



***FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE***

***TRABAJO FIN DE GRADO
AVANCES EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA: LENTES DE
CONTACTO DE HIDROGEL***

Autor: Juan Fernández González

Tutor: Emilia María Barcia Hernández

Convocatoria: febrero 2018.

CONTENIDO

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS	4
RESULTADOS	5
TIPOS DE HIDROGELES DE SILICONA.	5
BENEFICIOS DE LAS LENTES DE HIDROGEL DE SILICONA	7
CINÉTICA DE LIBERACIÓN DEL FÁRMACO:.....	8
FABRICACIÓN	10
ESTERILIZACIÓN	12
APLICACIÓN EN DIABETES	13
APLICACIÓN EN EL DESPRENDIMIENTO DE RETINA.	15
APLICACIÓN EN BLEFAROPTOSIS CONGENITAL	16
PRECAUCIONES EN EL USO DE LENTES DE CONTACTO.	16
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	19

RESUMEN

En la actualidad se investiga el uso de lentes de contacto para la prevención o el tratamiento de patologías oculares, frente al uso de formas más convencionales por vía oral o parenteral, lo que evita algunos de los inconvenientes de otras vías, como el efecto de primer paso, problemas de deglución, o la incomodidad del uso de inyecciones.

Se dispone de distintos materiales para la elaboración de lentes de contacto, y en este trabajo se realiza una revisión de las fabricadas con silicona, con las que se elaboran lentes de hidrogel, que presentan capacidad de retención de agua y oxígeno, y la posibilidad de controlar la cinética de liberación de los fármacos.

La estructura polimérica tridimensional de las lentes de contacto junto con la inclusión de principios activos permite el desarrollo de sistemas de liberación modificada, que liberan el principio activo de forma sostenida y constante, con el fin de tratar o prevenir una patología de forma segura y eficaz, manteniendo niveles eficaces durante tiempos más prolongados.

En este trabajo se realiza una revisión de lentes de contacto de hidrogel, de sus tipos, cuidados necesarios para su uso, su proceso de fabricación, esterilización, la cinética de liberación de los principios activos en ellas incluidos, además de las últimas investigaciones en el uso de las mismas en patologías tales como: la diabetes, el desprendimiento de retina o la blefaroptosis congénita.

INTRODUCCIÓN

Las lentes de contacto blandas surgieron entre los años 60 y 70, gracias al desarrollo de polímeros con afinidad por el agua; es decir, moléculas grandes formadas por unidades repetidas que recibieron el nombre de «geles hidrofílicos» o «hidrogeles».

En el caso de los hidrogeles de silicona, destacan por su mayor permeabilidad al oxígeno frente a otros materiales (mayor confort, más tiempo de uso y mejor salud ocular), su humectabilidad (mayor confort) y el rendimiento clínico de las lentes de contacto. Esto es debido a que la silicona presenta una permeabilidad al oxígeno mayor que la del agua, lo que hace que la permeabilidad al oxígeno ya no esté asociada con la cantidad de agua que tiene la lente. Así, la hidrofília de estos geles es debida a la presencia de grupos -OH, -COOH, -CONH₂, y -SO₃H. Esta propiedad de absorber agua les convierte en materiales de enorme interés en terapéutica, sobre todo en el desarrollo de sistemas de liberación controlada de principios activos.

En la actualidad hay interés en el desarrollo de lentes de contacto que incorporan fármacos para lograr su cesión controlada y sostenida en el área precorneal, con el fin de

incrementar la biodisponibilidad ocular mejorando la eficacia de los tratamientos, utilizar dosis menores, minimizando la absorción sistémica y con ello la aparición de efectos adversos. Además, el uso de esta vía conlleva a una posología más cómoda, lo que favorece el cumplimiento del tratamiento (1).

Para lograrlo, es necesario incorporar el fármaco en la cantidad suficiente y que se ceda a la velocidad adecuada. Mantener estas dos cualidades a la lente fue el impedimento para su utilización durante muchos años, pero en la actualidad se han puesto a punto nuevas aproximaciones que abren interesantes perspectivas para que el uso de las lentes de contacto medicadas sea una realidad.

Las lentes de contacto blandas son hidrogeles, sistemas constituidos por una red polimérica tridimensional capaz de embeber un volumen importante de medio acuoso. Cuando se sumergen en una disolución concentrada de fármaco, pueden captarlo en pequeñas cantidades, alojándolo en la fase acuosa o incorporándolo al entramado polimérico por adsorción inespecífica. Las mejoras en la biodisponibilidad ocular por lentillas convencionales impregnadas de fármaco se deben a que la renovación del fluido lacrimal atrapado entre la lentilla y la córnea es mucho más lenta que la del fluido lacrimal que baña la superficie externa, y a que esta superficie externa se deshidrata parcialmente durante los intervalos de tiempo comprendidos entre los sucesivos parpadeos. En definitiva, la cantidad de fármaco que difunde hacia la superficie corneal es cinco veces mayor a la que se libera hacia el fluido lacrimal externo, de manera que la córnea se mantiene en contacto con el fármaco a concentraciones elevadas durante periodos de tiempo más prolongados, y la penetración resulta más eficaz (2).

OBJETIVOS

En este trabajo se hace una revisión de artículos científicos para evaluar las lentes de contacto elaboradas con hidrogeles, su importancia a nivel terapéutico, sus ventajas e inconvenientes, sus tipos, sus aplicaciones terapéuticas, y sus procedimientos de elaboración, así como aspectos relacionados con su higiene y esterilización.

MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión bibliográfica realizada se basa en artículos y trabajos científicos, principalmente obtenidos de bases de datos informáticas, por lo general PubMed.

RESULTADOS

Tipos de hidrogeles de silicona: existen muchos tipos, incluso generaciones, de hidrogeles de silicona que se utilizan actualmente para fabricar lentes de contacto. Muchos reciben nombres técnicos como galifilcón, senofilcón, comfilcón y enfilcón.

Los monómeros más utilizados para preparar hidrogeles pueden dividirse estructuralmente en tres categorías:

- Monómeros con sustituyentes laterales no ionizables como N-vinil-2-pirrolidona o metacrilato de 2-hidroxietilo, entre otros.
- Monómeros con grupos funcionales ionizables como los ácidos acrílicos, metacrílicos, 2-vinilpiridina, 4-vinilpiridina, ácido vinil-sulfónico o acrilamida. Los hidrogeles de este grupo adsorben, en general grandes cantidades de agua. Presentan propiedades mecánicas muy pobres por sí solos. Se usan para modificar otros monómeros menos hidrófilos.
- Monómeros cuyo grupo lateral consiste en dos grupos cargados y unidos a la cadena principal (monómeros zwitteriónicos).

- Hidrogeles cargados y complejos polielectrolitos. La formación de complejos polielectrolitos (interpolímeros). Estos complejos se forman mediante la adición de una disolución polimérica, que lleva incorporada un grupo aniónico en el sustituyente lateral de la cadena principal, sobre otra disolución polimérica que contiene grupos potencialmente catiónicos. Se llega a la formación de enlaces iónicos entre las cargas de signos opuestos de ambos polímeros.

- Complejos con grupos ionizables de signos opuestos en cadenas poliméricas. Los complejos polielectrolitos son un tipo de hidrogel entrecruzado por enlaces iónicos, entre sitios aniónicos y catiónicos de las cadenas polielectrolíticas. Dichos complejos se preparan habitualmente con un exceso de una especie iónica o variando la proporción de un componente aniónico o catiónico. Un ejemplo es el poli(cloruro de vinil-bencil-trimetil-amonio) con el poli(p-estireno-sulfonato de sodio), generalmente con un exceso de carga negativa.

- Complejos polielectrolitos entrecruzados con iones polivalentes formados por un solo tipo de cadena polielectrolítica, que está entrecruzada iónicamente por pequeños iones polivalentes. Este tipo de complejos suelen contener en su estructura al ácido poliacrílico, al ácido polimetacrílico) o a copolímeros como la acrilamida. Dichos copolímeros se obtienen por copolimerización, o a través de una hidrólisis parcial de la poliacrilamida o polimetacrilamida.

Los primeros polímeros que se utilizaron en la preparación de sistemas de liberación controlada fueron poliuretanos, polimetacrilato de metilo, polietileno y polivinil

pirrolidona. Cada uno presenta unas características propias; así por ejemplo los poliuretanos proporcionan elasticidad a la matriz, el polimetacrilato de metilo proporciona fuerza y transparencia, etc.

Hoy en día, los polímeros que se emplean con más frecuencia son el polimetacrilato de 2-hidroxietilo, poli-N-vinil pirrolidona, polivinil alcohol, ácido poliacrílico, poliacrilamida, polietilenglicol, y el ácido polimetacrílico.

Por otra parte, existe un grupo de polímeros, en su mayoría biodegradables, que se utilizan en el campo de los sistemas de liberación controlada, entre lo que destacan el ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), el copolímero poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), los polianhidridos y los poliésteres.

Al tratarse de polímeros biodegradables, en su proceso de biotransformación en el organismo dan lugar a compuestos que se eliminan por las vías naturales de excreción. A pesar de ello, es necesario verificar la tolerancia del organismo humano no sólo de las matrices poliméricas sino también de sus productos de degradación.

Basándose en estos polímeros, se han realizado diversos estudios para ver los distintos tipos de lentes de contacto de hidrogel como sistemas de liberación controlada de fármacos. Así, por ejemplo, se han desarrollado dos posibles plataformas de lentes de contacto mediante la incorporación de nanopartículas de quitosano-ácido poliacrílico en hidrogeles de alcohol polivinílico (PVA) y nanopartículas gelificadas in situ y nanocristales de celulosa (CNC) en lentes con PVA. La comparación de ambos sistemas puso de manifiesto que las nanopartículas se alteraban a una concentración de 0,2 mM de lisozima, debido a la hidrólisis de las cadenas de quitosano producidas por la lisozima. En relación a la liberación in vitro, se consiguió un control de la misma durante 28 horas, una vez que las nanopartículas se habían integrado a las lentes compuestas. El mejor control de la liberación se consiguió con las lentes de nanopartículas CNC-PVA (3).

Factores de riesgo: todas las lentes de contacto, independientemente del material del que estén elaboradas, deben estar aprobadas por las autoridades sanitarias (FDA, EMA) para un uso y con unas condiciones de reemplazo específicas. A continuación, se resumen en la tabla 1 los factores de riesgo más importantes.

Factores	Hidrogeles	Mecanismo
Temperatura	Hidrogeles termosensibles como, por ejemplo, la poli-N-isopropilacrilamida.	Cambios en la temperatura del medio dan lugar a modificaciones en la interacción polímero-polímero y polímero-solución, provocando de esta manera variaciones en el hinchamiento de los hidrogeles y en la liberación de los fármacos.
pH	Hidrogeles ácidos o básicos	Cambios en el pH del medio dan lugar a variaciones en el hinchamiento del polímero y en la liberación del fármaco.
Fuerza iónica	Hidrogeles iónicos	Cambios en la fuerza iónica ocasionan cambios en la concentración de iones dentro del gel, en el hinchamiento y en la liberación del fármaco.
Especies químicas	Hidrogeles con grupos electroaceptores	Los compuestos electroaceptores forman complejos de carga transferencia produciendo cambios en el hinchamiento y en la liberación del fármaco.
Campo magnético	Partículas dispersas en alginato en forma de Microesferas	Cuando se aplica un campo magnético cambia la porosidad del gel, así como el hinchamiento y la liberación del fármaco.

Tabla 1.- Factores de riesgo.

Beneficios de las lentes de hidrogel de silicona: la principal ventaja de las lentes de hidrogel de silicona es su permeabilidad al oxígeno y humectabilidad, cualidades que hacen que su uso sea óptimo para (4):

- Uso prolongado: hasta seis noches y siete días seguidos.
- Uso continuo: hasta treinta días.
- Mayor confort y rendimiento.

Cinética de liberación del fármaco: la movilidad relativa del fármaco con respecto a la del medio es el factor que controla el mecanismo de liberación del fármaco. Para describirla, se ha introducido un número adimensional, que es el número de interfases de hinchamiento (S_w):

$$S_w = \frac{v\delta(t)}{D_i}$$

El número S_w compara el valor de la velocidad de la interfase de hinchamiento (v), con el coeficiente de difusión del fármaco en la fase hinchada (D_i). El parámetro $\delta(t)$ es el espesor, dependiente del tiempo, de la fase hinchada.

Cuando la velocidad de transporte del soluto a través de la región solvatada es mucho mayor que la velocidad con la que avanza el frente vítreo-elastomérico, el número de interfase de hinchamiento $S_w \gg 1$, el frente de hinchamiento avanza más rápidamente que la liberación del fármaco. En este caso, la difusión tiene lugar a través de un gel hinchado en estado de “cuasi equilibrio” y, por lo tanto, se observa una liberación de tipo fickiana.

Para valores de $S_w = 1$ se puede predecir un comportamiento de liberación del soluto no-fickiano (anómalo) y no de orden cero.

Los datos de liberación del fármaco desde una película polimérica originalmente en el vítreo, bajo difusión a contracorriente de un agente de hinchamiento, puede ajustarse a la ecuación:

$$\frac{M_i}{M_\infty} = kt^n$$

Donde M_i/M_∞ es la fracción del fármaco liberado en el tiempo t , k es una constante característica del sistema película polimérica/medio de disolución, y n es el exponente característico del modo de transporte del soluto. Las velocidades de liberación pueden ajustarse a la ecuación obtenida, por diferenciación, a partir de la ecuación:

$$\frac{dM_i}{Adt} = nC_d kt^{n-1}$$

En esta ecuación, C_d es la cantidad de fármaco en el polímero. Las ecuaciones anteriores pueden describir las cinéticas de liberación del fármaco que difunde por mecanismos que siguen la Ley de Fick, caso en el que n es igual a 0,50 y k puede expresarse por:

$$k = 4 \left(\frac{D_i}{\pi \delta^2} \right)^{1/2}$$

Donde D_i es el coeficiente de difusión del fármaco desde el polímero y δ el grosor de la película polimérica. Esta aproximación, para períodos cortos de tiempo, supone una difusión unidimensional e isotérmica.

Para valores de n entre 0,50 y 1 se observa una difusión anómala (no-fickiana) y el proceso está dominado por los procesos de difusión-relajación de las cadenas poliméricas.

En el caso de que $n = 1$, el mecanismo de transporte es conocido con el nombre de tipo II, y es particularmente interesante debido a que la migración del soluto se realiza a velocidades constantes y está controlada por la relajación de las cadenas. En la siguiente tabla se muestran los posibles mecanismos que se pueden observar en la liberación controlada de un compuesto activo utilizando una matriz hidrófila como sistema de control.

Mecanismo de transporte del soluto	Número de interfase de hinchamiento (S_w)	Exponente difusional	Velocidad de liberación del soluto
Transporte tipo II	$S_w \ll 1$	$n = 1$	Independiente de t
Difusión anómala	$S_w \approx 1$	$0,50 < n < 1$	$f(t^{n-1})$
Difusión Fickiana	$S_w \gg 1$	$n = 0,50$	$f(t^{-0,5})$

Tabla 2.- Liberación controlada de compuestos bioactivos a partir de polímeros hidrófilos.

Cuando el hidrogel esta inicialmente hinchado y contiene un fármaco soluble, las ecuaciones que se utilizan en la cinética de liberación son las que se recogen en la tabla 3.

Geometría	Estados iniciales	Estados finales
Películas r = espesor	$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi r^2} \right)^{1/2}$	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp\left(\frac{-\pi^2 Dt}{r^2} \right)$
Cilindros r = radio	$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi r^2} \right)^{1/2} - \frac{Dt}{r^2}$	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{4}{(2.405)^2} \exp\left(\frac{-(2.405)^2 Dt}{r^2} \right)$
Esferas r = radio	$\frac{M_t}{M_\infty} = 6 \left(\frac{Dt}{\pi r^2} \right)^{1/2} - 3 \frac{Dt}{r^2}$	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \exp\left(\frac{-\pi^2 Dt}{r^2} \right)$

Tabla 3.- Soluciones aproximadas para la liberación difusional de fármacos a partir de matrices poliméricas.

Davis (5) dedujo la siguiente ecuación empírica, para calcular el coeficiente de difusión aparente cuando se incorpora un fármaco soluble en el hidrogel:

$$D_p = D \exp_{0-} (0,05 + 10^{-6} M P)$$

Donde D_p es el coeficiente de difusión del soluto en el gel hinchado que contiene el peso P del polímero (% en peso), M es la masa molecular del soluto, y D_0 es el coeficiente de difusión del soluto en agua.

Existen dos ejemplos que ilustran este tratamiento, a partir de matrices entrecruzadas, como son los casos de los hidrogeles de poliacrilamida y de polivinilpirrolidona con solutos en los cuales el intervalo de peso molecular está localizado entre 125.000 y 150.000 g/mol.

Fabricación: la fabricación tiene por objetivo elaborar lentes de contacto con capacidad para cargar cantidades elevadas de fármaco, controlando de manera efectiva la cesión. Así, la elaboración se puede resumir de la forma siguiente:

1.- Encapsular el fármaco en vesículas o partículas nanométricas que se dispersan en la disolución de los monómeros constituyentes de las lentillas para que, una vez que se produce la polimerización, queden atrapadas en su estructura. La liberación del fármaco

está controlada por las partículas coloidales. Se mantiene la claridad óptica de la lente cuando las dimensiones y cantidad de las estructuras coloidales son las correctas.

Para su estudio se ha recurrido a la incorporación de hidrogeles acrílicos de microemulsiones y liposomas cargados con fármacos hidrofóbicos, como la lidocaína. Los sistemas resultantes liberan en las primeras 24 horas alrededor del 25% de la dosis, controlando de manera eficaz la liberación de la fracción restante durante más de una semana. Sin embargo, presentan dos inconvenientes, como son: la baja estabilidad de las estructuras coloidales frente a la esterilización y, la liberación prematura de una parte significativa de la dosis en el líquido de conservación de las lentillas, que obliga a almacenarlas en medios donde no se produzca dicha descarga.

2.- Para el funcionamiento del hidrogel son necesarias las uniones no covalentes con las moléculas de fármaco, principalmente aplicando técnicas de moldeado o «imprinting» molecular. Este procedimiento busca adecuar la estructura de las lentillas para que el fármaco pueda interactuar directamente con las cadenas poliméricas.

Ejemplo de este tipo son las lentes de contacto basadas en hidroxietilmetacrilato y comonómeros iónicos que presentan afinidad por ciertos agentes antialérgicos, como el azuleno o la nafazolina, con el fin de promover su carga y conseguir el control de la cesión por un mecanismo de intercambio iónico. El principal inconveniente de estos materiales radica en que la neutralización de los grupos iónicos suele ir acompañada de importantes cambios de volumen, que pueden derivar en un deterioro de sus propiedades ópticas (6).

El empleo de la técnica de moldeado molecular o «molecular imprinting» representa un gran avance dentro de esta línea de trabajo. El procedimiento consiste en sintetizar la lente de contacto en presencia de las moléculas de fármaco, para que actúen como moldes, haciendo que los monómeros se ordenen en torno a ellas de acuerdo con su afinidad. La disposición espacial de los monómeros se hace permanente una vez que el proceso de polimerización se completa. Se crean así receptores específicos en la estructura de la lentilla, que tienen el tamaño y los grupos químicos más adecuados para captar el fármaco con una elevada afinidad. (7)

En el momento actual, las principales dificultades que existen para la aplicación de esta técnica se basan en el limitado número de monómeros funcionales de que se dispone y en la reducida estabilidad física de los receptores, derivada de la flexibilidad de las lentillas. Sin embargo, abordando de manera cuidadosa la optimización de la composición y de los procedimientos de síntesis, se ha conseguido desarrollar lentes de contacto con capacidad de carga y control de la cesión mejoradas, que proporcionan por ejemplo niveles de norfloxacin superiores a la MIC de numerosas bacterias (8), o que incrementan de una manera muy marcada la biodisponibilidad ocular de timolol en un modelo animal (9).

Esterilización: las lentes de contacto deben ser estériles, de manera que es fundamental seleccionar el método de esterilización idóneo en cada caso. En un estudio realizado con lentes de hidrogel a base de silicona, cargadas con diferentes fármacos (levofloxacin, clorhexidina, diclofenaco y timolol), se evaluaron los perfiles de liberación de los fármacos y las propiedades de los materiales, antes y después de su esterilización mediante tres métodos diferentes: calor húmedo, irradiación γ , y gas ozono (10).

Independientemente del método de esterilización utilizado, los resultados de las pruebas de hinchamiento y propiedades mecánicas indicaron de forma significativa la existencia de interacciones fármaco-polímero relacionadas con la esterilización, de manera que tanto la irradiación γ como el ozono condujeron a una degradación significativa de todos los fármacos estudiados. Por el contrario, la esterilización por calor húmedo fue el método más benigno. Cabe destacar que este estudio muestra que el desarrollo de dispositivos de administración de fármacos, eficaces y funcionales, para fines oftálmicos no puede realizarse independientemente de un análisis cuidadoso de la influencia de los procedimientos y métodos empleados para su esterilización.

La esterilización por calor húmedo demostró ser el método menos agresivo, aunque incluso con este método se observaron algunas modificaciones, fundamentalmente en relación a las propiedades mecánicas de los sistemas que contienen diclofenaco y timolol, lo que se tradujo en una ligera disminución de la cantidad de fármaco liberado.

Cuando las lentes se esterilizaron mediante irradiación gamma, se produjo un oscurecimiento de las mismas y un aumento del módulo de Young en el caso de las lentes de contacto de silicona cargadas con diclofenaco. De manera general, indujo la disminución de la cantidad de fármaco liberado y la formación de productos de degradación.

En cuanto al ozono, la esterilización afectó a la capacidad de hinchamiento de lentes que contienen [tris(trimetilsiloxi)silicona]propilmetacrilato y a las propiedades mecánicas de lentes de contacto de silicona cargadas con levofloxacin y las cargadas con diclofenaco, aumentando el Módulo de Young en el primer caso y disminuyéndolo en el segundo, lo que se tradujo en la degradación de los fármacos, que en el caso de timolol fue completa.

En general, no aparece respuesta citotóxica después de las diferentes esterilizaciones, a excepción de lentes de silicona cargadas con diclofenaco irradiado con rayos gamma. No se observó crecimiento bacteriano en las muestras tratadas con calor húmedo ni con la irradiación gamma, pero con el uso de ozono solo fue efectivo en la esterilización de bioburdens ≤ 103 CFU / mL.

En resumen, el resultado de los procedimientos de esterilización en estos sistemas como los aquí estudiados son difíciles de predecir. Por lo tanto, cada caso se evaluará por

separado para seleccionar el método más adecuado a mantener las propiedades de los materiales esenciales dentro de los requisitos para la aplicación específica.

Aplicación en diabetes: en este proceso patológico, la falta de control de la glucemia puede conducir a una variedad de complicaciones, que a nivel ocular suelen afectar al segmento anterior, y entre las que se encuentran la queratopatía diabética, el síndrome del ojo seco, el glaucoma y las cataratas.

La mayoría de los tratamientos para las afecciones oculares diabéticas se basan en la administración sistémica (oral) o intravítrea de medicamentos, aunque existe una demanda creciente de aplicación de lentes de contacto terapéuticas para la prevención y el tratamiento local de dichas afecciones. Para ello, estos sistemas emplean grupos funcionales bioinspirados que pueden interactuar reversiblemente con por ejemplo, el compuesto epalrestat, que es un inhibidor de la aldosa reductasa.

Hasta el momento se han ensayado en estudios clínicos agentes como sorbinil, para mejorar la velocidad de conducción motora en pacientes diabéticos con neuropatía, aunque debido a los efectos tóxicos detectados a nivel cutáneo, se discontinuó su uso (11).

La aldosa reductasa es una enzima que cataliza la conversión de glucosa en sorbitol.

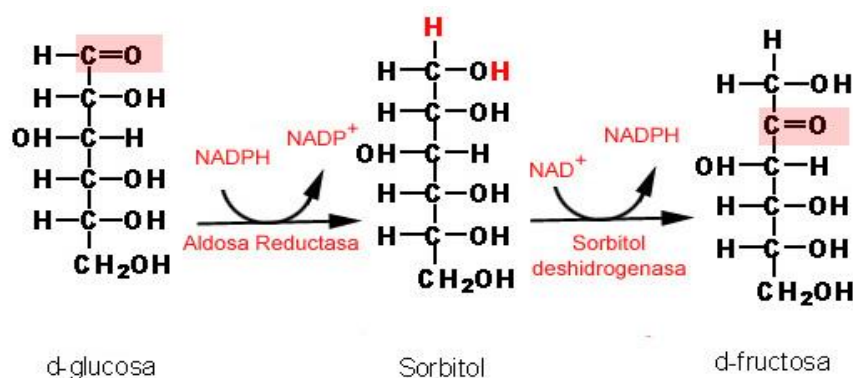


Figura 1.- Conversión de glucosa en sorbitol.

El acúmulo de sorbitol y la disminución de mioinositol en el tejido nervioso parece que actúan como factores coadyuvantes en el desarrollo de la neuropatía diabética, por lo que los fármacos inhibidores de la enzima aldosa reductasa pueden aplicarse en el tratamiento de esta condición (12). Además, se ha visto que la acumulación de sorbitol en las células oculares produce estrés, que daña los vasos sanguíneos y los nervios periféricos y, a su vez, causa retinopatía y cataratas.

En este sentido se han sintetizado varios hidrogeles de silicona conteniendo sistintos polímeros, como metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), monometacriloxipropil-sym-

polidimetilsiloxano hidroxipropil terminado (MCS-MC12) y aminopropil metacrilamida (APMA). Como silicona se empleó el macrómero de silicona MCS-MC12 de tercera generación, con el fin de lograr una mejora en la permeabilidad al oxígeno y favorecer las interacciones hidrofóbicas con el fármaco. Además, se prepararon algunos hidrogeles con N-(3-aminopropil) metacrilamida (APMA) para establecer interacciones iónicas con el grupo ácido carboxílico de epalrestat (13).

El fármaco ensayado, tal y como acabamos de indicar, es epalrestat, que fue incorporado antes o después de la polimerización. A continuación, se compararon los perfiles de carga y de liberación del principio activo, evaluándose las propiedades ópticas, la permeabilidad al oxígeno, la hinchazón, la citocompatibilidad, la irritación ocular y la penetración del fármaco corneal (utilizándose una solución de fármaco como referencia).

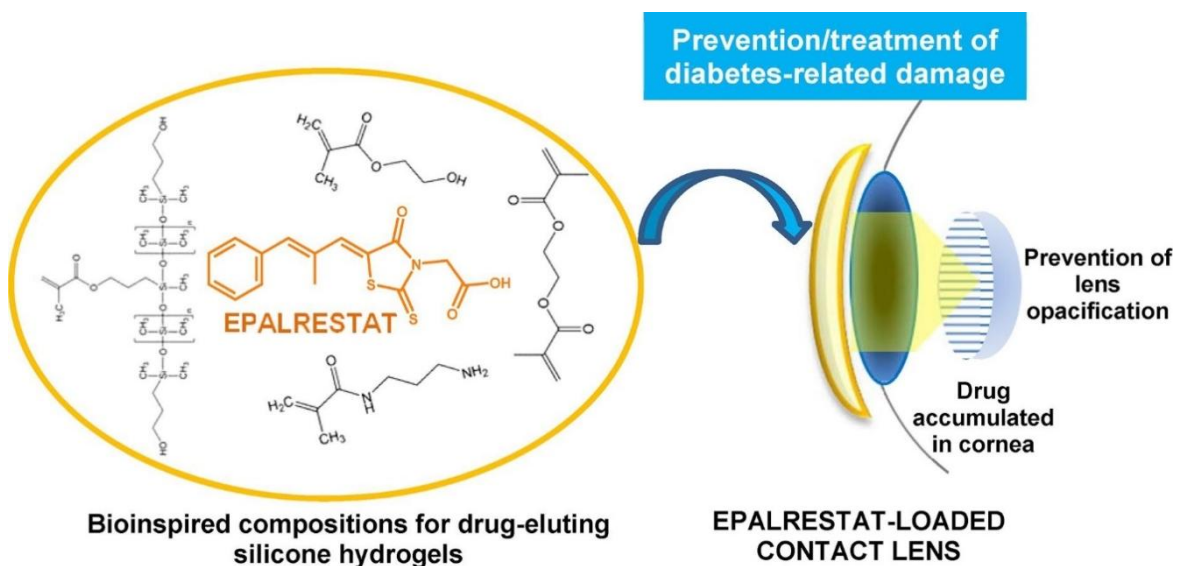


Figura 2.- Lentes de contacto con epalrestat.

Pues bien, los hidrogeles de silicona diseñados presentaron adecuadas propiedades para ser utilizados como lentes de contacto. La afinidad por epalrestat dependía en gran medida del contenido en APMA, que dotaba a los hidrogeles de una liberación prolongada en NaCl al 0,9% durante una semana, tanto después de la síntesis como después de volver a cargarse. Al final de ensayo liberaron más del 70% del contenido en fármaco, obteniéndose una liberación de epalrestat más rápida a partir de hidrogeles portadores de APMA que a partir de los que carecían del monómero funcional. Esto es debido a la competencia iónica en el bolsillo de unión a aniones entre los aniones Cl^- del medio con epalrestat.

Se observa una liberación más rápida en los hidrogeles en los que HEMA era el monómero estructural predominante debido a un hinchamiento más rápido, ya que

facilita la difusión del fármaco desde la red al medio acuoso. Por lo tanto, MCS-MC12 ayuda a mantener la liberación de epalrestat. El epalrestat liberado puede acumularse en el tejido de la córnea a concentraciones superiores a las de inhibición de la aldosa reductasa (IC90), ayudando en consecuencia a prevenir eficazmente la opacificación del cristalino en condiciones de hiperglucemia. Epalrestat tiene un grupo de ácido carboxílico que encaja perfectamente en el bolsillo de unión del anión. Además, este fármaco también inhibe la glicación de proteínas, evitando efectos adversos.

En este mismo estudio, los ensayos de permeabilidad corneal bovina realizados pusieron de manifiesto que el epalrestat liberado a partir de los hidrogeles se acumula eficientemente en la córnea a pesar de que las concentraciones en la superficie de la córnea fueron menores que las obtenidas después de la utilización de colirios concentrados.

Los hidrogeles cargados con epalrestat también fueron eficaces en el tratamiento de las cataratas en un modelo in vitro de ojo diabético.

Se puede por tanto concluir que las lentes de contacto de hidrogel de silicona con grupos químicos bioinspirados representan un primer intento de diseño de lentes de contacto adaptadas a las necesidades de los ojos diabéticos, actuando como plataformas de liberación controlada de fármacos (epalrestat), promoviendo la acumulación y difusión del fármaco a través de la córnea (14).

Aplicación en el desprendimiento de retina: el aceite de silicona se emplea frecuentemente en cirugía vitreoretiniana para el tratamiento del desprendimiento de retina, ya sea solo o junto con la implantación de lentes intraoculares, aunque es necesario tener en cuenta la influencia directa del aceite de silicona sobre el implante artificial.

En un estudio realizado para determinar el impacto en el tiempo del aceite de silicona en materiales oftálmicos basados en hidrogel, se sumergieron dos tipos de lentes de contacto basadas en hidrogel; una de 2-metacrilato (HEMA) hidrogel en aceite de silicona, y una segunda lente basada en poli (dimetilsiloxano) lineal (PDMS) (15).

Tras incubación en medio oleoso a 37°C durante 1, 3 y 6 meses, las muestras fueron examinadas mediante FTIR-ATR (espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier- Attenuated Total Reflection) como técnica de estudio de superficie, así como con la técnica PALS (espectroscopía de vida útil por aniquilación de positrones), como técnica de estudio de de la estructura interna. Los resultados obtenidos durante el estudio revelaron que el aceite de silicona no es capaz de penetrar en la estructura interna de los materiales investigados, de manera que su impacto queda reducido a la interacción con las superficies de las muestras.

Aplicación en blefaroptosis congénita: en después de cirugía por blefaroptosis congénita a veces se producen complicaciones postoperatorias, lagofthalmos y queratopatía por exposición. Para su tratamiento, las lentes de contacto BCL pueden ayudar a prevenir algunos trastornos de la superficie ocular.

Así, en un estudio se ha evaluado la eficacia y la seguridad de las BCL para la protección de la superficie ocular en niños de edades comprendidas entre 5 y 11 años, después de que se produjese la suspensión del colgajo muscular frontal producida por blefaroptosis congénita (16). En el estudio se han evaluado 30 ojos de 30 pacientes, que fueron asignados, 15 ojos, al grupo de aplicación de las BCL, y otros 15 ojos, al grupo control, sin tratamiento.

Todos los pacientes fueron tratados con tobramicina al 0.3% después de la cirugía. Los parámetros analizados fueron: el tiempo de rotura de la película lacrimal (TFBUT), fluorescencia de tinción corneal (FCS) los días 1, 3 y 15 postoperatorios, y menor altura del menisco lagrimal (LTMH) mediante tomografía de coherencia óptica, los días 1 y 15 postoperatorios. Los resultados fueron también correlacionados por pares entre las respuestas TFBUT, FCS y LTMH.

Los resultados obtenidos indicaron que solamente 2 pacientes (13.33%) del grupo tratado con BCL presentaron el día 15 postoperatorio valores anormales de TFBUT y FCS. Sin embargo, en el grupo control, la incidencia de ojo seco, evaluada mediante el cálculo de TFBUT, fue del 67.00% (10/15 ojos) en el día 1, 73.33% (11/15 ojos) en el día 3, y 53.33% (8/15 ojos) en el día 15 ($p < .001$). En relación a la respuesta LTMH, fue significativamente mayor en el grupo BCL que en el grupo control postoperatorio ($p < .001$). Se encontraron correlaciones positivas significativas entre LTMH y TFBUT antes de la operación y en los días 1 y 15 posteriores a la misma. Para las correlaciones LTMH y FCS ($r = -0.815$, $p < .001$), y TFBUT y FCS ($r = -0.837$, $p < .001$), el coeficiente de Pearson fue negativo en el día 1 postoperatorio, y no se correlacionó en el día 15.

En este estudio se concluyó que el hidrogel de BCL de silicona fue seguro y eficaz para el uso protector en niños después de la suspensión del colgajo muscular frontal producida por la blefaroptosis congénita.

Precauciones en el uso de lentes de contacto: el empleo de lentes de contacto se ha incrementado significativamente en los últimos tiempos a nivel mundial, no sólo para conseguir la corrección óptica sino también con fines terapéuticos. Este se ha traducido en un aumento de las complicaciones relacionadas con el uso de las lentes, como por ejemplo el aumento de los casos de queratitis bacteriana, que supone un gran riesgo y puede tener una acción muy negativa sobre el globo ocular, afectando a la integridad de la función visual.

La mayoría de los expertos coinciden en la importancia que tiene educar a los portadores de lentes sobre los factores de riesgo, su régimen de uso, y la importancia de mantener un estricto cumplimiento higiénico de las mismas.

Un problema que preocupa a los oftalmólogos está relacionado con el desarrollo de úlceras corneales, debido a sus efectos devastadores sobre la función visual, efectos que además, generalmente se mantienen de forma permanente.

La infección corneal es la complicación de mayor gravedad que se puede presentar con el uso de lentes de contacto. Su frecuencia no es elevada, pero se prevé que aumente a medida que se incremente el uso de lentes de contacto en la población. Se trata además de una complicación que se puede desencadenar con el empleo de cualquier tipo de lente de contacto.

El epitelio corneal del usuario habitual de lentes de contacto es particularmente frágil y a la mínima presión se erosiona, debido a una disminución de uniones celulares y hemidesmosómicas, además de que se altera la transmisión de oxígeno ya que se generan microzonas de hipoxia e hipercapnia. También pueden producirse microtraumatismos debido al roce continuo de la lente. Estos hechos favorecen la adhesión y la internalización de microorganismos patógenos en las células del epitelio corneal, iniciándose así un proceso infeccioso.

En la década de los 80 se relacionó su uso con el desarrollo de queratitis microbiana. Así, un estudio asoció la incidencia de úlceras con el empleo de suero sin conservante y demostraron que las bacterias que se encontraban en las úlceras corneales eran con frecuencia del mismo serotipo que las aisladas en las lentes de contacto. Cooper y Constable destacaron la coincidencia de mayor frecuencia de úlceras en aquellos que utilizaban las lentes de contacto de forma permanente o prolongada (17). En estos estudios fijaron incidencias de 2,2-4,1/10 000 por año para los usuarios de lentes de uso diario, cifras que se elevaron a 13,3-20,9/10 000 para las lentes de contacto de uso prolongado.

Las lentes de contacto de uso nocturno suponen el mayor factor de riesgo para la formación de úlceras corneales. Otros factores involucrados además del uso continuado son: situación socioeconómica baja, sexo masculino y hábito de fumar. No se ha podido demostrar que la edad o el incumplimiento de las normas de higiene fueran factores de riesgo, aunque este último factor es muy significativo en usuarios de porte diario. Por otra parte, entre el 40 y el 70 % de los usuarios no siguen correctamente el régimen de limpieza, aunque no siempre ha sido posible relacionar esta falta de higiene con una mayor incidencia de infecciones.

El trabajo de Wilson y col. (18) demostró la existencia de un mismo germen en la úlcera y en el líquido de mantenimiento, observándose que cuando no se utilizan estos medios en el cuidado de las lentes de contacto desechables, el riesgo de infección se incrementa unas diez veces. Además. Aunque se cumpla estrictamente el régimen de limpieza, se han aislado bacterias o amebas en alguno de los elementos del sistema. Estos datos permiten reconocer ciertas limitaciones para la prevención de la contaminación de las lentes de contacto.

También se ha demostrado que la solución desinfectante de peróxido de hidrógeno al 3% es la más eficaz frente a *Pseudomonas aeruginosa*, debido a su efecto bactericida, ya que se trata de un agente oxidante altamente reactivo en la producción de radicales libres de oxígeno, los cuales se adhieren rápidamente a muchos componentes celulares. Además, este desinfectante es el que produce menor reacción de hipersensibilidad en la córnea y de esta forma se evitan molestias al paciente.

En cuanto a las lentes de contacto terapéuticas, el riesgo se ve incrementado, ya que casi siempre su empleo se indica en situaciones donde hay un defecto epitelial. Este mismo problema existe en córneas que presentan traumatismos o queratoplastia previa. Las bacterias que producen más frecuentemente queratitis asociada al uso de lentes de contacto son *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

Pseudomonas aeruginosa produce colagenasa, enzima que digiere rápidamente el estroma corneal lo que puede ocasionar perforación corneal rápidamente, ocasionando en consecuencia un daño permanente en la visión. Otros agentes involucrados, aunque con menor frecuencia, son bacilos gram negativos, bacterias gram positivas, principalmente *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, levaduras del género *Candida* y también *Acanthamoeba*. Diversos estudios han demostrado que no desinfectar las lentes blandas y utilizar en su lugar sistemas de limpieza basados en cloro son los factores que más influyen en el aumento de queratitis por *Acanthamoeba* (19).

Son además factores de riesgo a tener en cuenta tanto en el uso de lentes de contacto de forma puntual como prolongada, el ojo seco, la cirugía previa y la hipoestesia corneal, entre otros.

Durante la adaptación de las lentes de contacto, se deberán elegir aquéllas que ofrezcan un mejor coeficiente de transmisibilidad al oxígeno, reduciendo así el riesgo de hipoxia, y se optará preferentemente por el porte diario. En el caso de usuarios de porte permanente se recomienda realizar exámenes oculares con mayor frecuencia, con el fin de ver si hay signos de hipoxia corneal.

Se recomienda lavarse las manos y prestar una atención rigurosa a la limpieza mientras se manejen los lentes de contacto. Ante una sensación de enrojecimiento, secreción o dolor, deberán retirar las lentes de contacto y acudir al especialista lo antes posible, sin iniciar ningún tratamiento ni ocluir el ojo con vendajes.

A pesar de los avances introducidos en las últimas décadas no parece haberse modificado la incidencia de las infecciones corneales secundarias al empleo de lentes de contacto; únicamente las elaboradas con materiales de hidrogel-silicona parecen haber reducido su severidad frente a las elaboradas con otros materiales (20).

CONCLUSIONES

La comodidad de uso y el bajo costo de los procesos de fabricación hacen que las lentes de contacto de silicona (blandas) resulten muy atractivas como sistemas de liberación controlada de fármacos a nivel ocular. Aún así es necesaria más investigación, especialmente la realización de ensayos in vivo. Sin embargo, los avances más recientes en este campo permiten predecir que en un futuro no muy lejano pueden convertirse en un sistema muy útil para prolongar la permanencia de los fármacos en el área precorneal, reduciendo efectos adversos habituales por otras vías de administración, y mejorando el cumplimiento de las pautas posológicas por los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Lorenzo C, Hiratani H, Concheiro A. Contact lenses for drug delivery: achieving sustained release with novel systems. *Am J Drug Deliv.* 2006; 4: 131-151.
2. Gulsen D, Chauhan A. Ophthalmic drug delivery through contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45: 2342-2347.
3. Åhlén M, Tummala GK, Mihranyan A. Nanoparticle-loaded Hydrogels as a pathway for enzyme-triggered drug release in ophthalmic applications. *Int J Pharm.* 2017; 24: S0378-5173.
4. A.V. Sánchez Ferreiro, G. Guerra Calleja, M. Camina Núñez y L. Munoz Bellido. Evolution and history of contact lenses. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2012; 87(8):263–266.
5. Davis B. Diffusion in polymer gel implants. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1974, 71: 3120-3123.
6. Sato T, Uchida R, Tanigawa H, Uno K, Murakami A. Application of polymer gels containing side-chain phosphate groups to drug-delivery contact lenses. *J Appl Polym Sci.* 2005; 98: 731-735.
7. Andre Childs, Hao Li, Daniella M. Lewittes, Biqin Dong, Wenzhong Liu, Xiao Shu, Cheng Sun & Hao F. Zhang. Fabricating customized hidrogel contact lens. *Sci Rep*, 2016, 6:34905.
8. Alvarez-Lorenzo C, Yáñez F, Barreiro-Iglesias R, Concheiro A. Imprinted soft contact lenses as norfloxacin delivery systems. *J Control Rel.* 2006; 113: 236-244.
9. Hiratani H, Fujiwara A, Tamiya Y, Mizutani Y, Álvarez-Lorenzo C. Ocular release of timolol from molecularly imprinted soft contact lenses. *Biomaterials* 2005; 26: 1293-1298.

10. Galante R, Oliveira AS, Topete A, Ghisleni D, Braga M, Pinto TJA, Colaço R, Serro AP. Drug-eluting silicone hydrogel for therapeutic contact lenses: Impact of sterilization methods on the system performance. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017; 161:537-546.
11. Santiago JV. Inhibidores de la aldosa reductasa. En: Rull JA, Zorrilla E, Jadzinsky MN, Santiago JV. En *Diabetes Mellitus. Complicaciones Crónicas*. México: Interamericana-Mc Graw-Hill. 1992: 341-353.
12. Ho Tang W, Martin KA, Hwa J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus. *Frontiers in Pharmacol*, 2012, 3:87.
13. Alvarez-Lorenzo C, Yañez F, Barreiro-Iglesias R, Concheiro A. Imprinted soft contact lenses as norfloxacin delivery systems. *J, Control, Release*, 2006, 113: 236-244.
14. Álvarez-Rivera F, Concheiro A, Álvarez-Lorenzo C. Epalrestat-loaded silicone hydrogels as contact lenses to address diabetic-eye complications. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018; 122: 126-136.
15. Chamerski K, Stopa M, Jelen P, Lesniak M, Sitarz M, Filipecki J. Spectroscopic studies of the silicone oil impact on the ophthalmic hydrogel based materials conducted in time dependent mode. *Spectrochim Acta. Part A, Mol Biomol Spectr*, 2017, 192: 1-5.
16. Chen L, Pi L, Ke N, Chen X, Liu Q. The protective efficacy and safety of bandage contact lenses in children aged 5 to 11 after frontalis muscle flap suspension for congenital blepharoptosis: A single-center randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(36):e8003.
17. Cooper RL, Constable IJ. Infective keratitis in soft contact lens wearers. *Br J Ophthalmol*. 1977, 61(4): 250–254.
18. Wilson LA, Schlitzer RL, Ahearn DG. Pseudomonas corneal ulcers associated with soft contact-lens wear. *Am J Ophthalmol.*, 92(4): 546–554, 1981
19. Duguid G, Radford C, Matheson M, Dart J. Incidence of acanthamoeba keratitis associated with contact lens wear. *Lancet.*, 1997, 350(9075):414
20. Rodríguez Rivero D, López Hernández S, Martín Perera Y, Pérez Candelaria E, Castro Cárdenas K, Sánchez Acosta L. Úlceras corneales en usuarios de lentes de contacto. *Revista Cub. Oftalmología*. 2015, 28(2):1-11.