



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE
FÁRMACOS SOBRE LA SUPERFICIE OCULAR:
TRATAMIENTOS DE LA ENFERMEDAD DE
OJO SECO**

Autor: Sara Elián Elías

Tutor: Marta Vicario de la Torre

Convocatoria: Febrero 2020

INDICE

	Pag.
1. RESUMEN	2
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
3.1.- Anatomía Ocular.....	3
3.2.- Superficie Ocular.....	5
3.3.- Administración de Fármacos sobre la Superficie Ocular.....	5
3.4.- Enfermedad de Ojo Seco.....	6
4. OBJETIVOS	6
5. METODOLOGÍA	7
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
6.1.- Terapias Convencionales de la Enfermedad de Ojo Seco. Ventajas y Limitaciones.....	7
6.1.1.- Lágrimas Artificiales.....	8
6.1.2.- Tratamiento Antiinflamatorio.....	9
6.1.3.- Secretagogos Colinérgicos.....	10
6.1.4.- Suero Autólogo.....	10
6.1.5.- Tapones Lagrimales.....	10
6.2.- Otros Tratamientos no convencionales:Ácidos Grasos Esenciales.....	11
6.3.- Nuevos Sistemas Farmacéuticos de Aplicación Tópica Oftálmica para el Tratamiento de la Enfermedad de Ojo Seco.....	12
6.3.1.- Liposomas.....	12
6.3.2.- Nanopartículas.....	14
6.3.3.- Polímeros Bioadhesivos.....	15
6.3.4.- Lentes de Contacto.....	16
7. CONCLUSIONES	17
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

1.RESUMEN

La enfermedad de ojo seco supone un reto en el campo de la investigación de nuevas formas farmacéuticas que sean capaces de mejorar las terapias convencionales mejorando la estabilidad de la película lagrimal y aumentando la biodisponibilidad del fármaco en la superficie ocular y su llegada al lugar de acción.

En el presente trabajo se han propuesto nuevos sistemas farmacéuticos basados en estrategias tecnológicas capaces de estabilizar el film lagrimal, y aumentar la biodisponibilidad y la permeabilidad de las sustancias activas a nivel ocular. Entre ellos, se encuentran los liposomas, que han demostrado mediante estudios en líneas celulares humanas ser especialmente eficaces en revertir los signos y síntomas de la enfermedad de ojo seco mediante la reposición de la capa lipídica de la película lagrimal. Las nanopartículas se consideran sistemas innovadores de terapias génicas, y los polímeros bioadhesivos se han incorporado a numerosas formulaciones dando muy buenos resultados. Por último, las lentes de contacto han resultado ser un éxito como sistemas de administración controlada de fármacos.

Palabras Clave: ojo seco, película lagrimal, liposomas, nanopartículas, polímeros bioadhesivos, lentes de contacto.

2.ABSTRACT

Dry eye disease presents a challenge in the research field regarding the development of novel pharmaceutical forms capable by improving the stability of the tear film and increasing the bioavailability of the drug on the eye surface and its arrival at the site of action compared to conventional therapies.

In the current work, novel pharmaceutical systems have been proposed based on technological strategies capable of stabilize the tear film and increase the bioavailability and permeability of the active substances at the ophthalmic site. Among them, liposomes have been shown through studies in human cell lines to be especially effective in reversing the signs and symptoms of dry eye disease by replenishing the lipid layer of the tear film. Nanoparticles have also been proposed as innovative gene therapy systems, and bioadhesive polymers have been incorporated into numerous formulations with very good results. Finally, contact lenses have been proved to be successful as controlled drug delivery systems.

Key words: dry eye, tear film, liposomes, nanoparticles, bioadhesive polymers, contact lenses.

3.INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

3.1.- Anatomía Ocular

El ojo humano tiene una forma esferoidal y presenta un diámetro de aproximadamente 2,5 centímetros y un peso medio de 7,5 gramos en condiciones fisiológicas ¹.

El ojo se encuentra protegido en su parte anterior por los *párpados* superior e inferior (pliegues músculo-membranosos), y las *pestañas*, que se encargan de proteger al globo ocular de los agentes externos y el exceso de iluminación ².

El ojo se divide en dos segmentos principales (**Figura 1**):

- **Segmento Posterior**: zona comprendida entre el cristalino y el disco óptico. Se encuentra ocupada por el humor vítreo, un gel transparente constituido principalmente por agua, y cuya consistencia gelatinosa se debe a la presencia de ácido hialurónico.
- **Segmento Anterior**: abarca la zona comprendida entre el cristalino y la córnea, y se divide a su vez en:
 - **Cámara anterior**: Zona donde se encuentra localizada la superficie ocular, cuya función es mantener el correcto funcionamiento del ojo y garantizar una buena visión. El humor acuoso, líquido incoloro y transparente, se localiza en la cámara anterior y circula libremente aportando los nutrientes necesarios a las estructuras avasculares.
 - **Cámara posterior**: Formada por el cuerpo ciliar y el cristalino. Se encuentra ocupada por el humor acuoso, que se produce en esta zona en los llamados procesos ciliares.
 - **Cámara vítrea**: Zona situada entre el cristalino y la retina. Ocupa las dos terceras partes del contenido ocular y se encuentra rellena por el humor vítreo ³.

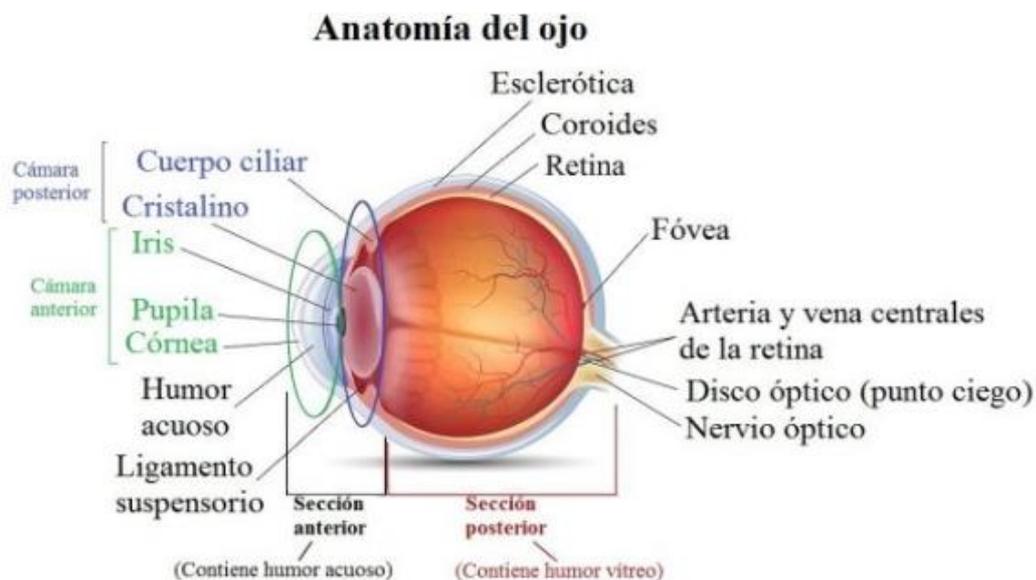


FIGURA 1. Anatomía del ojo ³

3.2.- Superficie Ocular

La superficie ocular está formada principalmente por la **córnea**, la **conjuntiva** (capa conjuntivo-mucosa que recubre la cara interna de los párpados y que representa su mayor soporte), y la **película lagrimal**. Estas estructuras están constituidas por un epitelio estratificado escamoso no queratinizado, y tienen la función de proteger al medio intraocular. Esta superficie está directamente expuesta al medio externo, por lo que se encuentra amenazada por multitud de antígenos y microorganismos patógenos, pero al ser una mucosa, estará protegida por el sistema inmunológico de la misma, que utiliza mecanismos efectores innatos y adaptativos presentes en el tejido y en la película lagrimal ⁴.

Actualmente se sabe que la **Película Lagrimal** presenta una estructura bilaminar, compuesta por dos fases (**Figura 2**):

- **Capa Lipídica (externa)**

Se trata de la capa externa en contacto directo con el medio ambiente. Presenta una función antievaporativa y proporciona una superficie ópticamente suave contribuyendo a la visión. Sus componentes principales son los ésteres de colesterol y los ésteres de ceras, que son secretados por las glándulas de Meibomio y se encuentran en contacto directo con el gel acuomucinoso ^{5,6}.

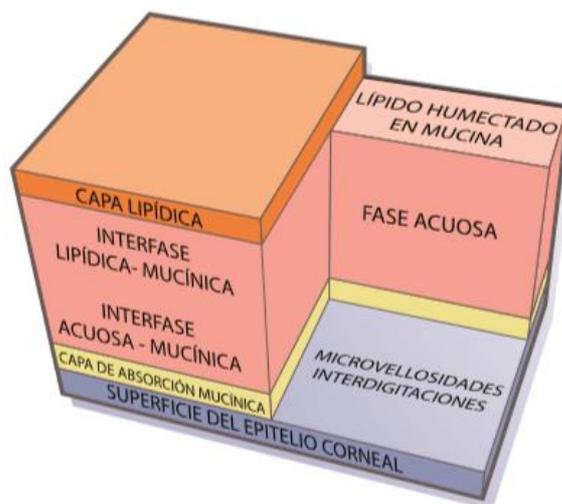


FIGURA 2. Estructura de la película lagrimal ⁶

- **Capa Acuomucinososa (interna)**

Se trata de la capa interna, en contacto con la fase lipídica y el epitelio corneal. Está formada principalmente por agua, proteínas, sales, y vitaminas A y C principalmente. Tiene la función de mantener la hidratación del tejido epitelial, regular la cantidad de lágrima disponible, y actuar como bacteriostático frente a determinados patógenos ⁷.

Entre las proteínas destacan las mucinas que se encargan de convertir en hidrófila la superficie epitelial (de naturaleza hidrofóbica), para que la capa acuosa sea capaz de humedecerla y así poder mantener la disponibilidad del agua en el ojo. Estas mucinas se dividen en tres tipos: **Mucinas Formadoras de Gel (MUC2, MUC5AC, MUC19)**, que son

capaces de eliminar agentes patógenos, alérgenos y restos de la superficie ocular y se secretan por las células calciformes de la conjuntiva. Entre ellas destaca la MUC5AC cuya disminución en las lágrimas está asociado a un mayor riesgo de enfermedad de ojo seco (EOS) ⁵; *Mucinas Solubles (MUC7)*, con actividad antimicrobiana y *Mucinas Asociadas a Membrana (MUC1, MUC4 Y MUC16)*, asociadas a la formación del “*glicocálix*”, que proporciona una barrera continua a lo largo de la superficie del ojo impidiendo la penetración de patógenos. Este complejo (glicocálix-mucinas) favorece la hidratación y la lubricación de la superficie ocular, y se evita la fricción con los párpados manteniéndose la integridad de la película lagrimal ^{7,8}.

3.3.- Administración de Fármacos Sobre La Superficie Ocular

La terapia de la mayoría de las patologías oftálmicas se realiza mediante la administración del medicamento directamente sobre la superficie ocular. Esta vía de administración se denomina vía tópica oftálmica, y es la más habitual cuando se ha de tratar una enfermedad del globo ocular, especialmente cuando la patología ocular afecta al segmento anterior del ojo, como es el caso de ojo seco y glaucoma.

La administración de medicamentos sobre la superficie ocular supone un reto, ya que la absorción de la sustancia activa tras su instilación es muy baja. La baja biodisponibilidad de las sustancias activas administradas por vía tópica oftálmica se debe a que los epitelios de la superficie ocular (córnea y conjuntiva) no están preparados para la absorción (barreras estáticas) y a las pérdidas debidas a la absorción sistémica del fármaco (flujo sanguíneo coroidal y conjuntival) y a la dilución del fármaco con las lágrimas (barreras dinámicas).

Además, cabe destacar que el ojo en condiciones normales contiene en su película lagrimal 7 microlitos de lágrima (una gota se corresponde con 40 microlitros) por lo que se elimina gran parte del contenido de la formulación tras la instilación. Se estima que la cantidad de sustancia activa capaz de alcanzar el segmento anterior del ojo es de 1-5% del total de la dosis administrada.

Los preparados oftálmicos en forma de gotas, colirios, suponen la gran mayoría del arsenal terapéutico disponible para las enfermedades oculares. Los colirios se administran fácilmente mediante instilación sobre la superficie ocular, sin embargo, presentan un corto tiempo de residencia en la superficie ocular (debido al drenaje de la solución, la renovación de lágrimas, y la dilución por lagrimeo) y una baja biodisponibilidad de la sustancia activa debido a la baja permeabilidad a través de la córnea de muchos fármacos.

Por ello, la tendencia actual está orientada al uso de sistemas farmacéuticos que aumenten la biodisponibilidad del fármaco tras su administración tópica, reduzcan el número de aplicaciones durante el día, y mejoren la adherencia al tratamiento.

Estos preparados de administración oftálmica deben ser estériles para poder aplicarse sobre la superficie ocular, y los sistemas farmacéuticos empleados deben estar fabricados de biomateriales compatibles y bien tolerados por los tejidos oculares ⁹.

3.4.- Enfermedad de Ojo Seco

La enfermedad de ojo seco (EOS) es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por la pérdida de homeostasis de la película lagrimal que desencadena procesos de inflamación y daño de la superficie ocular ¹⁰.

Esta patología presenta como principales síntomas: visión borrosa, ardor o enrojecimiento, sensación arenosa o abrasiva en el ojo, y sensibilidad a la luz.

Existen dos mecanismos principales que definen la fisiopatología de esta enfermedad:

- Por un lado, como mecanismo central se produce un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal como consecuencia de una secreción lagrimal insuficiente o a una evaporación excesiva de la lágrima, que produce una disminución del componente acuoso, provoca la apoptosis de las células de la córnea y la conjuntiva, y desencadena procesos inflamatorios. A su vez, esta inflamación aumenta el daño de la superficie ocular induciendo aún más la apoptosis celular.
- Por otro lado, se produce una inestabilidad de la película lagrimal que se caracteriza por una ruptura de la misma, y que puede ser consecuencia de una hiperosmolaridad de la lágrima o a ciertas alteraciones de la superficie ocular.

Se trata de una enfermedad de gran prevalencia, 1 de cada 7 individuos de entre 65 y 84 años de edad presentan síntomas de ojo seco ¹¹. Además, las mujeres experimentan un aumento importante en la prevalencia de ojo seco al comienzo de la menopausia debido al componente hormonal de la enfermedad ¹².

Son varios los factores de riesgo asociados a esta enfermedad y entre ellos cabe destacar la edad, sexo, raza asiática, alteraciones autoinmunes, uso de ordenadores y lentes de contacto, al tratamiento hormonal sustitutivo, a factores ambientales, y al uso concomitante de fármacos como los antidepresivos o antihistamínicos ^{5,13}.

En función de su origen, la EOS se puede clasificar en dos tipos: **Acuodeficiente (cuantitativa)**, que se caracteriza por una disminución de la cantidad de lágrimas, y **Evaporativa (cualitativa)**, es la más frecuente y se asocia a una alteración de la composición de la lágrima principalmente por trastornos en la capa lipídica de la película lagrimal o por el uso de lentes de contacto.

4. OBJETIVOS

Con el presente trabajo se pretenden alcanzar los siguientes objetivos:

- Describir las principales causas de la enfermedad del ojo seco, y exponer las diferentes terapias convencionales empleadas en su tratamiento.
- Búsqueda de terapias alternativas y empleo de formas farmacéuticas novedosas que mejoren las terapias convencionales utilizadas.
- Valorar la utilidad de estas nuevas formas farmacéuticas, teniendo en cuenta las características químicas y estructurales que presentan y de acuerdo con la estructura de la superficie ocular.

5. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica comprendida entre los años 2003-2019 del material publicado referente a la enfermedad de ojo seco y las terapias tanto convencionales como novedosas que se están empleando para tratar esta enfermedad.

Se han evaluado las líneas de investigación actuales mediante la búsqueda, selección y lectura inicial de artículos científicos obtenidos de numerosas bases de datos como Pubmed, scielo, medlineplus y google académico, así como también la información obtenida de diversos libros de oftalmología. También se emplearon páginas web y revistas científicas relacionadas con patologías oculares. Las palabras clave empleadas para su búsqueda fueron: “dry eye”, “tear film”, “liposomes”, “nanoparticles”, “bioadhesive polymers”, “contact lens”.

A continuación, en relación a los objetivos establecidos, se sintetizaron y organizaron los documentos para obtener posteriormente las conclusiones. Finalmente, se ha realizado una recopilación de la bibliografía siguiendo el orden cronológico de aparición en el texto.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1.- Terapias Convencionales de la Enfermedad de Ojo Seco, Ventajas y Limitaciones.

La enfermedad de ojo seco (EOS) es una patología crónica y suele ser progresiva. Requiere un tratamiento a largo plazo, y en la mayoría de los casos puede controlarse con éxito obteniendo resultados favorables como una mayor comodidad para el ojo, disminución de los síntomas y una visión más nítida. La educación del paciente con medidas higiénico sanitarias es fundamental, y evitar factores agravantes tales como el humo de los cigarrillos, el aire de calefacción seco, el aire acondicionado y otros factores es primordial para evitar la progresión de la enfermedad.

Esta enfermedad puede tener varias causas de origen y distintos grados de severidad, por lo que se utilizan varios métodos de tratamiento. Algunos tratamientos se enfocan en controlar la enfermedad o el factor que esté causando la sequedad de ojos, mientras que otros son capaces de mejorar la calidad de las lágrimas o evitar que éstas se drenen rápidamente ¹⁴.

En octubre de 2006 se propuso un término que describió a la enfermedad del Ojo Seco como Síndrome de Lágrimas Disfuncionales (DTS) y las recomendaciones para el tratamiento se fundamentaron principalmente en los signos y en los síntomas que manifestaba el paciente.

La severidad de la enfermedad fue considerada el factor más importante para la toma de decisiones para establecer el tratamiento. Se establecieron cuatro niveles de la enfermedad tal y como se reflejan en la **Tabla 1** ¹⁵.

Severidad DTS				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Síntomas *	Leve-moderado	Moderado-severo	Severo	Severo
Signos ↑	Signos conjuntivales leve-moderado	Signos película lagrimal Fluctuación de visión/ visión borrosa	Queratitis filamentosa	Erosiones corneales Cicatrización conjuntival

* Molestias oculares, fatiga ocular, trastornos visuales son graduados en una escala de 0 (nada) a 4 (extremadamente severo)

↑ Calibrado en una escala de 0 (bajo) a 4 (alto)

Tabla 1. Grados de severidad del síndrome de lágrimas disfuncionales (Dysfunctional Tear Syndrome) ¹³

Los tratamientos empleados según el grado de severidad de la enfermedad de ojo seco son los recogidos en la **Tabla 2**.

6.1.1.- Lágrimas Artificiales

Se trata de preparados farmacéutico-sanitarios de administración tópica, que pretenden simular las características físico-químicas de la lágrima humana tales como la osmolaridad, pH, viscosidad y tensión superficial, y que representan la primera línea de tratamiento de la enfermedad de ojo seco. El mecanismo de acción de estos preparados oftálmicos se basa en aumentar la estabilidad de la película lagrimal, aportar lubricación, reducir el estrés de la superficie ocular reemplazando los constituyentes de la lágrima natural y reduciendo su osmolaridad, así como también diluyendo las sustancias proinflamatorias que se originan en la zona, y por último, mejorar la sensibilidad de contraste y la calidad óptica de la superficie ocular. La mayoría de las presentaciones son en forma de colirios ¹⁶.

Las lágrimas artificiales constan de una serie de elementos básicos en su composición que tratan de simular la composición de la película lagrimal:

- Agua, que representa el 98% de la lágrima.
- Electrolitos, cuya función es actuar como sistema tamponante para mantener el pH de la lágrima en valores fisiológicos y no alterar el epitelio ocular durante su aplicación.
- Polímeros bioadhesivos que alargan la permanencia de la lágrima sobre la superficie ocular. Simulan la composición de las mucinas. Algunos ejemplos son el alcohol polivinílico, derivados alquílicos de celulosa o hialuronato sódico.

Pueden contener conservantes, que se añaden para destruir o controlar el crecimiento microbiano en la lágrima durante su almacenamiento en el frasco ¹⁷.

Estos preparados oculares están disponibles con ingredientes y viscosidades diferentes. Por un lado, existen las **lágrimas con baja viscosidad**, que presentan la ventaja de proporcionar un alivio casi inmediato de la sequedad ocular y no producen visión borrosa, pero tienen el inconveniente de tener que aplicarse con mucha frecuencia. Por otro lado, se encuentran las **lágrimas con alta viscosidad**, que presentan una consistencia más gelatinosa y van a producir visión borrosa durante su instilación, pero presentan la ventaja de proporcionar una lubricación de larga duración ¹².

El tipo de envase en el que se comercialicen las lágrimas artificiales condiciona la necesidad de emplear un agente conservante en la formulación.

Los envases multidosis convencionales requieren de agentes conservantes que garanticen la esterilidad de la preparación durante su aplicación. Actualmente, el conservante más empleado es el **cloruro de benzalconio (BAK)**, compuesto de amonio cuaternario que actúa como bactericida y fungicida y se emplea a concentraciones entre 0,004% - 0,02%. Sin embargo, el BAK también lisa las células de la córnea y conjuntiva de la superficie ocular, produce reacciones de hipersensibilidad y también puede provocar irritación ocular cuando se aplica de manera crónica (como es el caso de la EOS), por lo que es importante evitar su utilización en pacientes de EOS.

Debido a estos inconvenientes, se han desarrollado otro tipo de presentaciones que no requieren conservantes y evitan los efectos adversos producidos por estas sustancias, tales como los envases monodosis, que no requieren la utilización de estos agentes conservantes tal y como se recoge en la Real Farmacopea Española 9ª Ed, debido a que presentan un volumen de líquido muy pequeño (0,3-0,5 mL) y están pensadas para una única aplicación. Por otra parte, también existen los envases multidosis con sistema ABAK, que evitan el uso de estos conservantes. Se trata de un sistema de filtración formado por una membrana multicapa de nylon acoplada al envase, y presenta un poro de 0,2 μm que obliga al producto líquido atravesar dicha membrana a su salida, garantizando de esta forma su esterilidad durante 3 meses. Debido a estas características de la formulación, es posible emplear estos preparados en los casos de ojo seco de grado 2, que requiere mayor número de administraciones durante el día ¹⁸.

6.1.2.-Tratamiento Antiinflamatorio

- **Corticoesteroides Tópicos**

Dado que el origen de la enfermedad de ojo seco es un problema de inflamación ocular, se suele indicar como tratamiento unas gotas con corticoesteroides en asociación con las lágrimas artificiales en función del grado de severidad de la patología.

Los corticoides actúan inhibiendo algunas fases de la respuesta inflamatoria interfiriendo en la producción de ácido araquidónico, y como consecuencia se evita la formación de los mediadores de la inflamación ¹⁶.

Estudios clínicos controlados y aleatorios han demostrado que las gotas oculares con corticoesteroides administradas durante un periodo de 2 a 4 semanas, mejoran los síntomas y los signos clínicos de la EOS moderada a grave (grado 2), siendo útil en síntomas como la irritación y la inflamación ocular subyacente logrando un alto grado de inmunosupresión local. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con este tipo de preparados oftálmicos, aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión ocular y cataratas, por lo que solo se recomienda su administración en ciclos cortos de no más de dos semanas ¹⁴.

- **Ciclosporina A Tópica**

La ciclosporina A es un inmunosupresor con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma indirecta las células inmunocompetentes.

En ensayos clínicos controlados aleatorios, el tratamiento con gotas oculares de ciclosporina A al 0,05% dos veces por día condujo a una notable mejoría de la queratopatía, y a una reducción de los síntomas de visión borrosa, sequedad ocular, sensación de cuerpo extraño

y epífora. Esta mejoría clínica se asoció a una reducción de las células inflamatorias y de los marcadores inflamatorios en la superficie ocular, y a un aumento de las células calciformes en la conjuntiva ¹⁴.

Un ejemplo de ellos es el Restasis®, un colirio de Ciclosporina A al 0,05% disponible en Estados Unidos como agente terapéutico para aumentar la producción de lágrimas en pacientes con inflamación ocular asociada a la queratoconjuntivitis seca.

La administración tópica de ciclosporina está contraindicada en infección ocular o periocular activa o sospecha. Por otro lado, la administración concomitante con un colirio que contenga corticoesteroides puede potenciar el efecto inmunosupresor de este fármaco¹⁹.

6.1.3.- Secretagogos Colinérgicos

Existen agentes que han demostrado ser eficaces en el incremento de la secreción lagrimal, como la *pilocarpina oral*. Se trata de un agonista muscarínico o parasimpaticomimético que se une a los receptores M3 de las glándulas exocrinas, y provoca un aumento en la secreción de lagrime y saliva ¹⁶.

6.1.4.- Suero Autólogo

Se trata de un suero que se obtiene de la propia sangre del paciente que padece de ojo seco, lo que garantiza la compatibilidad. Este suero aporta nutrientes especiales como vitamina A, EGF, TGF-B, Fibronectina, Antiproteasas, sustancia P e IGF, y antibacterianos como IgG, lisozimas y complemento.

Está especialmente indicado en casos graves de sequedad ocular (grado 3), donde además de una lubricación se requiere también una nutrición del ojo.

Sin embargo, este tratamiento por la complejidad del método de obtención y baja estabilidad del preparado requiere estancia hospitalaria de corta duración ¹⁶.

6.1.5.- Tapones lagrimales

Se trata de una intervención quirúrgica en la que se bloquean los conductos lagrimales para conservar la lágrima durante más tiempo en la superficie ocular. Existen dos clases de tapones lagrimales, los temporales y permanentes, que se utilizan en función de la gravedad de la patología. Los primeros están hechos de colágeno y son solubles, y los segundos son de silicona. Se aplica uno u otro en función de la gravedad de la patología ²⁰.

Severidad DTS	RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO	
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> - Sin tratamiento específico - Usar productos hipoalergénicos. - Empleo de lagrimas artificiales - Medidas ambientales. - Ingesta de agua. - Apoyo psicológico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Empleo de colirios antialérgicos. - Evitar medicamentos que contribuyan a la sequedad ocular.
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> - Empleo de lágrimas sin conservantes. - Empleo de: - Secretagogos. - Geles. - Corticoides por vía tópica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pomadas - Ciclosporina A por vía tópica. - Aporte nutricionales a base de ácidos grasos, fundamentalmente Omega 3.
Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> - Empleo de tetraciclinas. - Intervención quirúrgica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Empleo de taponos lagrimales. - Lentes de contacto
Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> - Cauterización puntual. - Empleo de antiinflamatorios sistémicos. - Terapia con Acetilcisteína 	<ul style="list-style-type: none"> - Ciclosporina oral - Gafas de ojo seco con humidificador.

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento para DTS en función del grado de severidad¹³

6.2.-Otros Tratamientos no convencionales: Ácidos Grasos Esenciales

Se trata de ácidos grasos poliinsaturados, y reciben el nombre de “esenciales” porque son biológicamente necesarios y no pueden ser sintetizados por el organismo, ya que los humanos carecen de las enzimas necesarias para formar estas moléculas, lo que obliga a obtenerlas directamente de la dieta.

Existen dos grandes grupos, los ácidos grasos esenciales **omega-3** que presentan características antiinflamatorias, y los **omega-6** con características inflamatorias. Ambos grupos están relacionados, pero no son intercambiables, por lo que se requiere su ingesta de forma independiente. Las vías omega-3 y omega-6 utilizan competitivamente las mismas enzimas en función de la cantidad de productos o sustratos disponibles en la cascada de síntesis. La enzima $\Delta 6$ -desaturasa presenta mayor afinidad por el ácido α -linolénico (omega-3) que por el ácido linoleico (omega-6), los cuales inician ambas cascadas de síntesis, pero debido a que existe mayor proporción de ácido linoleico disponible en las células y en las dietas occidentales, existe una mayor síntesis de productos pro-inflamatorios.

Se cree que las dietas occidentales presentan una proporción omega-6:omega-3 cercana a 15-16:1, y aunque ambos tipos de ácidos grasos son necesarios y juegan papeles importantes en la fisiología del organismo, las altas proporciones de omega-6:omega-3 están asociadas a un mayor número de casos de EOS. El uso de estos ácidos grasos esenciales para combatir el factor inflamatorio de la EOS resulta ser prometedor, pero aún no está del todo demostrado. Actualmente no existen recomendaciones establecidas o dosis específicas de suplementación con ácidos omega-3 u omega-6 para el tratamiento de esta patología ²¹.

Dado que se conoce que los ácidos grasos esenciales y sus productos influyen en procesos inflamatorios, se han investigado estos compuestos para determinar si la suplementación con los mismos tiene algún impacto en los signos, síntomas y marcadores moleculares asociados a la sequedad ocular. En cuanto a los ácidos grasos esenciales omega-6, autores como Barabino et al.²² evaluaron el tratamiento sistémico con LA y GLA, y encontraron una disminución de la inflamación crónica debida a la queratoconjuntivitis seca de la superficie ocular. Además, Aragona et al.²³ examinaron los efectos de la suplementación oral con ácidos grasos omega-6

en pacientes con Síndrome Sjogren. Estos autores encontraron que el tratamiento resultó en un significativo incremento en PGE1 después de un mes de tratamiento en relación a los niveles basales iniciales, pero que al cesar la terapia disminuyeron hasta los niveles iniciales. De forma similar, se encontró una mejoría notable en los síntomas de ojo seco después de la terapia.

Macsai ²⁴ realizó un estudio doble ciego, randomizado y controlado, y confirmó que la valoración de síntomas del ojo seco, mejoró significativamente con el uso de complementos alimenticios de omega-3 durante 1 año. Otro estudio significativo sobre el efecto de la suplementación alimentaria con omega-3 lo llevaron a cabo autores como Garcher et al.²⁵ Los cuales encontraron que dicho tratamiento reducía el porcentaje del marcador inflamatorio HLA-DR de las células epiteliales de la conjuntiva en pacientes con EOS, lo que se tradujo en una reducción significativa de los signos de sequedad ocular. En conclusión, la terapia con ácidos grasos omega-3 representa una esperanzadora línea de investigación en las terapias de la superficie ocular.

6.3.-Nuevos Sistemas Farmacéuticos de Aplicación Tópica Oftálmica para el Tratamiento de la Enfermedad de Ojo Seco:

La administración tópica ocular presenta mayores ventajas con respecto a las demás vías de aplicación, tales como la facilidad de administración y la no necesidad de personal sanitario cualificado. Sin embargo, presenta importantes limitaciones como la baja biodisponibilidad de los fármacos debido a la temprana eliminación del mismo en la superficie ocular y la limitada permeabilidad a través de la córnea ⁹.

La córnea representa la principal vía de acceso para los fármacos, sin embargo, el paso a través de la barrera corneal representa un reto clave para muchas sustancias activas debido al epitelio corneal altamente organizado y de carácter lipófilo y, al estroma hidrófilo que hace que el transporte de estas sustancias sea muy difícil. Entre las estrategias tecnológicas empleadas para aumentar la biodisponibilidad de las sustancias activas, se encuentra el aumento del tiempo de retención de dichas sustancias en la superficie ocular, principalmente mediante la interacción con las mucinas oculares, y el aumento de la permeabilidad ocular. En este escenario, a continuación se han propuesto nuevas formas farmacéuticas de administración tópica para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco (EOS) que podrían solventar este tipo de limitaciones, y aumentar la eficacia del tratamiento con resultados beneficiosos ⁹.

6.3.1.-Liposomas

Se trata de vesículas esféricas que encierran un núcleo acuoso rodeado de bicapas concéntricas de fosfolípidos, cuya naturaleza anfifílica permite su dispersión en contacto con el medio acuoso mientras los fosfolípidos se enfrentan entre sí para formar la bicapa esférica. Estos fosfolípidos pueden ser de origen natural o sintético. Entre los fosfolípidos naturales, se encuentran principalmente los procedentes de la lecitina de huevo o de soja (fosfatidilcolina (PC), fosfatidilserina, glicerofosfolina, etc.) y en cuanto a los fosfolípidos sintéticos se emplean los derivados de las fosfatidilcolinas, las fosfatidiletanolaminas, fosfatidilserinas, ácidos fosfatídicos, y fosfolípidos pegilados.

Según su tamaño y el número de bicapas lipídicas que contengan, los liposomas se pueden clasificar en pequeñas vesículas unilamelares (SUV), grandes vesículas unilamelares (LUV) y vesículas multilamelares (MLV) si presentan más de una bicapa ⁹.

Los procedimientos de elaboración de los liposomas son variados y se basan en el método de hidratación de película delgada (técnica de Bangham), la sonicación (ultrasonidos), extrusión, evaporación de fase inversa (REV), métodos de congelación-descongelación, presión francesa, e inyección de etanol o diálisis de detergente. Es posible combinar varias estrategias para poder obtener la formulación liposomal que se requiera.

Teniendo en cuenta que la córnea presenta una carga neta negativa, la formación de liposomas con carga positiva con el fin de aumentar el tiempo de permanencia sobre la superficie corneal es una alternativa interesante. La carga positiva se obtiene mediante el uso de fosfolípidos catiónicos como el cloruro de propano de dioleoil-3-trietilamonio (DOTAP) o la estearilamina (SA). Además, estas vesículas pueden incluir normalmente aditivos como el colesterol, que mejora las propiedades mecánicas de las bicapas y proporciona rigidez a las membranas liposomales para evitar así la pérdida de los fármacos encapsulados, y también antioxidantes como el ácido ascórbico o el α -tocoferol, capaces de proteger a los fosfolípidos de una posible oxidación. Por ejemplo, Schaeffer et al.²⁶ prepararon liposomas de carga positiva compuestos por fosfatidilcolina, colesterol y estearilamina en una proporción de 7:2:1 mediante el método de hidratación de película fina, y observaron que estos liposomas positivos presentaban una penetración en la córnea estadísticamente superior que los liposomas neutros y aniónicos. Por otra parte, Law et al.^{27, 28} también probaron liposomas aniónicos y catiónicos para administrar Aciclovir (ACV) con el fin de tratar infecciones de la superficie ocular. Los liposomas cargados positivamente se constituyeron con fosfatidilcolina, colesterol y estearilamina, y los cargados negativamente con fosfatidilcolina, colesterol y dimetilfosfato. En comparación con el ACV libre, los liposomas catiónicos y aniónicos mejoraron la biodisponibilidad del agente terapéutico. Sin embargo, los liposomas catiónicos presentaron mayores concentraciones de ACV en la córnea debido a su interacción electrostática con las mucinas oculares, en comparación con las vesículas negativas que se drenaron rápidamente.

Los liposomas son una estrategia interesante para aumentar la biodisponibilidad de los fármacos en la zona ocular, y su eficacia como sistema de administración de fármacos depende de algunos factores como el tipo de lípido empleado, tamaño y carga superficial de los liposomas, las características del agente terapéutico y las propiedades de la formulación liposomal que se ha desarrollado. Presentan una excelente tolerancia, y tienen la ventaja de poder encapsular tanto moléculas lipofílicas como hidrófilas, quedando atrapados en el núcleo acuoso los fármacos hidrófilos y retenidos en las bicapas lipídicas los lipofílicos. También pueden recubrirse fácilmente con diferentes polímeros que aportan características adicionales a los sistemas. Sin embargo, los principales inconvenientes que presentan los liposomas en terapéutica ocular son: las dificultades de conservación, su vida media reducida, su limitada capacidad de encapsulación y los problemas tecnológicos de fabricación a escala industrial que incluye etapas como la liofilización y esterilización, difícil en estos sistemas ⁹.

El tratamiento de la EOS con lágrimas artificiales que mimeticen la composición de las lágrimas naturales también supone un reto. Por ello, autores como Vicario de la Torre et al.²⁹ Desarrollaron una lágrima con componentes lipídicos en forma de liposomas de fosfatidilcolina y acuosos que contenían trehalosa y ácido hialurónico para tratar la sequedad ocular. Esta lágrima artificial aumentó la viabilidad celular en una línea celular conjuntiva humana (IOBA-NHC) disminuyendo de esta manera los signos y síntomas de sequedad ocular, así como de la inflamación asociada.

Actualmente existe un pequeño número de formulaciones liposomales para el tratamiento del ojo seco, que están disponibles en el mercado en forma de aerosoles (sprays), tales como Inoxa® que contiene fosfolípidos en forma de liposomas y vitaminas liposolubles A y E. Estos aerosoles se aplican sobre el párpado cerrado, y teóricamente los liposomas migran a través de los márgenes a la película lagrimal. También existen lágrimas artificiales como Systane® que también contiene fosfolípidos en forma de liposomas, empleados para ojos secos con deficiencias en la fase lipídica ³⁰.

6.3.2.- Nanopartículas

Se trata de sistemas poliméricos biodegradables que representan uno de los avances más importantes en farmacoterapia ocular con buenas perspectivas de futuro. El tamaño de partícula se encuentra entre los 10 y los 1000 nm, y el principio activo puede estar incorporado en la red polimérica o adsorbido en la superficie de las partículas. Dependiendo de su estructura, las nanopartículas pueden dividirse en nanoesferas y nanocápsulas. Las nanoesferas están constituidas por una red polimérica sólida y densa con una estructura de tipo matricial, en la que el fármaco puede ser adsorbido en la superficie de la partícula o encapsulado en su interior. Las nanocápsulas son pequeños depósitos con un núcleo líquido interno, donde el principio activo suele estar disuelto, y rodeado por una membrana polimérica. En estas estructuras, el principio activo también puede estar adsorbido en la superficie de la cápsula.

Entre las ventajas de las nanopartículas figuran su estabilidad, esencialmente en forma de liofilizados, y la mayor capacidad de encapsulación de fármacos. La incorporación de un fármaco en nanopartículas lo protege de su posible inactivación por las enzimas de la lágrima, a la vez que aumenta su estancia en el área precorneal aumentando de esta manera su absorción y su paso por las diferentes capas del ojo, lo que convierte a estos sistemas farmacéuticos en excelentes vehículos de sustancias activas. El mecanismo de acción se ve favorecido por el tamaño reducido que presentan estas partículas, y consiste en la interacción de las mismas con la capa mucosa de la película lagrimal (mucoadhesión) o bien por su acumulación en el saco conjuntival. La eficacia de liberación del fármaco de una nanopartícula depende del tipo de polímero que se emplee para encapsular al mismo, y entre los principales materiales que se utilizan para la elaboración de estos sistemas farmacéuticos se encuentran los derivados del ácido láctico y glicólico, la albúmina, la gelatina y el quitosán ²⁹.

Estas formas farmacéuticas son hoy en día el sistema de administración que recibe mayor atención como portadoras de las terapias génicas tópicas para el tratamiento de las enfermedades oculares. Autores como Konat et al. ³¹ describieron la transfección de un plásmido diseñado para codificar la mucina formadora de gel humano MUC5AC, cuya expresión suele estar disminuida en patologías como el ojo seco. El plásmido fue incorporado en nanopartículas de gelatina catiónica híbrida, y se utilizó para realizar estudios de transfección en líneas celulares epiteliales conjuntivales y corneales. Estas células se incubaron con las nanopartículas durante 3 horas, y se utilizaron como controles unos plásmidos desnudos asociados a un agente comercial transfectado. Las formulaciones produjeron una transfección eficiente de MUC5AC en ambas líneas celulares; sin embargo, sólo la línea celular conjuntival incubada con las nanopartículas fue capaz de expresar MUC5AC. Estos resultados fueron corroborados posteriormente *in vivo* en conejos, donde se observó que el tratamiento con estas nanopartículas incrementó notablemente la expresión de este tipo de mucina en la conjuntiva.

En los casos de ojo seco moderado-grave se suele requerir la administración de medicamentos inmunosupresores como la ciclosporina A (CyA) para tratar la inflamación asociada a esta patología. La ciclosporina A presenta una solubilidad acuosa muy baja y ha sido objeto de numerosos estudios que buscan nuevas tendencias para su administración tópica. De Campos et al.³² cargaron nanopartículas de quitosan con ciclosporina A y concluyeron que los animales que habían sido tratados con ciclosporina A asociada a las nanopartículas presentaron niveles de fármaco mucho más altos en córnea y conjuntiva, que los tratados con una suspensión de ciclosporina ³³.

Las nanopartículas de lípidos sólidos (SLNPs) se desarrollaron como una alternativa a los sistemas de administración de fármacos coloidales (liposomas y nanopartículas poliméricas). Están constituidas por un núcleo de lípidos sólidos y una envoltura exterior formada por un surfactante anfifílico, lo que permite la incorporación en su estructura de principios activos lipofílicos e hidrófilos. La eficacia de las SLNPs como sistemas de administración tópica de medicamentos sobre la superficie ocular también ha sido estudiada recientemente con diferentes sustancias activas. En unos estudios de permeación realizados en córneas de conejo extirpadas, se prepararon SLNPs cargados de baicalina (antiinflamatorio y analgésico) que eran capaces de mejorar la penetración del fármaco a través de la córnea en comparación con una solución de baicalina utilizada como control. De igual manera, nanopartículas cargadas con tobramicina y aciclovir aumentaron notablemente la biodisponibilidad de estos fármacos cuando se administraron sobre ojo de conejo con respecto a la solución control utilizada (fármaco sin vehiculizar). Esto demuestra la notable eficacia de estos sistemas farmacéuticos y su mayor capacidad para encapsular distintos tipos de sustancias activas ⁹.

6.3.3.- Polímeros Bioadhesivos

Los polímeros bioadhesivos se caracterizan por ser biocompatibles y biodegradables. Su principal mecanismo de acción es aumentar el tiempo de permanencia sobre la superficie ocular debido a las interacciones que se establecen con la superficie del ojo, en concreto con las mucinas. Al aumentar el tiempo de permanencia, los polímeros bioadhesivos incrementan el tiempo de efectividad del medicamento. Además, pueden actuar como sistemas de liberación prolongada o controlada de la sustancia activa y protegen sustancias de fácil degradación (péptidos y/o proteínas), mejorando su acción terapéutica.

Para el tratamiento de las patologías de la superficie ocular tales como la enfermedad de ojo seco, se han incorporado los polímeros bioadhesivos a las lágrimas artificiales para aumentar el tiempo de permanencia de la formulación sobre la superficie ocular y mejorar la retención de agua a este nivel. Las cadenas de los polímeros bioadhesivos se entrelazan físicamente mediante la interacción con los ácidos siálicos de las mucinas. Los polímeros bioadhesivos comúnmente utilizados en el tratamiento de estas patologías del segmento anterior del ojo, son los **polímeros de celulosa** y de **ácido hialurónico (HA)**. De especial interés son los polímeros de ácido hialurónico, debido a que presentan menor poder de adhesión que los derivados celulósicos, pero aumentan la biodisponibilidad de los fármacos en mayor grado dada su alta biocompatibilidad con los componentes oculares de los que se encuentra formando parte de forma natural. Además, durante el parpadeo, las moléculas de hialuronato sódico se distribuyen uniformemente ofreciendo menor resistencia, hacen más fluidas las soluciones que lo contienen permaneciendo más tiempo sobre la superficie ocular, y producen un efecto protector de las células del epitelio corneal. Además, incluso a concentraciones altas, producen menor visión

borrosa que los polímeros de celulosa, y proporcionan una hidratación duradera de la superficie ocular ³⁰.

En cuanto a los polímeros de celulosa como la **carboximetilcelulosa (CMC)** y la **hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)** se les atribuye propiedades formadoras de film, y concretamente el HPMC es capaz de interactuar con la lágrima y aumentar su estabilidad ³⁰.

Se ha comprobado que los polímeros bioadhesivos son capaces de reducir la citotoxicidad de algunos fármacos. Se ha visto que el maleato de timolol, fármaco para el tratamiento del glaucoma, mejora la viabilidad de células de córnea (HCLE) y de conjuntiva humana (IOBA-NHC) cuando se formula con polímeros como la carboximetilcelulosa, la hipromelosa y el ácido hialurónico a concentraciones utilizadas en lágrimas artificiales 0,5%, 0,3% y 0,2% respectivamente. Las formulaciones desarrolladas de maleato de timolol en combinación con estos polímeros resultaron ser menos citotóxicas que las formulaciones convencionales de maleato de timolol tanto en células de córnea como de conjuntiva. Estos resultados muestran que los polímeros bioadhesivos podrían mejorar la eficacia del fármaco y proteger la superficie ocular, especialmente en pacientes con síndrome de ojo seco ³⁴.

6.3.4.- Lentes de Contacto

Las lentes de contacto están emergiendo como un sistema alternativo de administración de fármacos para solventar los inconvenientes asociados a los métodos convencionales de aplicación tópica oftálmica. Así, las lentes de contacto utilizadas como sistema de administración de fármacos sobre la superficie ocular se han desarrollado con el objetivo de aumentar el tiempo de residencia del fármaco en la superficie del ojo, lo que conduce a una mayor biodisponibilidad del mismo, y disminuir los posibles efectos sistémicos asociados a la administración de determinados fármacos ³⁰.

En el interior del ojo, las lentes de contacto están separadas de la córnea por una fina capa de fluido denominada capa lagrimal postlente. Dicho fluido no se mezcla fácilmente con el resto del líquido lagrimal, sino que tarda aproximadamente 30 minutos en diluirse. Esto se traduce en un tiempo de residencia del fármaco liberado por la lente de 30 minutos, frente a los 2-3 minutos que proporcionaban las lágrimas artificiales. Este aumento del tiempo de residencia podría conllevar a un aumento de la biodisponibilidad hasta del 50%, y a una disminución de la cantidad de fármaco que entra en circulación sistémica, disminuyendo de manera considerable los posibles efectos secundarios que pueda producir ³⁵.

Estas lentes de contacto terapéuticas deben cumplir una serie de requisitos higiénico-sanitarios, y además deben tener unas determinadas propiedades físicas que serán condiciones claves en el diseño y el control de calidad de las lentes de contacto para la administración de fármacos. Entre estas propiedades físicas se encuentran las siguientes:

- **Transparencia:** debe mantenerse la claridad óptica tras la incorporación del fármaco en la lente. Las estrategias de fabricación de este tipo de lentes permiten obtener un grado de transparencia aceptable.
- **Permeabilidad al oxígeno:** las lentes de contacto deben permitir el paso del oxígeno al interior del ojo, ya que la baja permeabilidad al oxígeno puede causar graves efectos secundarios tales como el edema corneal.

- **Temperatura de transición vítrea:** Es un punto clave en el desarrollo tecnológico de las lentes de contacto y debe estudiarse siempre que se proponga un nuevo diseño, ya que muchas de las propiedades de los polímeros dependen en gran medida de esta temperatura. Se trata de la temperatura por encima de la cual los polímeros presentan un comportamiento viscoso, y por debajo de la cual presentan un comportamiento parecido al sólido.
- **Humectabilidad:** es una variable importante que condiciona la compatibilidad fisiológica de la lente y la estabilidad de la película lagrimal.
- **Contenido en agua:** condiciona el confort de las lentes de contacto, y un aumento en el contenido de agua mejora la permeabilidad al oxígeno. La cantidad de agua que deben contener las lentes es del 20% de agua.

Existen algunas estrategias para generar sistemas de liberación de fármacos basados en lentes de contacto. Una de ellas se basa en embeber las lentes de contacto en la solución del fármaco que se pretende administrar, pero presenta la desventaja de liberar el fármaco de forma instantánea, de modo que se ha desarrollado una estrategia tecnológica que podría resolver este inconveniente, y se basa en incorporar vitamina E en dichas lentes, aumentando de esta forma el tiempo de retención del fármaco en las mismas. Otra estrategia se basa en el método de impresión molecular, donde se crean estructuras químicas tridimensionales en la lente que resultan ser sitios de unión para los fármacos, lo que aumenta la afinidad por estas sustancias activas y la convierte en una estrategia más efectiva ³⁴.

White et al. ³⁶ diseñaron una lente de contacto de hidrogel de silicona a base de hidroximetilcelulosa (HMC), mediante el método de impresión molecular. Las lentes presentaron una liberación prolongada y controlable del polímero a una tasa lineal de 16 mg/día durante un periodo de hasta 60 días. Teniendo en cuenta que las gotas oftálmicas suministran 2,5 mg/día de HMC, la tasa de liberación de las lentes de contacto es 6 veces mayor que la de las gotas oculares, lo que refuerza la idea de que las lentes de contacto suponen una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento de la EOS.

También se han realizado numerosos estudios de lentes de contacto de hidrogeles de silicona embebidas en ciclosporina A para tratar la inflamación asociada a la enfermedad de ojo seco, dando buenos resultados en la liberación del fármaco a dosis terapéuticas en un periodo de aproximadamente 20 días, aumentando de esta manera la absorción de la misma en la zona corneal. Cuando se comparó la biodisponibilidad de la ciclosporina A al administrarse mediante lentes de contacto con la biodisponibilidad que presentaba al aplicarse mediante gotas oftálmicas, resultó ser significativamente superior la administración mediante el uso de lentes de contacto ³⁷.

7. CONCLUSIONES

- Las terapias convencionales utilizadas en el tratamiento de la EOS se basan en el tratamiento de los signos y síntomas de la patología y presentan una serie de limitaciones que dificultan una buena biodisponibilidad del fármaco en la superficie ocular. Por ello, se han desarrollado nuevas terapias capaces de solventar esta dificultad, y que representan una prometedora línea de tratamiento para esta enfermedad.
- Los ácidos grasos esenciales omega-3 y omega-6 son una alternativa a la terapia convencional, ya que controlan la inflamación y presentan propiedades beneficiosas que ayudan a mejorar la sintomatología de la EOS siendo una nueva línea de investigación para el tratamiento de esta patología.

- Los nuevos sistemas tecnológico-farmacéuticos como los liposomas y las nanopartículas, suponen un avance en el tratamiento de la EOS. Los liposomas resultan ser especialmente útiles en el tratamiento de la EOS evaporativa ya que aportan tanto componentes lipídicos como acuosos y restablecen la capa lipídica de la película lagrimal. Los liposomas con carga positiva han demostrado un aumento de la biodisponibilidad de fármacos útiles para el tratamiento de la EOS mediante su interacción con las mucinas de la película lagrimal.
- Las nanopartículas reciben gran atención como portadores de terapias génicas tópicas oftálmicas. Son especialmente eficaces como sistema de administración de fármacos que presentan una baja biodisponibilidad tópica, tales como la Ciclosporina A.
- Los polímeros bioadhesivos se han incorporado en numerosas formulaciones actualmente comercializadas, porque aumentan el tiempo de retención, favorecen la humectación y tienen un efecto citoprotector sobre la superficie ocular
- Las lentes de contacto aumentan de forma significativa la biodisponibilidad del fármaco a través de la córnea y controlan la liberación de las sustancias activas sobre la superficie ocular.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Cánovas I., Moreno M^a del M., Mangas S, Peña-Toro J, Cabezas J, Alcalá M^a A, Anatomía del Ojo. Manual de Urgencias Oftalmológicas, Editorial Formación Alcalá. 2016; 13-18.

² Barone L.R., Rodríguez C.E., Ghiglioni M.L., Cuenca A.G., Stradella M.N. La visión. Anatomía y Fisiología del Cuerpo Humano. Grupo Clasa. Buenos Aires, Rep. de Argentina: CLASA; Montevideo, Uruguay: Arquetipo, 2007;136-138. Disponible en: <https://clea.edu.mx/biblioteca/Anatomia-y-fisiologia-del-cuerpo-humano.pdf>.

³ García L. Cámara anterior, posterior, y vítrea. Introducción a la Optometría. 2014. Disponible en: <https://es.slideshare.net/linitaleightoon/cmara-47219579>

⁴ Knopa E., Knopb N. Anatomy and Immunology of the Ocular Surface. Immune Response and the Eye. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger. 2007; 92: 36-49.

⁵ Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea. Superficie ocular y Córnea. Editorial Glosa, S.L., 2008; 1: 3-4. Disponible en: www.angelini.es/superficie-ocular-y-cornea/pdf/Superficie_ocular_y_cornea_1.pdf.

⁶ Estudio de la película lagrimal. Prácticas esenciales con lentes de contacto. 2013; 45-56. The vision care institute of Johnson & Johnson. Disponible en: https://www.jnjvisioncare.es/sites/default/files/public/es/documents/educational_moments/1/examen_película_lagrimal.pdf.

⁷ Ablamowicz AF., Nichols J.J. Ocular Surface Membrane-Associated Mucins. The Ocular Surface. 2016; 331-341.

⁸ Paulsen FP., Berry MS. Mucins and TFF peptides of the tear film and lacrimal apparatus. Progress in Histochemistry and Cytochemistry. 2006; 41: 1-53.

⁹ Herrero-Vanrell R., Vicario de la Torre M., Andrés-Guerrero V., Barbosa-Alfaro D., Molina-Martínez I.T., Bravo-Osuna I. Nano and microtecnologías for ophthalmic administration, an overview. J.Drug.Del. Sci.Tech. 2013; 23(2):75-102.

¹⁰ Craig JP., Nichols KK., Akpek EK., Caffery B., Joo CK., Liu Z., et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocular Surface 2017; 15: 276-283.

¹¹ Schein OD., Muñoz B., Tielsch JM., Bandeen-Roche K., West S. Prevalence of dry eye among the elderly. Am J Ophthalmol.1997;124:723-728.

- ¹² Yazdani C., McLaughlin T., Smeeding JE., Walt J. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. *Clin Ther.* 2001;23:1672-1682.
- ¹³ Sociedad Española de Superficie Ocular y THEA. Guías españolas para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco. Documento de Consenso. Principales novedades de la 2ª edición. Disponible en: http://www.lasuperficieocular.com/resources/documents/guias_ojo_seco_SESOC_THEA.pdf
- ¹⁴ Tratamiento para el ojo seco. All about visión. Disponible en <https://www.allaboutvision.com/es/condiciones/tratamiento-ojo-seco.htm>
- ¹⁵ Behrens A., Doyle JJ., Stern L., Chuck RS., McDonnell PJ., Azar DT., et al. Dysfunctional tear syndrome study group. *Cornea.* 2006; 25(8): 906.
- ¹⁶ Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2015; 112 (5): 71-81.
- ¹⁷ Galvez JF., Lou MJ., Yela A. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22: 117-122
- ¹⁸ Sainz de la Maza MT. Tratamiento del Ojo Seco. Instituto Clínico de Oftalmología, Hospital Clínico de Barcelona. Disponible en: <http://www.albi-espana.org/especialista.php?id=34>
- ¹⁹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de ciclosporina (Ikervis®) en el tratamiento de la queratitis grave. IPT, 2017: 39 (1): 1-7. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ciclosporina-Ikervis-ojo-seco.pdf>
- ²⁰ Clínica Rahhal: Ojo Seco, posibles tratamientos. Disponible en : <https://www.rahhal.com/blog/ojo-seco-posibles-tratamientos>.
- ²¹ Rosenberg ES., Penny A. Essential Fatty Acids in the Treatment of Dry Eye. *The Ocular Surface.* 2010; 8 (1):18-28.
- ²² Barabino S., Rolando M., Camicione P., Ravera G., Zanardi S., Giuffrida S., et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea.* 2003; 22 (2): 97-101.
- ²³ Aragona P., Bucolo C., Spinella R., Giuffrida S., Ferreri G. Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and pgel tear content in Sjögren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 2005;46(12):4474-4479.
- ²⁴ Macsai MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;(106): 336-356.
- ²⁵ Garcher CP., Brignole-Baudouin F., Baudouin C., Aragona P.; Rolando M.; Labetoulle M., et al. Influence of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on conjunctival inflammatory markers in dry eye patients. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50 (13):4638.
- ²⁶ Schaeffer HE., Krohn DL. Liposomes in topical drug delivery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1982; 22 (2): 220-227.
- ²⁷ Law SL., Huang KJ., Chiang CH. - Acyclovir-containing liposomes for potential ocular delivery: corneal penetration and absorption. - *J Control. Rel.* 2000; 63 (1-2): 135-140.
- ²⁸ Law SL., Hung HY. Properties of acyclovir-containing liposomes for potential ocular delivery. *Int. J. Pharm.* 1998; 161 (2): 253-259.
- ²⁹ Vicario-de-la-Torre M., Caballo-González M., Vico E., Morales-Fernández L., Arriola-Villalobos P., De las Heras B., et al. Novel Nano-Liposome Formulation for Dry Eyes with Components Similar to the Preocular Tear Film. *Polymers.* 2018; 10(4):425.
- ³⁰ Andrés S. Farmacoterapia ocular. Presente y futuro. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza; 2014; 19-38
- ³¹ Konat G., Contreras L., Párraga JE., López A., Romero R., Expression of MUC5AC in ocular surface epithelial cells using cationized gelatin nanoparticles. *Mol. Pharm.* 2011; 8 (5): 1783-1788.

³² De Campos A.M., Diebold Y., Carvalho E.L., Sanchez A., Alonso M.J.- Chitosan nanoparticles as new ocular drug delivery systems: *in vitro* stability, *in vivo* fate, and cellular toxicity. - Pharm. Res. 2004; 21 (5): 803-810.

³³ Lallemand F., Felt-Baeyens O., Besseghir K., Behar-Cohen F., Gurny R. Cyclosporine A delivery to the eye: A pharmaceutical challenge. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2003; 56 (3): 307-318.

³⁴ Andrés-Guerrero V., Vicario-de-la-Torre M., Molina-Martínez IT., Benítez-del-Castillo JM., García-Feijoo J., Herrero-Vanrell R. Comparison of the In Vitro Tolerance and In Vivo Efficacy of Traditional Timolol Maleate Eye Drops versus New Formulations with Bioadhesive Polymers. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011, 52 (6): 3548-3556.

³⁵ Guzmán-Aranguez A., Colligris B., Pintor J. Contact Lenses: Promising Devices for Ocular Drug Delivery. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2012; 00 (0):1-12.

³⁶ White CJ., McBride MK., Pate KM., Tieppo A., Byrne ME. Extended release of high molecular weight hydroxypropyl methylcellulose from molecularly imprinted, extended wear silicone hydrogel contact lenses. Biomaterials. 2011; 32 (24): 5698–5705.

³⁷ Kapoor Y., Chauhan A. Ophthalmic delivery of Cyclosporine A from Brij-97 microemulsion and surfactantladen p-HEMA hydrogels. Int. J. Pharm. 2008; 361 (1-2): 222–229.