secundarios importantes, y con una dosis inferior a la usual ⁽³³⁾. Esto pone de manifiesto el gran potencial que tienen estas nanopartículas liposomiales de dexametasona para el tratamiento del asma y de otras enfermedades de las vías respiratorias donde se produce inflamación, como en la EPOC.

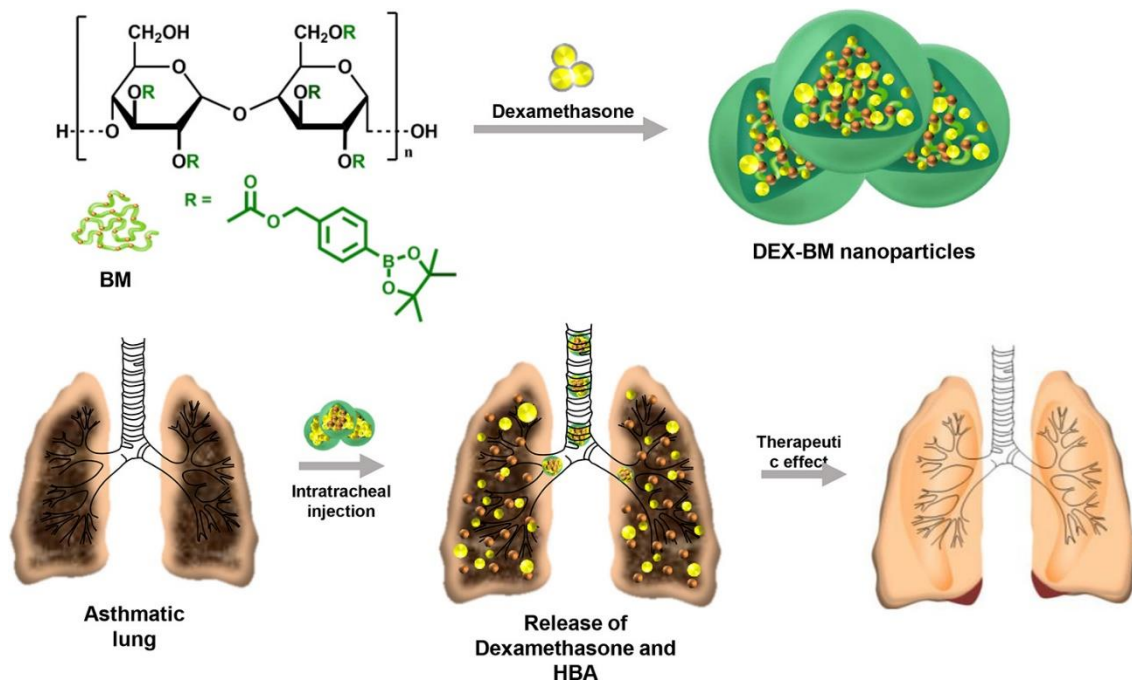


Figura 14: Esquema de la evolución pulmonar tras administrar dexametasona en nanopartículas. Tomado de Lee et al ⁽³³⁾

Uno de los estudios más prometedores en el campo de las nanopartículas es el uso de la terapia génica inhalada en forma de nanopartículas que contienen polímeros catiónicos (Poly-beta-amino-esters) biodegradables cubiertos de polietilenglicol. Estas nanopartículas encapsulan plásmidos que expresan timulina. Da Silva et al ⁽³⁴⁾ llegaron a la conclusión de que estas nanopartículas serían capaces de revertir por completo el asma alérgica en un estudio realizado en ratones. En este ensayo, se trató a los ratones por vía intratraqueal con una dosis única de plásmidos que expresaban timulina. Los resultados mostraron la capacidad de las nanopartículas para penetrar en las barreras epiteliales de las vías respiratorias. De esta forma se consiguió revertir todas las características patológicas del asma alérgica y todas las manifestaciones bioquímicas, histológicas y funcionales. Se modularon las células inflamatorias: eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. De esta forma se consiguió revertir la inflamación crónica, la fibrosis pulmonar y la desregulación mecánica. Estos hallazgos abren una nueva vía en el tratamiento basado en la terapia génica del asma crónica mediada través de las nanopartículas.

Liposomas a nanoescala:

Otro gran reto de la nanotecnología es el desarrollo de liposomas en nanoescala. Los liposomas se definen como vesículas esféricas de fosfolípidos de bicapa cerrada. Tienen una bicapa bilipídica que delimita el espacio interno del externo, esto hace que sean un vehículo idóneo para encapsular fármacos y evitar que el fármaco se ponga en contacto y haga efecto en órganos que no nos interesan. Además, este vehículo mejora los perfiles de biodistribución, por lo que su uso consigue mejorar el índice terapéutico de muchos fármacos.

Estos liposomas se están investigando y en muchos casos usándose en campos de la farmacoterapia como es el caso de los anticancerígenos o antiinflamatorios, así como en el desarrollo de vacunas con componentes genéticos. Sin embargo, estos liposomas se están administrando hoy en día únicamente por vía intravenosa o intramuscular. En el caso del asma, nos interesa que estos liposomas sean inhalados y puedan transportar el fármaco a la vez que atravesar las barreras de mucosa que contienen mucinas glicosiladas, así como no ser atacados por los macrófagos alveolares. Teniendo como objetivo final depositarse en el epitelio pulmonar para así liberar el fármaco.

Se están realizando actualmente multitud de estudios in vitro e in vivo en animales para comprobar que la eficacia de los fármacos encapsulados con liposomas tiene un efecto superior a los que están en su forma libre. Se busca que estos tengan una semivida mayor, que permanezcan más tiempo en los pulmones, y que mantenga o mejore el efecto terapéutico.

Actualmente un estudio realizado por Chen et al, demostró que la encapsulación en forma de liposomas del sulfato de salbutamol prolonga el efecto terapéutico en una administración pulmonar ⁽³⁵⁾. Se encapsuló el salbutamol en liposomas mediante la técnica del gel de fosfolípidos vesiculares, y se administró de forma intratraqueal en sapos asiáticos y por vía inhalada en ratas. Los resultados demostraron que los liposomas aumentaron la concentración y el tiempo de retención del salbutamol en los pulmones.

El mismo estudio realizado en un modelo de conejillo de indias, mostró que el salbutamol encapsulado en liposomas persistió en los pulmones hasta 18h por 8h en su forma libre. Por lo que está demostrado que los liposomas prolongan el

efecto terapéutico en animales, y en consecuencia todo indica a que en humanos se podría trasladar.

Vesículas extracelulares:

Por último, en los últimos años se están investigando las vesículas extracelulares como un potencial vehículo para el transporte de fármacos o de ARN, así como biomarcadores que podrían mejorar el diagnóstico de varias enfermedades. Sus funciones biológicas han ganado importancia en los últimos años en el campo de las enfermedades respiratorias, al descubrirse su capacidad de encapsular proteínas, mediadores lipídicos o ácidos nucleicos, siendo estos importantes en el desarrollo de procesos patológicos como el asma alérgica. Tienen la capacidad de intercambiar información biológica a las células receptoras de las vías respiratorias. Dentro de estas vesículas extracelulares se encuentran exosomas, o microvesículas, que son vesículas que se encuentran en el interior de una bicapa de fosfolípidos.

El principal problema de estas vesículas naturales es, que, al ser células vivas, se liberan un número limitado de vehículos eléctricos. Además, los procedimientos de aislamiento, purificación e incorporación de carga son difíciles. Únicamente con la nanotecnología se podría aumentar la producción de estas vesículas. Jo et al.⁽³⁶⁾, ensayaron con un dispositivo que con fuerza centrífuga y un sistema de filtros, producía 250 veces más de EV que los producidos naturalmente.

Actualmente no existen ensayos clínicos en los que se usen estas EV para encapsular fármacos antiasmáticos. Sin embargo, estas EV tienen interés terapéutico por sus características intrínsecas.

Un estudio realizado por Ren et al.⁽³⁷⁾ Demostró que los exosomas derivados de las células madre mesenquimiales (MSC) eran efectivos y contribuían a reducir la inflamación en un asma alérgica en ratones. En este ensayo, se inyectaron intranasalmente los exosomas de MSC en ratones con asma alérgica inducida con ovoalbumina, y se observó un aumento de los macrófagos intersticiales y de los niveles de IL-10 en los pulmones, y por consiguiente una atenuación de la inflamación de las vías respiratorias.

Se ha estudiado también el miARN encapsulado en exosomas, para ver si tienen una función específica contra la inflamación de las vías respiratorias. Li et al, en un estudio, demostraron que los exosomas con miR-21-5p producidos por macrófagos de rata, pueden transferir el miARN a las células epiteliales de las vías respiratorias de ratas al promover la transición epitelial-mesenquimatosa de estas células a través de TGF- β 1.

Los exosomas secretados por eosinófilos están también en fase de investigación para determinar su eficacia contra el asma. Un estudio realizado por Jonathan M. Carnino et al, (38) mostró que estos exosomas podrían influir en la remodelación de las vías respiratorias al activar células estructurales del pulmón.

5. Conclusiones

1. En el tratamiento del asma se están investigando nuevos activos. Los anticuerpos monoclonales parecen ser la terapia más prometedora. Los nuevos activos no parecen demostrar más eficacia que los ya comercializados, pero sí más seguridad.
2. Las combinaciones de fármacos que proporcionan mejores resultados son: agonistas β 2 adrenérgicos de acción larga junto con corticoides inhalados.
3. Se han diseñado nuevos dispositivos que permiten mayor depósito de fármaco a nivel pulmonar como los inhaladores k-Haler o inspiromatic, sin embargo, aún hay mucho margen de mejora en este campo.
4. En fase de investigación hay nuevas formulaciones basadas en nanotecnología que permitirían mejorar la terapia actual mediante una mejora en la biodisponibilidad y la seguridad de muchos principios activos.

6. Bibliografía

¹ Kleniewska P , Pawliczak R. _ La participación del estrés oxidativo en la patogenicidad del asma bronquial . *Farmacéutico biomédico*. 2017 ; 94:100 – 108

² https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxxi_3_asma_patogenicidad.pdf

³ Saeedfar K, Behmanesh M, Mortaz E, Masjedi MR. The Expression of *STAT3* and *STAT5A* Genes in Severe Refractory Asthma. *Tanaffos*. 2017;16(1):1-8. PMID: 28638418; PMCID: PMC5473377.

⁴<https://steemit.com/steemstem/@iradyjr/desencadenantes-del-asma-bronquial-cuales-son-y-como-evitarlos>

⁵ Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ*. 2009 Oct 27;181(9):E181-90. doi: 10.1503/cmaj.080612. Epub 2009 Sep 14. PMID: 19752106; PMCID: PMC2764772.

⁶ Mauer Y, Taliencio RM. Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines. *Cleve Clin J Med*. 2020 Aug 31;87(9):569-575. doi: 10.3949/ccjm.87a.19136. PMID: 32868307.

⁷ Mathis, BJ; Kusumoto, M.; Zaboronok, A.; Hiramatsu, Y. Empaquetado y Entrega de Terapéutica del Asma. *Farmacéutica* **2022** , 14 , 92. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010092>

⁸ Myrdal, PB; Shet, P.; Stein, SW Avances en la tecnología de inhaladores de dosis medidas: desarrollo de formulaciones. *AAPS PharmSciTech* **2014** , 15 , 434–455.

⁹ Williams, RO; Repka, M.; Liu, J. Influencia de la composición del propulsor en la administración de fármacos desde un inhalador de dosis medida presurizado. *Desarrollo de drogas Industria Farmacéutica* **1998** , 24 , 763–770.

¹⁰ CARRASCO C EDGARDO. Avances en la terapia inhalatoria de las vías aéreas en asma y EPOC. *Rev. chil. enfermo respirar [Internet]*. 2013 Dic [citado 2022 Oct 06] ; 29(4): 204-215.

¹² Lin SC, Shi LS, Ye YL. Advanced Molecular Knowledge of Therapeutic Drugs and Natural Products Focusing on Inflammatory Cytokines in Asthma. *Cells*. 2019 Jul 5;8(7):685. doi: 10.3390/cells8070685. PMID: 31284537; PMCID: PMC6678278.

¹³ Monica G. Lawrence, John W. Steinke, Larry Borish, Cytokine-targeting biologics for allergic diseases, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 120, Issue 4, 2018, Pages 376-381

¹⁴ Holgado A, Braun H, Van Nuffel E, Detry S, Schuijs MJ, Deswarte K et al. IL-33trap is a novel IL-33-neutralizing biologic that inhibits allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jul;144(1):204-215. doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.028. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30876911; PMCID: PMC7610802.

¹⁵ Sally Wenzel, Mario Castro, Jonathan Corren, Jorge Maspero, Lin Wang, Bingzhi Zhang et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial, *The Lancet*, Volume 388, Issue 10039, 2016, Pages 31-44, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307-5).

¹⁶ McMillan SJ, Xanthou G, Lloyd CM. Manipulation of allergen-induced airway remodeling by treatment with anti-TGF-beta antibody: effect on the Smad signaling pathway. *J Immunol*. 2005 May 1;174(9):5774-80. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5774. PMID: 15843580.

¹⁷ Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012;83(6):520-8. doi: 10.1159/000334701. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22236804.

¹⁸ LiH, BiQ, CuiH, et al. La supresión de la autofagia a través de JAK2/STAT3 contribuye a la acción terapéutica de la rynchophylline sobre el asma. *BMC Complemento Med Ther*. 2021 ;21(1): 21

¹⁹ Jinyue Zhu, Weiqing Wang, Xia Wu, Isorhynchophylline exerts anti-asthma effects in mice by inhibiting the proliferation of airway smooth muscle cells: The involvement of miR-200a-mediated FOXC1/NF- κ B pathway, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Volume 521, Issue 4, 2020, Pages 1055-1060, ISSN 0006-291X, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.10.178>.

²⁰ Chunyan Tian, Fengli Gao, Xing Li, Zhuying Li, Icariside II attenuates eosinophils-induced airway inflammation and remodeling via inactivation of NF- κ B and STAT3 in an asthma mouse model, *Experimental and Molecular Pathology*, Volume 113, 2020, 104373, ISSN 0014-4800, <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104373>.

²¹ Nina Huang, Kebei Liu, Jianping Liu, Xiaopeng Gao, Zhu Zeng, Yudan Zhang, et al. Interleukin-37 alleviates airway inflammation and remodeling in asthma via inhibiting the activation of NF- κ B and STAT3 signalings, *International Immunopharmacology*, Volume 55, 2018, Pages 198-204, ISSN 1567-5769, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.12.010>

²² Ren, Y., Liu, Y., Wang, S., Lei, Z., Yan, Y., Guan, X et al. (2021). Zhike pingchuan granules improve bronchial asthma by regulating the IL-6/JAK2/STAT3 pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22, 899. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10331>

²³<https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/en/terapeutica/ojo-markov/revision-farmacoterapia-asma-cambios-gina-2021>

²⁴https://www.neumomadrid.org/wpcontent/uploads/monogxxi_3_asma_patogena.pdf

²⁵ <https://1aria.com/entrada/inhalador-sistema-k-haler>

²⁶ <https://www.ferrer.com/es/nuestra-actividad/estrategia-I-D>

²⁷ <https://www.israel21c.org/a-smarter-inhaler-for-asthmatic-kids/>

²⁸ K. Votis, A. Lalos, K. Moustakas, D. Tzovaras. "Análisis, Modelado y Detección de Factores Fisiológicos y Ambientales para el Automanejo Personalizado y Predictivo del Asma". En actas de la 6ª Conferencia Panhelénica de Tecnología Biomédica. Atenas, Grecia, 6-8 de mayo de 2015.

²⁹ Philip Chi Lip Kwok, Amarin McDonnell, Patricia Tang, Callum Knight, Erin McKay, Sidney P. Butler, In vivo deposition study of a new generation nebuliser utilising hybrid resonant, Volume 580, 2020, 119196, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119196>.

³⁰ Omlor, AJ , Le, DD , Schlicker, J. , Hannig, M. , Ewen, R. , Heck, S et al, *Small* 2017 , 13 , 1603070.

³¹ Wang W, Zhu R , Xie Q , et al. Mejora de la biodisponibilidad y eficacia de la curcumina para el tratamiento del asma mediante su formulación en nanopartículas lipídicas sólidas . *Int J Nanomedicina*. 2012 ; 73:667 – 677 .

³² Shreyasi Chakraborty, Iman Ehsan, Biswajit Mukherjee, Laboni Mondal, Saheli Roy, Krishna Das Saha et al. Therapeutic potential of andrographolide-loaded nanoparticles on a murine asthma model, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, Volume 20, 2019, 102006, ISSN 1549-9634, <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.04.009>.

³³ Hanui Lee, Seung Won Jeong, Eunbyeong Jung, Dongwon Lee, Dexamethasone-loaded H₂O₂ activatable anti-inflammatory nanoparticles for on-demand therapy of inflammatory respiratory diseases, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, Volume 30, 2020, 102301, ISSN 1549-9634, <https://doi.org/10.1016/j.nano.2020.102301>.

³⁴ da Silva AL, de Oliveira GP, Kim N, Cruz FF, Kitoko JZ, Blanco NG, et al. Nanoparticle-based thymulin gene therapy therapeutically reverses key pathology of experimental allergic asthma. *Sci Adv*. 2020 Jun 10;6(24):eaay7973. doi: 10.1126/sciadv.aay7973. PMID: 32577505; PMCID: PMC7286682.

³⁵ Chen X, Huang W, Kwan Wong BC, Yin L, Wong, Xu, Yang Z. Los liposomas prolongan el efecto terapéutico de los medicamentos antiasmáticos a través de la administración pulmonar. *Int J Nanomedicina*. 2012;7:1139-1148, <https://doi.org/10.2147/IJN.S28011>

³⁶ Jo, W.; Jung, D.; Kim, J.; Cho, S.; Jang, Carolina del Sur; Han, C et al. Fabricación microfluídica de nanovesículas derivadas de células como transportadores de ARN endógeno. *Chip de laboratorio* **2014** , 14 , 1261–1269.

³⁷ Ren J, Liu Y, Yao Y, Feng L, Zhao X, Li Z, et al. Intranasal delivery of MSC-derived exosomes attenuates allergic asthma via expanding IL-10 producing lung interstitial macrophages in mice. *Int Immunopharmacol*. 2021 Feb;91:107288. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107288. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33360827.

³⁸ Carnino JM, Ni K, Jin Y. Extracellular Vesicle-Shuttling MicroRNAs Regulate the Development of Inflammatory Lung Responses. *Ann Pulm Crit Care Med*. 2018 Oct;1(2):1-4. Epub 2018 Dec 23. PMID: 34527952; PMCID: PMC8439383.