



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**Nuevos sistemas de administración de fármacos sobre
la superficie ocular I: Lentillas como sistema de
administración de fármacos. Utilidad en glaucoma.**

Autora: Andrea Aranguren Riera

Tutora: D^a Irene Bravo Osuna

Convocatoria: Junio de 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
3. OBJETIVOS	6
4. METODOLOGÍA.....	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
5.1. Estrategias para la generación de sistemas de liberación de fármacos en lentes de contacto	7
a. Lentes embebidas en un principio activo en solución.....	7
b. Barreras de vitamina E	8
c. Impresión molecular	9
d. Nanoparticulas	10
5.2. Glaucoma: tratamiento convencional.	10
5.3. Lentes de contacto en el tratamiento del glaucoma.....	14
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA.....	20

1. RESUMEN

La administración tópica oftálmica resulta ser de las vías de administración más complejas debido a las características propias del ojo. Aun así, el 90% de los fármacos usados en patologías oculares se aplican en gotas sobre la superficie ocular. Sin embargo, esto resulta bastante ineficaz, ya que los resultados del tratamiento se ven limitados por la baja biodisponibilidad del fármaco y por la complejidad de la pauta posológica. Por ello, se han estudiado nuevos sistemas de administración de fármacos sobre la superficie ocular, entre los que se encuentran las lentillas.

Las lentillas, como sistema de administración controlada de fármacos, pueden ser generadas por varios mecanismos: embebidas en el principio activo en solución, con barreras de vitamina E, con nanopartículas o mediante impresión molecular. Todas ellas suponen una gran alternativa al tratamiento convencional de patologías oculares y están siendo estudiadas en el tratamiento de varias patologías, como es el caso del glaucoma.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El ojo es un órgano delicado y complicado, constituido principalmente por dos segmentos anatómicos: [1]

- Segmento anterior: es la parte del globo ocular anterior al cristalino, constituida por la córnea, conjuntiva, iris, cristalino, cuerpo ciliar, la parte anterior de la esclerótica y el humor acuoso. El humor acuoso, que proporciona nutrientes al cristalino y a la córnea, además de mantener la presión ocular, es renovado varias veces al día.

- Segmento posterior: es la parte del globo ocular situada tras el cristalino, constituida por la retina, el nervio óptico y el humor vítreo.

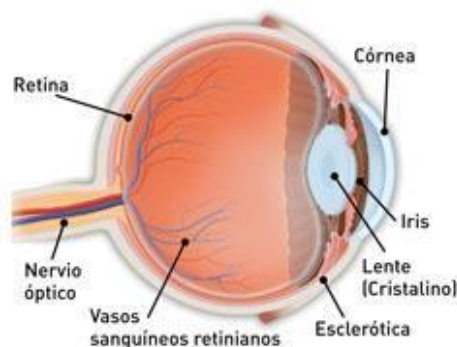


Figura 1: Estructura anatómica del ojo. En "Eye cancer", por K. Boyd, 2013, <https://www.aaopt.org/salud-ocular/enfermedades/cancer-de-ojo>

Las patologías que afectan al segmento anterior del ojo, entre las que se encuentran el Síndrome de ojo seco, cataratas y procesos infecciosos, son en su mayoría tratadas por vía tópica oftálmica, ya que se trata de una ruta no invasiva y que goza de buena tolerancia por parte del paciente. [1] El glaucoma, aun siendo una patología del segmento posterior del ojo, se origina por acumulación de humor acuoso en el segmento anterior, por lo que también se trata por vía tópica oftálmica. El paso de los fármacos administrados por vía tópica se lleva a cabo por dos rutas: corneal (mayoritaria) y no corneal, incluyendo esta última el paso a través de la conjuntiva y la esclerótica. [2]

La córnea está constituida por 3 capas: epitelio, estroma y endotelio, que se caracterizan por la ausencia de irrigación. Muchas sustancias penetran al interior del ojo por la ruta transcelular, mediante un proceso de difusión pasiva, que se encuentra condicionado por la naturaleza de las capas de la córnea y por el coeficiente de reparto lípido/agua de los fármacos. El epitelio y endotelio son de naturaleza lipófila, mientras que el estroma es hidrófilo, por lo que el paso de fármacos a través de epitelio y endotelio se ve favorecido por la liposolubilidad del fármaco, mientras que el estroma presenta alta permeabilidad para sustancias hidrófilas. Por otro lado, las macromoléculas atraviesan la córnea por la ruta paracelular, en la que las uniones intracelulares existentes dificultan el paso de sustancias activas. [2]

Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos es bastante limitada, porque la superficie ocular no es un lugar favorable para la penetración de principios activos y en el momento de la administración oftálmica se desencadenan procesos encaminados a la eliminación del preparado de la zona corneal, tales como: [2]

- El colirio se mezcla con la película precorneal de la superficie ocular y el volumen máximo que puede albergar en condiciones normales es de 7-10µl. Una gota de colirio contiene de 40 a 60 µl, por lo que el exceso de formulación será eliminado, disminuyendo la biodisponibilidad. Por ello, si necesitamos una mayor cantidad de fármaco absorbido, es más eficaz aumentar la concentración de fármaco en el colirio, que aumentar el volumen de colirio administrado. [2, 3]
- Las lágrimas basales fluyen continuamente, pero las lágrimas reflejas se segregan ante diversos estímulos, como la administración del colirio. Esto origina una dilución del fármaco, que disminuye su disponibilidad. A esta pérdida, hay que añadir el drenaje por el conducto nasolacrimal, con el consiguiente paso a

circulación sistémica. Es lo que se conoce como absorción no productiva, que puede desencadenar efectos sistémicos no deseados. [1,2]

- Además de las lágrimas reflejas, la administración tópica oftálmica potencia el parpadeo reflejo, que favorece la pérdida de fármaco.
- Las proteínas de las lágrimas, córnea y humor acuoso pueden disminuir la absorción de ciertos principios activos como esteroides o antibióticos que presentan elevada unión a proteínas, especialmente en cuadros inflamatorios donde aumenta la concentración proteica. [2]
- Tanto las lágrimas, como la córnea, humor acuoso y demás tejidos colindantes contienen enzimas que pueden originar pérdidas debidas al metabolismo del fármaco. El tiempo que está el fármaco en contacto con las lágrimas es corto y no sería relevante, pero en los demás casos el metabolismo puede ser apreciable. [2]

Todo ello deriva en una escasa resistencia del fármaco en la superficie, lo que se traduce en una muy baja biodisponibilidad (Bd=1-5%), de forma que deben ser administrados con gran frecuencia. Esto puede provocar lesiones en la superficie ocular, puesto que la mayoría de los colirios contienen conservantes, que a largo plazo son dañinos. [1, 13]

A pesar de ello, el tratamiento por vía tópica de estas patologías es más eficaz que por vía sistémica por dos razones. En primer lugar, porque el globo ocular tiene menos vasos y flujo sanguíneo que el resto del cuerpo, de forma que el fármaco estará en mayor concentración a nivel sistémico que ocular. En segundo lugar, porque el ojo tiene una barrera hematoacuosa y una barrera hematorretiniana que dificultan el paso de los fármacos desde la circulación sistémica, de forma similar a como lo hace la barrera hematoencefálica en el cerebro. [1]

Por todo ello, uno de los objetivos en la investigación sobre la administración ocular de fármacos, ha sido la optimización de los preparados por vía tópica mediante el diseño de sistemas encaminados a mejorar la biodisponibilidad, ya sea aumentando el tiempo de contacto con la superficie corneal o facilitando la penetración transcorneal. Entre ellos se encuentran las lentes de contacto, que constituyen un potencial sistema de liberación controlada de fármacos, puesto que pueden absorber principios activos solubles en agua y actúan como reservorio según su hidrofiliidad y peso molecular. [2,4]

3. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo de fin de grado son:

- Analizar las principales dificultades que presenta la administración de fármacos por vía ocular.
- Realizar una revisión de los distintos mecanismos y técnicas empleadas en la generación de las lentillas como sistema de administración de fármacos.
- Analizar el tratamiento actual del glaucoma, así como el uso de las lentillas como potencial alternativa.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos de investigación publicados en revistas científicas de calidad. Prácticamente todos los artículos utilizados en la elaboración de este trabajo se han descargado de las bases de datos PubMed y Medline. Todos los artículos empleados han sido publicados o revisados recientemente.

Las palabras claves empleadas en su búsqueda han sido: lentes de contacto, administración ocular de fármacos, farmacocinética ocular, glaucoma y presión intraocular (PIO).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las deficiencias observadas en los tratamientos convencionales de las patologías oculares derivaron en investigar nuevas formas de liberación de fármacos en la superficie ocular, siendo las lentillas una gran alternativa para ello. Con ellas podemos programar el perfil farmacocinético según las necesidades terapéuticas, disminuyendo los posibles efectos adversos, así como el incumplimiento por parte del paciente.

Las lentillas se usan mundialmente para tratar problemas de visión, tales como miopía, hipermetropía, astigmatismo... Por tanto, cumplen con los requisitos de biocompatibilidad, seguridad y confort necesarios para su uso, lo que las convierte en una buena alternativa al tratamiento convencional. [3]

Las lentillas quedan separadas de la córnea por la capa lacrimal postlente que tarda unos 30 minutos en diluirse, lo que incrementa el tiempo de contacto del fármaco con la superficie ocular frente a las gotas oftálmicas. Esto se traduce en un aumento de biodisponibilidad de hasta el 50% y una disminución del fármaco que llega a circulación sistémica. [3]

5.1. Estrategias para la generación de sistemas de liberación de fármacos en lentes de contacto

Existen numerosas estrategias que permiten la incorporación de distintos principios activos en las lentes de contacto. Entre ellas destacan:

a. Lentes embebidas en un principio activo en solución

Supuso la primera alternativa al uso convencional de las gotas oftálmicas y es la forma más sencilla de incorporación del principio activo. [8] Este proceso se basa en la naturaleza hidrofílica de las lentillas, de forma que una solución de fármaco puede ser incorporada en la misma. [4] Esta técnica se puede usar de dos formas:

- Por un lado, podemos colocar la lente de contacto en el interior de un recipiente que contenga la solución del fármaco que queremos incorporar y lo dejamos durante unas horas hasta su completa imbibición. Posteriormente, podemos aplicar esta lentilla en la superficie ocular, donde cederá el principio activo incorporado. [4]

- Por otro lado, podemos colocar la lentilla sobre la superficie ocular y una vez tenemos la lentilla, aplicar las gotas del fármaco sobre la lente. De esta forma, las gotas aplicadas quedarán retenidas en la lentilla, incrementando el tiempo que están en la superficie ocular. Otra alternativa consiste en incorporar las gotas del principio activo en la parte cóncava de la lentilla y posteriormente depositar la lentilla en el ojo. [4]

Este sistema ha sido estudiado en lentes que contienen poli 2-hidroxietil metacrilato (pHEMA) que es el polímero más usado en las lentes de contacto, y se ha observado que la cantidad de fármaco absorbida de esta forma es superior que en el caso de las gotas. [4]

b. Barreras de vitamina E

Uno de los principales problemas de las lentes embebidas en principios activos es la liberación inmediata de los mismos. La cesión de principios activos desde la lentilla es inversamente proporcional al espesor de la lente y directamente proporcional a la difusividad efectiva del fármaco, por lo que podríamos conseguir que la cesión de principio activo fuera más lenta, y con ello permaneciera más tiempo en contacto con el ojo, aumentando el espesor de la lente. Sin embargo, esto supondría una menor permeabilidad al oxígeno. Con la creación de las barreras de vitamina E se consigue este mismo efecto, sin modificar el espesor ni la transparencia de la lente. [3]

Estas barreras se crean en el proceso de polimerización de la lente, introduciéndola en una solución de vitamina E en etanol. A continuación, se lleva a cabo la extracción del etanol con agua. La vitamina E queda retenida en la lente debido a su baja solubilidad en agua, mientras que el etanol difunde. De esta manera se crean agregados de vitamina E de un tamaño inferior a la longitud de onda de la luz visible, de forma que permanece transparente. [3, 5]

Se trata de una estrategia muy efectiva en la administración de fármacos hidrófilos puesto que, al ser la vitamina E un componente lipófilo, el fármaco no puede difundir a través de ella y debe incrementar su recorrido hasta llegar a la superficie ocular. Además, la vitamina E presenta una serie de ventajas, puesto que es biocompatible, actúa como antioxidante, no afecta a la permeabilidad al oxígeno y protege a la superficie ocular de la radiación UV. [3]

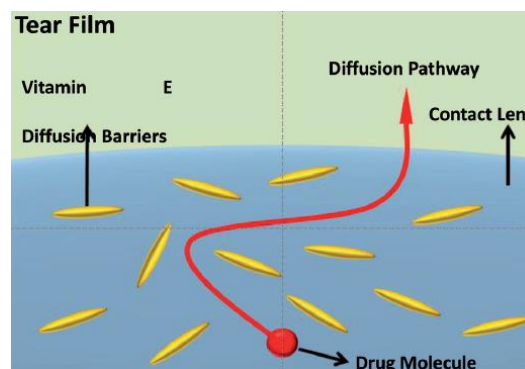


Figura 2: Efecto de la vitamina E en la cesión del fármaco. En "Review of ophthalmic drug delivery by contact lenses", por Chauhan, A., 2014, J. Drug del. SCI. Tech., Vol. 24,p. 126

c. Impresión molecular

Se trata de uno de los métodos más investigados actualmente y se basa en el modelo “llave-cerradura” que usan las enzimas en el reconocimiento del sustrato, [4] de forma que generan una plantilla en la matriz polimérica, que presenta alta sensibilidad por moléculas pequeñas. [8]

Consiste en generar áreas que tienen una forma y grupos funcionales complementarios a la molécula de interés, de forma que esta permanezca entrelazada en la matriz polimérica. Para ello, se añade la molécula similar al principio activo, que actuará como plantilla, en la mezcla de pre-polimerización junto con ciertos monómeros funcionales que se van a unir de forma no covalente con la molécula plantilla. Esto facilita la posterior liberación de la plantilla, puesto que no debe romperse ningún enlace. [6] Este proceso requiere una posterior etapa de lavado, donde se retira la molécula plantilla, quedando una estructura polimérica complementaria y con gran afinidad por el fármaco, de forma que incrementa su tiempo de permanencia en la lente. Finalmente, se incorpora el principio activo que se usará en la patología a tratar.

Este modelo presenta ciertas limitaciones, puesto que, si la concentración de agente reticulante empleado para la formación del polímero es demasiado baja, no se obtendrá la rigidez necesaria en la lente para que el principio activo sea capturado y retenido eficazmente. A su vez, debemos tener en cuenta que existe un límite superior de polímero que puede imprimirse y hacer que continúe funcionando adecuadamente como lente de contacto, ya que la liberación del fármaco puede dar lugar a efectos estructurales perjudiciales sobre las características físicas de la lente. [6]

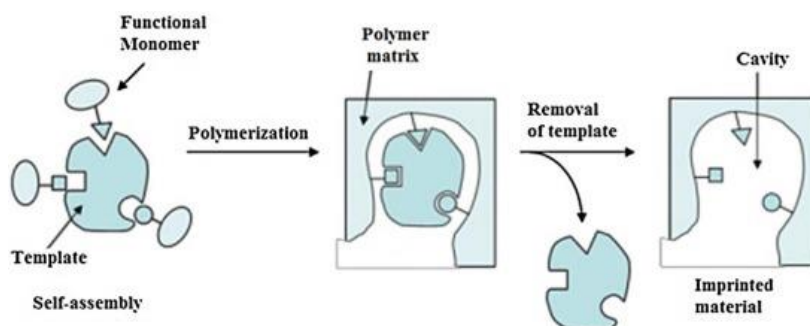


Figura 3: Proceso de impresión molecular. En “Application of molecularly-imprinted polymers in solid-phase microextraction techniques”, por A. Sarafraz-Yazdi, 2015, TrAC Trends in Analytical Chemistry, Vol. 73

d. Nanoparticulas

Las nanopartículas se han estudiado ampliamente para la administración prolongada de fármacos en los ojos, así como en aplicaciones orales, transdérmicas o intravenosas. Su utilidad en las lentillas se basa en la capacidad de las nanopartículas (nanopartículas poliméricas, liposomas, dendrímeros, micelas...) para encapsular el fármaco e incrementar el tiempo de cesión de este. Por tanto, las lentillas cargadas de nanopartículas pueden administrar fármacos a una velocidad controlada durante un periodo de tiempo prolongado. Además, evitan el contacto directo del fármaco con la lente y disminuyen, en cierta medida, el metabolismo del fármaco por parte de enzimas presentes en la superficie ocular. A pesar de estos beneficios, se ha visto que pueden alterar la permeabilidad al oxígeno y a iones, transparencia o propiedades mecánicas. [7]

Se ha mostrado gran interés en el uso de las nanopartículas poliméricas para encapsular Timolol en el tratamiento del glaucoma. En primer lugar, se deben crear las nanopartículas poliméricas a partir del uso de ciertos monómeros, de forma que encapsulen el fármaco. Una vez creadas las nanopartículas, se inserta en la matriz de la lentilla. Para que el tiempo de cesión del fármaco no dependa sólo de su difusión por la nanopartícula, y por ello del tamaño de esta, debemos emplear en su formación, monómeros que interaccionen con el principio activo incorporado formando enlaces escindibles, tipo éster, que una vez se degraden permitirán la salida del principio activo de la nanopartícula. [7]

5.2. Glaucoma: tratamiento convencional.

Se calcula que alrededor de 67 millones de personas a nivel mundial padecen glaucoma, siendo la segunda causa de ceguera irreversible en el mundo. Se observa una destrucción de las fibras nerviosas y células del nervio óptico, provocando pérdida progresiva de visión, que deriva en ceguera. [9, 12] Se trata de una enfermedad ocular que carece de cura, pero sí tiene tratamiento. Aunque las técnicas actuales no permiten recuperar la visión perdida, sí logran detener su evolución en los casos en los que la patología se diagnostica y combate precozmente. [14]



Figura 4: visión de un paciente con glaucoma en <https://clinicavilloria.es/otros-tratamientos/glaucoma/>

Las causas que originan el glaucoma pueden variar, pero en la mayoría de los casos se observa un aumento de la presión intraocular. [9,10] En función de ello podemos clasificar el glaucoma en:

- Glaucoma primario:** se produce por un aumento de la PIO como consecuencia de la acumulación de humor acuoso. En condiciones normales, este pasa al torrente sanguíneo por medio del sistema de drenaje del ojo, situado en el borde externo del iris. [10] En los pacientes con glaucoma se produce una obstrucción de estos canales, impidiendo la salida del humor acuoso. Esto daña la visión, ya que ejerce demasiada presión sobre el nervio óptico y destruye las fibras y células que lo constituyen. [9, 13]

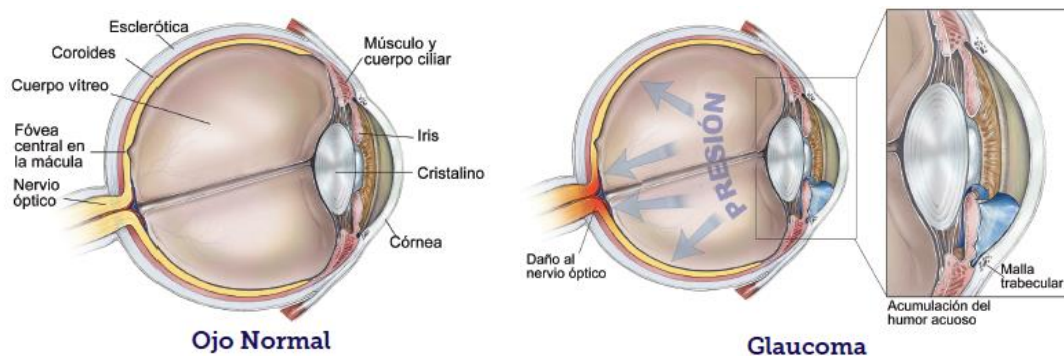


Figura 5: Ojo normal y ojo con glaucoma. En "How the Build Up of Aqueous Humor Can Damage the Optic Nerve", <https://www.brightfocus.org/glaucoma/infographic/how-build-aqueous-humor-can-damage-optic-nerve>

A su vez, puede ser: [9]

- Glaucoma de ángulo abierto (90%): Se trata de un glaucoma crónico que se desarrolla lentamente.

- **Glaucoma de ángulo cerrado (10%):** se trata de un glaucoma agudo que se desarrolla rápidamente. Presenta síntomas y daños más perceptibles que el anterior.

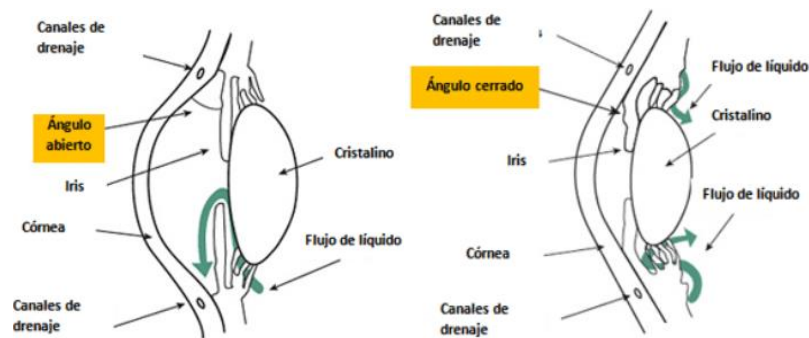


Figura 6: glaucoma de ángulo abierto y de ángulo cerrado. En Glaucoma Research Foundation, <https://www.glaucoma.org/es/tipos-de-glaucoma.php>

- **Glaucoma secundario:** se trata de un glaucoma asociado a enfermedades oculares o sistémicas, cirugía ocular o ciertos tratamientos farmacológicos. [9]
- **Glaucoma congénito:** se manifiesta en bebés que presentan un desarrollo incorrecto o incompleto de los canales de drenaje del ojo. Si no presenta complicaciones, pueden corregirse los defectos estructurales con microcirugía. [9]
- **Glaucoma de tensión normal:** en este caso, no se observa aumento de la PIO. [9] Se desconoce el motivo por el que se produce la lesión en el nervio óptico, aunque parece estar relacionado con problemas en el suministro sanguíneo de la retina, entre otros factores. [12]

Como se ha visto, la hipertensión ocular es el principal factor desencadenante en el glaucoma, y por ello es la principal diana terapéutica, [15] pero debemos considerar otros aspectos, tales como la edad (predomina en mayores de 60 años), sexo (preferentemente femenino), raza (más frecuente en raza negra o asiática), antecedentes familiares o presencia de miopía en el paciente. [12, 14]

La reducción de la presión intraocular (PIO) con métodos farmacológicos o quirúrgicos constituye el tratamiento estándar del glaucoma. [15] Sin embargo, no todos los pacientes que presentan glaucoma tienen una PIO elevada, [13] por lo que se están desarrollando estrategias punteras como la neuroprotección, que tiene como objetivo prevenir el proceso neurodegenerativo que tiene lugar en el nervio óptico a raíz del glaucoma, tanto si la PIO está elevada como si ésta es normal. [14]

En la mayoría de los casos, la reducción de la PIO se consigue con tratamiento a base de gotas oftálmicas dos veces al día, puesto que es lo menos invasivo. Los fármacos más usados por vía tópica son: ^[15]

1. Análogos de prostaglandinas, como Latanoprost. Son los fármacos hipotensores oculares tópicos más potentes del mercado. Actúan como vasodilatadores, favoreciendo la salida del humor acuoso del ojo a través del sistema de drenaje. Este tipo de fármacos provocan efectos secundarios como irritación en los ojos, visión borrosa transitoria e incluso oscurecimiento o cambio de color del iris. ^[11]
2. Betabloqueantes como el Timolol. Su mecanismo de acción se basa en una disminución de la producción y secreción de humor acuoso. Sin embargo, puede ser absorbido, pasando al torrente circulatorio, de donde derivan los efectos secundarios sistémicos, ya que pueden actuar sobre los receptores β -adrenérgicos presentes en el corazón, pulmones y otros órganos, produciendo una disminución de la frecuencia cardíaca y broncoconstricción. ^[11]
3. Agonistas α -adrenérgicos como la Epinefrina. Reducen la PIO aumentando la secreción del humor acuoso al originar una leve midriasis. Como ocurría en el caso anterior, puede provocar efectos sistémicos al actuar sobre los receptores α -adrenérgicos presentes en los vasos sanguíneos, provocando un aumento de la presión arterial. ^[11]
4. Inhibidores de la anhidrasa carbónica como Dorzolamida. Reducen el volumen de humor acuoso mediante la inhibición parcial de la enzima encargada de su producción y además, mejora el flujo sanguíneo hacia la retina y el nervio óptico. En caso de uso prolongado, existe un mayor riesgo de padecer anemia y cálculos renales graves. ^[11]
5. Mióticos o agentes colinérgicos como la Pilocarpina. Provocan la contracción de los tejidos del ojo, lo que abre las vías de drenaje del humor acuoso. Pueden aumentar el riesgo de padecer miopía o cataratas en caso de uso prolongado, por lo que apenas se usa en tratamientos crónicos. ^[11]
6. Agentes hiperosmóticos como el Manitol. Se administran por vía intravenosa, aumentando la osmolaridad de la sangre, es decir, el gradiente osmótico entre la sangre y el humor acuoso, disminuyendo el volumen vítreo. Puede provocar efectos adversos graves como convulsiones o accidentes cerebrovasculares, por lo que solo se usan para reducir temporalmente la PIO en situaciones extremas. ^[11]

Algunos colirios presentan combinación de varios fármacos con el fin de lograr mejores resultados. [11]

Pese a ser el tratamiento de referencia en el glaucoma, su eficacia depende de la adherencia al tratamiento, que suele ser bastante complicada en pacientes con glaucoma. [15] Además, presenta las limitaciones propias de la administración ocular de fármacos, por lo que se han desarrollado alternativas quirúrgicas para los casos en los que no se consiga controlar farmacológicamente el glaucoma.

Por ello, para reducir la PIO se puede someter al paciente a una intervención quirúrgica como la trabeculectomía o esclerectomía profunda, que tienen como objetivo facilitar el drenaje del humor acuoso. Sin embargo, el paciente suele requerir un tratamiento farmacológico posterior con el fin de mantener esta presión, o incluso una reintervención, debido fundamentalmente a problemas de cicatrización. Por tanto, el tratamiento quirúrgico del glaucoma suele realizarse solo cuando la calidad de vida del paciente se ve altamente afectada. [14]

Otra alternativa al tratamiento farmacológico del glaucoma es el uso del láser, siendo menos agresivo y más sencillo de practicar que las intervenciones quirúrgicas. [14]

5.3. Lentes de contacto en el tratamiento del glaucoma.

Las lentillas pueden emplearse en el tratamiento de numerosas patologías oculares, obteniéndose importantes avances en el tratamiento de infecciones oculares, inflamación ocular, alergias y glaucoma.

El principal reto en el tratamiento del glaucoma es la adherencia al tratamiento, pues es un factor limitante en la eficacia terapéutica, ya que los pacientes estarían inframedicados. Se calcula que menos del 50% de los pacientes son capaces de controlar la PIO con el uso de colirios oftálmicos. [3, 17] Esto se debe a que se trata de una enfermedad crónica completamente asintomática hasta que empiezan a perder la visión, por lo que los pacientes tienden a creer que no la necesitan y la dejan de lado. [15] Sin embargo, el uso de las lentillas podría incrementar la adherencia al tratamiento, lo que deriva en mejores resultados. Sería especialmente beneficioso para la población joven que usaba las lentillas antes de que se le diagnosticara el glaucoma, puesto que ya no sería necesario que dejaran de usarlas para aplicarse los colirios. [3, 17] Además, la aplicación correcta de las gotas

resulta compleja, y puede derivar en contaminación del bote de colirio en caso de que éste entre en contacto con la superficie ocular, pestañas y párpado. Sin embargo, esto último podría resolverse también si se tratan con colirios monodosis. [16]

El uso de lentes de contacto en el tratamiento del glaucoma ha sido analizado en un estudio realizado por la Universidad de Florida. En este estudio se pretendió demostrar la eficacia de las barreras de vitamina E en las lentillas para incrementar la permanencia del fármaco en la superficie ocular. Para ello, se usaron 10 perros Beagle que padecían glaucoma de ángulo abierto. Se emplearon estos perros porque su córnea es muy similar a la de los humanos y por ello, se pudieron emplear lentillas comercializadas sin necesidad de hacer grandes modificaciones. Concretamente, se usaron las lentillas ACUVUE® TruEYE™ comercializadas por Johnson & Johnson Vision Care, a las que se incorporó Timolol como principio activo. Se emplearon 3 tipos de lentillas, que se diferenciaban en la presencia o no de vitamina E, así como en el periodo continuado de uso de éstas.

Antes de comenzar el estudio se midió la PIO de los 10 perros 3 veces al día (8:00h, 12:00h y 16:00h) durante 4 días para establecer una media. Estos 10 perros se sometieron a 4 estudios con un periodo de lavado de 1 semana entre ellos. [17]

- Colirios: constituye el estudio control, en el que se daba una gota de colirio con 150 µg de Timolol en el ojo derecho, dos veces al día, durante 4 días. Cada día y a la misma hora durante 5 días, se midió la PIO de ambos ojos.
- Control 1 (CL-1): en este estudio se puso una lentilla a las 8:00h en el ojo derecho y se midió la PIO de ambos ojos 3 veces al día (8.00h, 12:00h y 16:00h) durante 5 días. En este caso, las lentillas eran diarias, por lo que permanecían en el ojo durante 24h. En el quinto día, no se puso una lentilla nueva, pero si se midió la PIO.
- Control 4 (CL-4): se trata de un estudio muy similar al anterior, pero en este caso la lentilla permaneció 4 días en el ojo y fue retirada a las 8:00h del quinto día. Como en todos los estudios realizados, se midió la PIO 3 veces al día durante los 5 días que duró el estudio.
- Vitamina E (VE-4): finalmente se repitió un estudio con el mismo procedimiento que el anterior, pero en este caso, las lentillas contenían barreras de vitamina E.

Todo ello, queda reflejado en la siguiente tabla.

ESTUDIO	Timolol (µg)	Tiempo de inmersión (días)	Vitamina E (g)	Tiempo de uso continuado (días)	Dosis total administrada (µg)
Colirio	150				1200
Control 1 (CL-1)	60	7	0	1	240
Control 4 (CL-4)	200	7	0	4	200
Vitamina E (VE-4)	200	21	0,23	4	200

Con los resultados de PIO obtenidos, se llevó a cabo un estudio estadístico (ANOVA multifactorial) para ver si existía una diferencia significativa entre el valor obtenido con cada método de administración y un control sin tratamiento. [17]

En primer lugar, se observó que no existía una diferencia significativa, tal y como se esperaba, entre el valor medio de la PIO de cada ojo a lo largo de los 4 días. [17] Esto se observa en el siguiente gráfico:

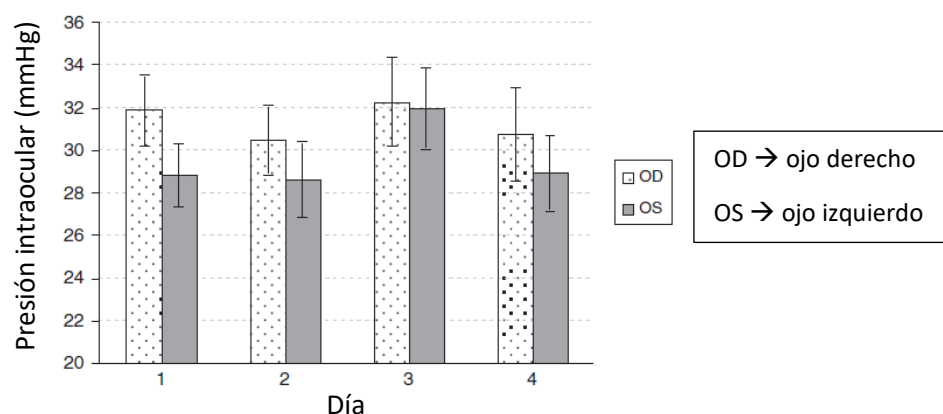


Gráfico 1: Valor medio ± error estándar de la media de la PIO del ojo derecho (OD) e izquierdo (OS). En "Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy", por A. Chauhan, 2012, Journal of Controlled Release, Vol. 162, p. 156

Posteriormente se estudiaron las variaciones observadas en la PIO según el método aplicado. [17]

- **Colirios:** tras la aplicación, 2 veces al día, durante 4 días, se observó una reducción respecto de la media en el valor de la PIO desde el día 1 hasta el día 4. Sin embargo, esta variación es estadísticamente no significativa ($p\text{-valor} > 0,05$). Además, se

observó que el valor de la PIO el 5º día también era inferior a la media, aunque las gotas se aplicaron solo durante 4 días.

- **CL-1:** tras la administración de Timolol a través de lentes de contacto diarias, se observó una reducción estadísticamente significativa entre el valor de PIO en el ojo tratado y el valor medio. Además, la PIO el 5º día seguía siendo inferior a la media, aunque el tratamiento se aplicó solo 4 días. Sin embargo, no se observó variación estadísticamente significativa entre la PIO de un día a otro. Además, en el ojo no tratado, no se observó ninguna diferencia significativa entre el valor medio y el valor de PIO medido cada día.
- **CL-4:** en este caso, debido a la elevada dosis de Timolol que incluían estas lentillas, se observó una reducción significativa de la PIO durante el 1º día de tratamiento, que se convirtió en una reducción insignificante el 2º día. Además, del 3º día de tratamiento en adelante, se observó que el valor de PIO era superior al valor medio correspondiente en el ojo tratado. En el caso del ojo no tratado, no se observó ninguna variación significativa de un día a otro, ni entre el valor estudiado y la media.
- **VE-4:** en este último estudio se observó una reducción significativa entre el valor medido de PIO del ojo tratado y el valor medio, aunque no se observó variación significativa entre el valor de PIO de un día a otro. Además, en el ojo no tratado, no se observó variación, ni de un día a otro, ni con el valor medio.

Estos resultados, se observan en los siguientes gráficos:

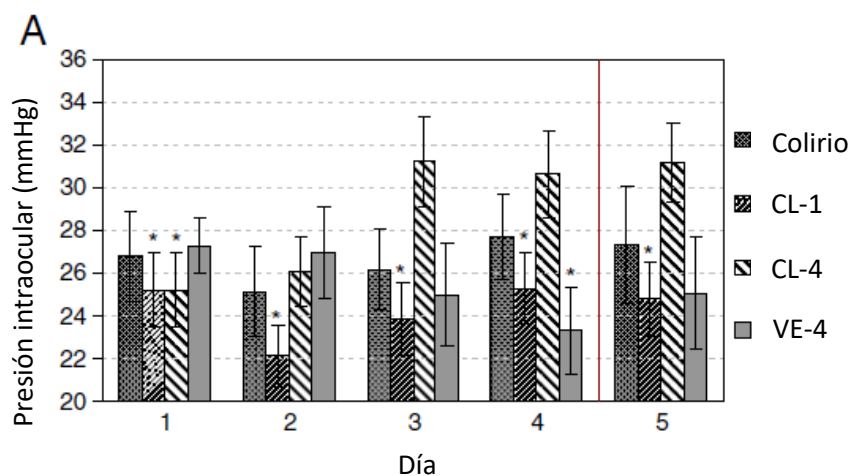


Gráfico 2: Medida de la PIO en el ojo derecho con varios métodos de medicación. En "Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy", por A. Chauhan, 2012, Journal of Controlled Release, Vol. 162, p. 156

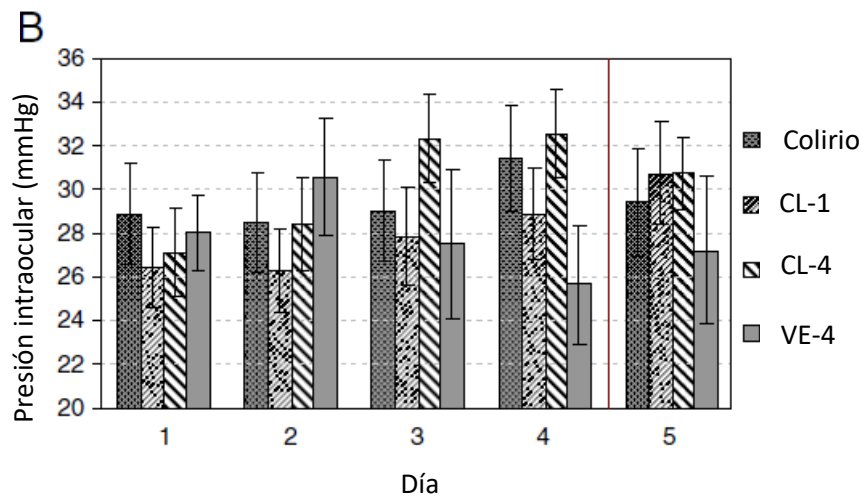


Gráfico 3: Medida de la PIO en el ojo izquierdo con varios métodos de medicación. En "Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy", por A. Chauhan, 2012, Journal of Controlled Release, Vol. 162, p. 156

Se observó que tanto con las gotas, como con las lentillas diarias (CL-1) y las lentillas con vitamina E (VE-4), se produjo una reducción en la PIO que se mantuvo hasta el 5º día, aunque el tratamiento duró solo 4. Esto puede deberse a la acumulación de Timolol en el tejido ocular y su posterior liberación. Sin embargo, en el estudio CL-4, el descenso de la PIO se produce solo el 1er día y esto se debe a que, como se observó en los estudios in-vitro previos, las lentillas sin vitamina E ceden el 90% del Timolol en 6,5 horas. [17]

Con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento aplicado, se calculó el valor medio de PIO obtenido en cada uno de los estudios realizados, teniendo en cuenta la duración del estudio, como queda reflejado en la siguiente tabla. [17]

Método	PIO OD (mmHg)	PIO OS (mmHg)
Valor medio inicial	31,34 ± 0,94	29,56 ± 0,87
Colirio	26,74 ± 0,99	29,47 ± 1,15
CL-1	24,15 ± 0,82	27,35 ± 1,01
CL-4	28,35 ± 0,96	30,18 ± 1,04
VE-4	26,25 ± 0,93	28,03 ± 1,22

Por tanto, se vio que con las lentillas de uso diario producían una reducción de la PIO comparable con la conseguida con el uso de colirios 2 veces al día, pero con la ventaja que supone el uso de las lentillas en pacientes que las usaban previo al diagnóstico del glaucoma. Además, permitía controlar el glaucoma usando solo el 20%

de la dosis usada en los colirios. Esta mayor biodisponibilidad, derivada de la existencia de la capa lacrimal postlente, permite no solo reducir la dosis de fármaco sino la cantidad de éste que pasa a circulación sistémica y con ello, los efectos adversos. [17]

A su vez, se observó un beneficio muy similar al anterior en el caso de las lentillas con vitamina E. Sin embargo, aunque las lentillas diarias aumentan la biodisponibilidad del fármaco, no incrementada el cumplimiento terapéutico, que es el principal problema en los pacientes con glaucoma. Esto si se consigue con las lentillas con vitamina E. Además de estos beneficios, se comprobó que no había cesión de vitamina E sobre la superficie ocular, y por ello no tendría efectos tóxicos. Para ello, se pesó una lentilla después de ser usada durante 4 días y se comparó con el peso de otra lentilla no usada que contuviera la misma cantidad de vitamina E, donde se observó que no había ninguna diferencia significativa respecto al peso. [17]

6. CONCLUSIONES

- El uso de las lentillas en el tratamiento de patologías oculares supone un gran avance, pues mejora la adherencia y reduce los efectos adversos derivados de la aplicación tópica oftálmica. Pese a ello, todavía tiene limitaciones y desventajas, por lo que deben seguir estudiándose.
- El tratamiento convencional del glaucoma a base de colirios presenta una gran cantidad de limitaciones, así como efectos adversos. Todo ello deriva en el mal control de la PIO en los pacientes que la padecen, motivando la búsqueda de nuevas alternativas.
- El uso de las lentillas en el tratamiento del glaucoma permite obtener el mismo beneficio que el uso de colirios, pero usando solo un 20% del fármaco.
- La incorporación de vitamina E a las lentillas permite mejorar la adhesión al tratamiento pues incrementa el tiempo de liberación del fármaco en la superficie ocular.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. D.R. Janagam, L. Wu, T.L. Lowe. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye. *Advanced drug delivery review* 2017; 122: 31-64
2. R. Herrero Vanrell. "Aspectos biofarmacéuticos y farmacocinéticos en oftalmología. Formas farmacéuticas oftálmicas. Nuevas formulaciones de administración ocular" En LXXXIII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2007. *Farmacología Ocular*, de Arias A, Encinas JL, García-Feijoo, J Cortés C, 25-45. Madrid: Industria Gráfica MAE, 2007
3. K. H. Hsu, S. Gause, A. Chauhan. Review of ophthalmic drug delivery by contact lenses. 2014; 24(2): 123-135
4. H. Gupta y M. Aqil. Contact lenses in ocular therapeutics. *Drug Discovery today* 2012; 17 (9/10): 522-527
5. C. Peng, J. Kim, A. Chauhan. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lens containing Vitamin E diffusion barriers. *Biomaterials* 2010; 31: 4032-4047.
6. A. Hui. Contact lenses for ophthalmic drug delivery. *Clin Exp Optom* 2017; 100: 494-512
7. Furqan A. Maulvi, Tejal G. Soni, Dinesh O. Shah. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery. *Drug deliv*, 2016; 23 (8): 3017-3026
8. M.G. Rojas Cortés, B.M. Vallejo Díaz, J. Ernesto Perilla. Los biopolímeros como materiales para el desarrollo de productos en aplicaciones farmacéuticas y de uso biomédico. *Revista ingeniería e investigación*. 2008; 28 (1):57-71
9. Página web Glaucoma Research Foundation. Disponible en: <https://www.glaucoma.org/es/tipos-de-glaucoma.php> Visitado 27-feb
10. Página web Glaucoma Research Foundation. Disponible en: <https://www.glaucoma.org/es/que-es-el-glaucoma.php> Visitado 27-feb
11. Página web Bright Focus Foundation. Disponible en: https://www.brightfocus.org/sites/default/files/sp_glaucoma_treatment_options_full_acc.pdf
12. Página web Instituto de Microcirugía Ocular (IMO). Disponible en: <https://www.imo.es/es/glaucoma> Visitado 22-feb
13. V. Andrés Guerrero, I. Bravo Osuna, P. Pastoriza, I.T. Molina Martínez, R. Herrero Vanrell. Novel technologies for the delivery of ocular therapeutics in glaucoma. 2017; 42: 181-192
14. P. Romanillos. Tantos glaucomas como pacientes. *Revista IMO*. 39: 2-9
15. M.C. Vélez-Gómez, E.M. Vázquez-Trespalacios. Adherencia al tratamiento tópico del glaucoma, factores protectores y de riesgo; una revisión del tema. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017; 1-6
16. R. Kholdebarin, R.J Campbell, Y.P Jin, Y.M Buys. Multicenter study of compliance and drop administration in glaucoma. *Can J Ophtalmol* 2008; 43 (4): 454-461
17. C. Peng, M.T. Burke, B.E. Carbia, C. Plummer, A. Chauhan. Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy. *Journal of Controlled Release*. 2012; 162: 152-158