

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LOS SISTEMAS DE
LIBERACIÓN CONTROLADA A BASE DE POLÍMEROS EN
COMPARACIÓN CON LOS COLIRIOS PARA EL
TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS OCULARES**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA**

YULIANA MOJICA FERNÁNDEZ

TUTOR:

DR. LUIS DIEGO BRENES VARGAS

SAN JOSÉ, NOVIEMBRE, 2018

CONTENIDO

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 8 |
| CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN | 11 |
| Planteamiento del Problema..... | 11 |
| Objetivos..... | 13 |
| Objetivo General..... | 13 |
| Objetivos específicos. | 13 |
| Justificación..... | 14 |
| Antecedentes..... | 16 |
| Proyecciones..... | 20 |
| CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA | 21 |
| Características anatomofisiológicas de la vía ocular..... | 21 |
| Medios ópticos..... | 22 |
| Córnea..... | 22 |
| Cristalino..... | 23 |
| Humor vítreo..... | 23 |
| Secreción lagrimal..... | 27 |
| Aparato lagrimal..... | 27 |
| Regulación de la secreción lagrimal..... | 29 |
| Principales patologías oculares..... | 30 |
| Glaucoma..... | 30 |
| Queratoconjuntivitis SICCA..... | 31 |
| Enfermedades alérgicas oculares..... | 32 |
| Infecciones oculares..... | 33 |
| Infecciones oculares externas y anteriores..... | 33 |
| Infecciones oculares internas y posteriores..... | 34 |
| Infecciones perioculares..... | 35 |
| Infecciones orbitarias y periorbitarias..... | 36 |
| Trastornos neurooftalmológicos..... | 37 |
| Penetración de fármacos a través de barreras biológicas..... | 37 |

| | |
|---|----|
| Vía ocular..... | 38 |
| Administración de fármacos oculares..... | 41 |
| Terapéutica farmacológica..... | 41 |
| Terapia del Glaucoma..... | 41 |
| Fármacos colinérgicos..... | 42 |
| Fármacos adrenérgicos..... | 43 |
| Antagonistas beta adrenérgicos..... | 44 |
| Inhibidores de la anhidrasa carbónica..... | 46 |
| Agentes osmóticos..... | 46 |
| Análogos de las prostaglandinas..... | 47 |
| Infecciones Bacterianas Oculares..... | 47 |
| Conjuntivitis..... | 47 |
| Queratitis..... | 50 |
| Uveítis..... | 52 |
| Endoftalmitis..... | 53 |
| Infecciones Periorbitales..... | 53 |
| Terapia antialérgica ocular..... | 56 |
| Midriáticos y ciclopéjicos..... | 56 |
| Anestésicos locales..... | 59 |
| Agentes de diagnóstico..... | 60 |
| Tratamiento del ojo seco..... | 60 |
| Antiinflamatorios no esteroideos..... | 62 |
| Corticoides oftálmicos..... | 63 |
| Toxicidad ocular de los fármacos sistémicos..... | 65 |
| Aspectos farmacéuticos de la terapia oftalmológica..... | 68 |
| Preparados oftalmológicos tradicionales..... | 68 |
| Colirios..... | 70 |
| Pomadas oftálmicas..... | 71 |
| Vías de administración de fármacos oculares..... | 71 |
| Aplicación tópica..... | 73 |
| Administración sistémica..... | 70 |

| | |
|---|------------|
| Administración subconjuntival..... | 75 |
| Administración intravítrea..... | 75 |
| Liberación Controlada de fármacos..... | 76 |
| Sistemas de Liberación Controlada de fármacos para Vía Ocular..... | 78 |
| Bioadhesión y Mucoadhesión..... | 80 |
| Polímeros..... | 82 |
| Polímeros bioadhesivos..... | 83 |
| Tipos de Sistemas Liberación Controlada de Fármacos..... | 90 |
| Tipos de Sistemas a base de polímeros..... | 90 |
| Características de los Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos..... | 91 |
| Beneficios del uso de Sistemas poliméricos a nivel ocular..... | 92 |
| Complicaciones del uso de Sistemas poliméricos a nivel ocular..... | 92 |
| CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO..... | 94 |
| Enfoque..... | 94 |
| Método de la investigación..... | 94 |
| Fuentes de Información..... | 95 |
| Categorías de Análisis..... | 104 |
| CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS..... | 106 |
| CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES..... | 133 |
| Conclusiones..... | 133 |
| Recomendaciones..... | 136 |
| REFERENCIAS..... | 139 |

Tablas

| | |
|--|-----|
| Tabla 1. Efectos de la inervación del sistema nervioso autónomo en el globo ocular..... | 40 |
| Tabla 2. Fármacos antiglaucomatosos..... | 42 |
| Tabla 3. Diferencias de acción de los Betabloqueantes adrenérgicos tópicos..... | 45 |
| Tabla 4. Antibióticos utilizados en patologías oculares..... | 54 |
| Tabla 5. Preparados tópicos para la conjuntivitis alérgica..... | 56 |
| Tabla 6. Diferencias en la acción de los midriáticos y ciclopléjicos..... | 58 |
| Tabla 7. Fármacos corticoesteroides oftalmológicos..... | 63 |
| Tabla 8. Toxicidad ocular de los fármacos sistématicos..... | 65 |
| Tabla 9. Diferencias entre colirios y pomadas oftálmicas..... | 69 |
| Tabla 10. Comparación entre las vías de administración ocular..... | 72 |
| Tabla 11. Ordenación de algunos polímeros en función de su fuerza autoadhesiva..... | 84 |
| Tabla 12. Clasificación cualitativa de la capacidad adhesiva de polímeros bioadhesivos..... | 85 |
| Tabla 13. Resumen de la Fuente de información..... | 95 |
| Tabla 14. Categorías de análisis..... | 104 |
| Tabla 15. Sistemas de Administración de fármacos oculares..... | 110 |
| Tabla 16. Propiedades físicas de los Lentes Oculares como Sistemas de Administración ocular..... | 113 |
| Tabla 17. Polímeros en Sistemas de Liberación Controlada..... | 114 |
| Tabla 18. Sistemas de Liberación Controlada de Administración Ocular..... | 121 |
| Tabla 19. Uso de Sistemas de Liberación Controlada en Patologías Oculares..... | 122 |
| Tabla 20. Uso de los diferentes tipos de administración ocular..... | 123 |
| Tabla 21. Limitaciones de la Liberación a nivel ocular..... | 127 |

Figuras

| | |
|---|-----|
| Figura 1. Bulbo ocular derecho, perspectiva horizontal..... | 22 |
| Figura 2. Aparato lagrimal..... | 28 |
| Figura 3. Control nervioso de la secreción lagrimal..... | 29 |
| Figura 4. Vías de administración..... | 38 |
| Figura 5. Curvas típicas en plasma resultantes del empleo de: (A) fármaco convencional, (B) preparado de liberación lenta, (C) Sistema de Liberación Transdermal..... | 77 |
| Figura 6. Mecanismo de liberación de fármacos y biodegradación..... | 78 |
| Figura 7. Modelo representativo de la interpenetración molecular del polímero bioadhesivo A..... | 87 |
| Figura 8. Clasificación de los Sistemas de Liberación Ocular para el segmento..... | 90 |
| Figura 9. Representación de la inclusión de fármacos en lentes de contacto..... | 106 |
| Figura 10. Representación esquemática del proceso de impresión molecular..... | 107 |
| Figura 11. Efecto de la presencia de la barrera de vitamina E en la liberación del fármaco... | 108 |
| Figura 12. Formas de administración de fármacos oculares..... | 109 |
| Figura 13. Polímeros en Sistemas de Liberación..... | 120 |
| Figura 14. Uso de Sistemas de Liberación Controlada en Patologías Oculares..... | 122 |
| Figura 15. Diferentes tipos de administración ocular y su porcentaje de utilización..... | 124 |
| Figura 16. Nanopartículas como sistemas de Liberación de fármacos..... | 124 |

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser la luz incondicional que ha guiado mi camino.

A mi familia, porque el esfuerzo y las metas alcanzadas, refleja la dedicación y el amor recibido, gracias a ustedes soy quien soy, orgullosamente y con la cara muy en alto, agradezco por ayudarme a cumplir con mi mayor meta hasta el momento y motivarme a ir por más.

A todas las personas que encontré en el camino, que iluminan mi vida y que gracias a su apoyo, consejos, amor y paciencia, alcancé y alcanzaré de la mejor manera todas mis metas.

A todos mis amigos de la universidad y futuros colegas que me ayudaron de una manera desinteresada, gracias infinitas por toda su ayuda, experiencias, aprendizaje y buena voluntad.

De manera especial a mi tutor de tesis, por creer en mí cuando muchos dijeron que sería tarde para continuar, por haberme brindado apoyo y guiarme con sus consejos y correcciones para desarrollarme profesionalmente y seguir cultivando mis valores.

¡Que nadie se quede afuera, se los dedico a todos!

Porque no sé decir gracias de otra manera, gracias a todos los conocimientos adquiridos,
hoy puedo sentirme dichosa y contenta.

RESUMEN

La presente investigación tiene como pretensión analizar el impacto de los sistemas de liberación controlada a base de polímeros para el tratamiento de patologías oculares, considerando que, según las estimaciones más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca de 314 millones de personas en el mundo presentan discapacidad visual, debido a enfermedades oculares o a errores de refracción no corregidos. Entre las causas principales de ceguera están la catarata (39 %), los errores refractivos no corregidos (18 %), el glaucoma (10 %), la degeneración macular asociada a la edad (7 %), la opacidad corneal (4 %), la retinopatía la diabética (4 %), el tracoma (3 %), las afecciones oculares infantiles (3 %) y la oncocercosis (0,7 %).

La administración de principios activos en la superficie ocular supone una opción muy interesante para el tratamiento de patologías oculares. El ojo es un órgano muy complejo, debido a su particular anatomía, fisiología y bioquímica, la cual lo hace muy impenetrable a sustancias activas. Para que un fármaco ocular sea eficaz, este debe alcanzar el lugar de acción a concentración terapéutica y mantenerse el tiempo necesario en dicho lugar.

Debido a esto, el proceso de funcionamiento de los nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos a base de polímeros es de gran relevancia para la investigación. Así como conocer los tipos de sistemas que existen o se encuentran en estudio, para poder evaluar los riesgos y beneficios en el tratamiento de patologías oculares en los diferentes segmentos del ojo.

El objetivo de este estudio es analizar los efectos que tienen los colirios y los sistemas de liberación controlada a base de polímeros en el tratamiento de patologías oculares. Con este fin, la pregunta de investigación es la siguiente: ¿cuáles son los efectos que tienen los colirios y los sistemas de liberación controlada a base de polímeros en el tratamiento de patologías oculares? En este contexto, el conocer el proceso de funcionamiento, los riesgos y beneficios que tienen los colirios y los nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos a base de polímeros son relevantes para conocer el efecto final.

La pregunta de investigación se responde a través de una revisión bibliográfica con enfoque cualitativo, en la que se realiza una comparación entre los métodos tradicionales de administración de fármacos oculares (como los colirios) y los sistemas de liberación controlada de fármacos oculares elaborados a base de polímeros en artículos entre el 2000 y el 2017. Se pretende recuperar información relevante y actualizada del tema en investigación.

Estos resultados indican que los nuevos sistemas de liberación controlada representan una oportunidad para innovar en cuanto al tratamiento de patologías oculares. Siempre tomando en cuenta que existen riesgos o factores que pueden mejorar o no la eficacia, seguridad y adherencia del paciente al tratamiento. Sin embargo, los nuevos sistemas de liberación controlada, según los diferentes estudios, son más beneficiosos que los métodos tradicionales de administración, debido a que aumentan el tiempo de residencia del medicamento en el ojo, aumentan la biodisponibilidad, disminuyen los efectos secundarios sistémicos y pueden adaptar a diferentes formas de administración.

Sin embargo, es importante considerar que no todos los polímeros se encuentran estudiados, una gran cantidad de ellos continúan en estudio donde se pretende evaluar el funcionamiento de estos como vehículos para hacer que el medicamento llegue de forma y cantidad deseada al ojo para el tratamiento de la patología a la que esté dirigida, representando una oportunidad para la actualización del sector de farmacia en cuanto a los fármacos oftalmológicos, los diferentes procesos y tiempos a cumplir.

Los nuevos sistemas son capaces de llegar a zonas de difícil acceso para los colirios, como lo es el segmento posterior del ojo, por ejemplo, existen estudios en los cuales se demuestra que los implantes biodegradables son una alternativa para la reducción de cirugías adicionales al tratamiento, ya que son degradados y absorbidos o eliminados del cuerpo. Además, se prueba que con estos sistemas se obtiene una mejora de un 50 % en comparación con el 1-2 % correspondiente a las gotas oftálmicas.

Teniendo esto en cuenta, se recomienda continuar con las investigaciones en el área de fármacos oftálmicos, ya que representan una oportunidad de conocer más acerca de los factores

que afectan la penetración del fármaco a nivel ocular, las concentraciones obtenidas y la mejora en la adherencia al tratamiento, los métodos innovadores en el mercado mundial y la posibilidad de desarrollo en el país en cuanto al tema.

En la presente investigación, se considera de suma importancia mejorar la atención farmacéutica, pues es un área que en los últimos años se ha promovido, pero que, a través de los estudios, deja en evidencia que, al no aplicar correctamente los colirios, aumenta el índice de pérdida de producto al ser administrado y, por ende, no hay calidad en cuanto a la dosificación que recibe el paciente para las patologías oculares que tienen actualmente tratamiento por esta vía.

Se recomienda a la universidad mantener las bases de datos actualizadas, hacer alianzas con instituciones o empresas que se pueda desarrollar este tipo de sistemas relacionados a la nanotecnología. Adicionalmente, a los farmacéuticos se les invita a investigar más en el caso de tratamientos oculares innovadores considerando que en años recientes ha habido un incremento en la investigación de los sistemas de liberación a base de polímeros.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

En este capítulo, se muestra el planteamiento del problema, del cual derivan los objetivos, tanto el general como los específicos. Seguidamente, se detalla una justificación de la investigación del tema y la relevancia de esta. Además, se exponen los diferentes antecedentes internacionales disponibles y, por último, las proyecciones de la investigación.

Planteamiento del problema

El desarrollo de nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada, también llamadas de liberación controlada, ha creado gran interés en la industria farmacéutica, ya que, según referencias consultadas, se trata de dispositivos que aportan mejores pautas posológicas, mejor perfil farmacocinético e, incluso, reducción de efectos adversos (Ding *et al.*, 2002, p. 939).

Según la Real Farmacopea Española (2005), las formas farmacéuticas de liberación controlada son aquellas en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas son diferentes de la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía, por lo que en esta investigación se resalta el hecho importante de poder alterar la velocidad, tiempo o lugar de liberación para mejorar el tratamiento en pacientes con patologías oculares, ya que representa en muchos casos un problema en la administración de estos fármacos en los pacientes.

En la semana epidemiológica (SE 29) en el 2017, 12 países y territorios de Américas notificaron aumento de casos de conjuntivitis: las Bahamas, Brasil, Costa Rica, Dominica, Guadalupe, las Islas Turcas y Caicos, Martinica, México, Panamá, la República Dominicana, San Martín, Santa Lucía y Suriname. En Costa Rica, el Centro Nacional de Enlace para el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) informó a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) acerca del aumento en el número de casos de conjuntivitis en el cantón Garabito, Provincia Puntarenas, con un acumulado de 1559 casos entre las SE 24 a SE 29 de 2017. Los grupos de edad que

concentran la mayor cantidad de casos (40 %) son los de 10 a 19 años (309 casos) y 30 a 39 años (307 casos). En el cantón Garabito, el sector Herradura notificó la mayor tasa de incidencia con 834 casos por 10 000 habitantes, seguida por los sectores Jacó Centro, Quebrada Ganado, Quebrada Amarilla y Tárcoles, con una tasa de incidencia entre de 700 y 300 casos por cada 10 000 habitantes. De siete casos con muestras analizadas por laboratorio, dos resultaron positivas para enterovirus (Organización Panamericana de la Salud, 2017).

Según las estimaciones más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca de 314 millones de personas en el mundo presentan discapacidad visual, debido a enfermedades oculares o a errores de refracción no corregidos. De estas personas, 45 millones son ciegos y el 90 % vive en países con ingresos bajos. Las principales causas de ceguera son catarata (39 %), errores refractivos no corregidos (18 %), glaucoma (10 %), degeneración macular asociada a la edad (7 %), opacidad corneal (4 %), retinopatía diabética (4 %), tracoma (3 %), afecciones oculares infantiles (3 %) y oncocercosis (0,7 %) (Bruit *et al.* (2015).

Sin embargo, es probable que la magnitud real de la ceguera y la discapacidad visual sea superior a la determinada por estimaciones, ya que en muchos países no hay datos epidemiológicos confiables y aún falta información de este tipo que detalle sobre algunas causas (por ejemplo, la presbicia). Adicionalmente, se debe considerar que el glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo. Donde aproximadamente el 75 % de las causas de ceguera en el mundo son evitables (OMS, 2009).

Ding *et al.* (2002) manifiestan que, se pueden alcanzar los niveles terapéuticos del fármaco en el lugar de acción y mantenerlos a lo largo del tiempo. Logrando así cumplir con uno de los principales objetivos de la farmacoterapia, consiguiendo un sistema cómodo de administrar por el propio paciente, que acceda rápida y selectivamente al tejido del ojo dañado (p. 941).

Uno de los retos es buscar el aumento del tiempo de contacto con la superficie ocular, con lo que se consigue una buena biodisponibilidad del fármaco diferente a la obtenida con el uso de medicamentos de acción regular, como los colirios, ya que, por malas colocaciones o por el tiempo

de aplicación del medicamento, el paciente se ve afectado en una menor eficacia en el tratamiento, reacciones adversas, entre otras (Magallón, 2014, p. 28).

La eficacia de un fármaco requiere la utilización de unas concentraciones adecuadas de este en unas dosis diarias lo menos frecuentes posibles. Es por esta razón que el objetivo de los sistemas de liberación controlada es conducir a la existencia de una concentración uniforme de fármaco, a la utilización de dosis más pequeñas y a lograr la ausencia de efectos secundarios obteniendo un beneficio mayor para el paciente según sus necesidades.

Ante la situación expuesta, se plantea la siguiente pregunta: ¿cuáles son los efectos que tienen los colirios y los sistemas de liberación controlada a base de polímeros en el tratamiento de patologías oculares?

En este contexto, el conocer el proceso de funcionamiento, los riesgos y beneficios que tienen los colirios y los nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos a base de polímeros son relevantes para conocer el efecto final, mismos que se responden a través de una revisión bibliográfica con enfoque cualitativo, en la que se realiza una comparación entre los métodos tradicionales de administración de fármacos oculares (como los colirios) y los sistemas de liberación controlada de fármacos oculares elaborados a base de polímeros.

Objetivos

Objetivo general

Analizar los efectos que tienen los colirios y los sistemas de liberación controlada a base de polímeros en el tratamiento de patologías oculares.

Objetivos específicos

Comparar el proceso de funcionamiento de los colirios y los sistemas de liberación controlada para ser analizados como una alternativa en el tratamiento de patologías oculares.

Identificar los riesgos y beneficios de los colirios y los sistemas de liberación controlada a base de polímeros con el fin de evaluar su rendimiento en el tratamiento de patologías oculares.

Identificar los riesgos de los colirios y los sistemas de liberación controlada a base de polímeros, con el fin de evaluar su rendimiento en el tratamiento de patologías oculares.

Justificación

En la actualidad, hay una gran demanda en el mercado de tratamientos oftalmológicos de nuevas y más eficaces formas de administración de fármacos, ya que actualmente la mayoría de ellos se administran mediante gotas oftálmicas, con las que solo entre el 1 y el 7% del principio activo es absorbido, siendo un problema para la curación pronta del paciente. Además, según manifiestan Guzmán *et al* (2013) representan un problema para la adherencia al tratamiento, pues requieren una pauta de administración constante. En este contexto, los nuevos sistemas de liberación controlada representan una propuesta atractiva de tratamiento, ya que son capaces de aumentar la biodisponibilidad del fármaco y de simplificar la pauta de administración.

Uno de los retos de la farmacoterapia es que los pacientes cumplan sus regímenes prescritos. La adhesión, la toxicidad del fármaco y la absorción sistémica son particularmente preocupantes en el tratamiento de enfermedades oculares crónicas que requieren múltiples dosis de varios medicamentos durante períodos prolongados. Por lo tanto, esta investigación se enfoca en la posibilidad de administrar medicamentos oculares por medio de sistemas que liberen el principio activo de forma controlada diseñados con polímeros para optimizar el cumplimiento de las pautas de dosificación de los pacientes, mejorando la absorción sistémica del producto y, por ende, los efectos para los que está diseñado este (Amrite y Kompella, 2005, p. 1555).

La relevancia social de este novedoso tratamiento de patologías oculares por medio de sistemas de liberación controlada de fármacos es una estrategia alternativa para mejorar la absorción del fármaco en el sitio de acción, permitiendo un aumento en la permanencia del fármaco en el ojo el tiempo requerido (Raiskup *et al.*, 2007, p. 362), mejorar a biodisponibilidad y

disminuyendo los efectos no deseados en el paciente. Y que, en comparación con los métodos tradicionales, el paciente podrá verse beneficiado de probar nuevas técnicas, que le permitan tener una mejora en la patología que posean.

Los investigadores de la Universidad de California en la ciudad estadounidense de Los Ángeles (UCLA), han creado un sistema de aplicación de fármacos oftalmológicos que tendrá efectos secundarios menores que los asociados a la vía tradicional de aplicación de medicación contra el glaucoma, y que además mejora mucho el cumplimiento riguroso de su dosificación, siendo una mejor alternativa para el tratamiento del glaucoma a través del uso de lentes de contacto con el Timolol.

El investigar acerca del tema de sistemas de liberación controlada de fármacos oculares, puede contribuir a mejorar una problemática real como lo es la adherencia al tratamiento, ya que los pacientes podrán utilizar estos sistemas con menor frecuencia y tendrán una eficacia igual o mayor a los otros métodos existentes en el mercado de fármacos oculares. En la actualidad, los pacientes deben recurrir numerosas veces al día a colocarse los colirios para obtener el efecto deseado, por el contrario, con los nuevos sistemas de liberación controlada, se espera que los pacientes al tener una liberación constante de producto con el pasar del tiempo, pueda cumplir mejor la pauta posológica, evitando olvidos en la aplicación, incomodidades y entre otros temas. (Urtti, A., 2006, p.1134)

Actualmente se están desarrollando numerosos sistemas de dosificación de fármacos tales como hidrogeles, micelas y nanopartículas (Qaddoumi *et al.*, 2004, p. 642) con el objetivo de aumentar el tiempo de residencia de algunos fármacos, mejorar la dosificación controlada y desarrollar terapias dirigidas a tejidos o células diana, por lo que, en cuanto al valor teórico de esta investigación, se puede mencionar la oportunidad de estudiar o desarrollar otros sistemas de liberación controlada como los mencionados anteriormente, con lo que se mejora la calidad de vida del paciente y se crean nuevas oportunidades de desarrollo e investigación en el campo de fármacos oculares.

En cuanto al método de estudio, esta investigación pretende comparar la documentación aportada por diferentes autores en lo que respecta a los fármacos oculares de liberación prolongada a base de polímeros, como los hidrogeles y los tipos tradicionales como los colirios. Siendo importante destacar las fortalezas y debilidades que ofrece cada método de administración del fármaco para el paciente.

Antecedentes

La información que se menciona a continuación se recopiló de diferentes bibliotecas y artículos referentes a sistemas de liberación controlada de fármacos oculares y temas relacionados. También de bases de datos electrónicas como BINASS, ELSEVIER, SciELO, entre otras. Asimismo, se obtuvo información de diferentes universidades como la Universidad Iberoamericana (UNIBE), Universidad Latina de Costa Rica (ULATINA) y la Universidad Internacional de las Américas (UIA).

Es importante mencionar que en el caso de esta investigación, se procedió a buscar información en la Universidad de Costa Rica, pues esta es considerada un referente nacional, y se encontró una única referencia de información de poca relevancia para este trabajo, pues esta se trataba del uso de metformina en microcápsulas que, a pesar de ser hechas a base de polímeros, no estaban indicadas para una patología ocular, por lo que queda fuera de los criterios de la investigación. Considerando lo anteriormente expuesto, en esta investigación se tomará como únicos antecedentes los internacionales, ya que con el desarrollo y obtención de información se comprueba que en el país no se cuenta con insumos suficientes y de relevancia para esta investigación.

Internacionales

Como primer aporte importante, para el año 1993, Fassihi menciona oficialmente que los sistemas de liberación controlada, en los cuales el agente bioactivo es incorporado a un soporte que

generalmente es un material polimérico. Con esto, se inicia un cambio en la innovación de productos a través del uso de materiales poliméricos.

Las técnicas convencionales utilizadas para el tratamiento de patologías oculares proporcionan frecuentemente un control muy pobre de las concentraciones de la sustancia en plasma y el tiempo de residencia solo se puede aumentar, si se hace lo mismo con la cantidad o la frecuencia de las dosis. Ninguno de estos caminos es conveniente porque se puede superar el nivel mínimo de toxicidad, por lo que se plantean nuevos sistemas para la administración de fármacos oculares. Por ello, se puede concluir que, con los sistemas de liberación controlada de fármacos, la eficacia de este en una aplicación específica tendrá la concentración adecuada en unas dosis diarias lo menos frecuentes posible, en comparación con los métodos tradicionales (Dumitriu 1994, p.41).

Por otra parte, la innovación en el uso de los materiales poliméricos se debe, según lo menciona Amrite y Kompella (2005, p.1555), a que permiten liberar de forma controlada fármacos de bajo peso molecular y permiten una gran variedad de rutas de administración (oral, parenteral, transdermal, nasal, ocular, etc.).

El propósito de este estudio fue determinar la retención y distribución ocular de las nanopartículas y micropartículas de poliestireno fluorescentes (carboxilato modificado, cargadas negativamente) de diversos tamaños a ratas macho mediante inyección subconjuntival bajo anestesia. En casos en los que la actividad de los fármacos convencionales se pierde o se ve disminuida en el medio corporal, la combinación con macromoléculas puede mejorar la eficacia de estos fármacos, aliviando la respuesta inmunológica del paciente y reduciendo la inactivación biológica del agente terapéutico.

El efecto de la dosis en la disposición de partículas se investigó con una dosis de 40 μg de las partículas durante 60 días. Las partículas de 20 nm desaparecieron rápidamente del tejido periocular, quedando el 15 y el 8 % de la dosis administrada después de 1 y 7 días, respectivamente. Las partículas de 20 nm no pudieron detectarse en el tejido periocular a los 60 días posteriores a la administración.

Las nanopartículas terapéuticas, que dieron paso a la investigación en esta materia, fueron elaboradas por primera vez por Speiser y colaboradores durante la década de los 70, pensando en desarrollarlas como medio de liberación de moléculas activas y vacunas. Actualmente, sus aplicaciones terapéuticas son tan diversas como las vías por las cuales pueden ser administradas. Se destacan dentro de ellas la vía oral, pulmonar, oftálmica, endovenosa, intramuscular, intraocular e intraarticular, entre otras (Kreuter 2007, p.484).

En un primer momento, las investigaciones en torno a la absorción conjuntival se han centrado en potenciar la vía transcelular o paracelular. Para potenciar la vía transcelular, se ha acudido al aumento de la lipofilia del fármaco utilizando profármacos o análogos de la sustancia activa (Raiskup *et al.*, 2007, p.361).

En cuanto a la vía paracelular, se ha potenciado mediante el uso de promotores que favorecen la apertura de las uniones intercelulares, como por ejemplo, evaluando la eficacia de la penetración del fosfato de dexametasona en el ojo del conejo luego de la iontoforesis transcorneal y transcleral utilizando un hidrogel cargado con un fármaco en un dispositivo intoforético, las concentraciones de la dexametasona fueron evaluadas por HPLC y para analizar los cambios anatómicos luego de la aplicación se realizaron exámenes histológicos de las córneas. Demostrando que un tratamiento iontoforético corto, de baja corriente y poco invasivo con hidrogeles con dexametasona tiene potencial para aumentar la penetración del fármaco en el segmento anterior y posterior del ojo (Raiskup *et al.*, 2007, p.361)

De acuerdo con Peng (2011, p. 269), un sistema adecuado de administración tópica ocular debe superar las deficiencias de las soluciones y las suspensiones a la vez que ha de mantener los requisitos físicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos que esta vía requiere. Debe ser altamente biocompatible, fácil de administrar, cómodo y no debe tener ningún efecto secundario sobre la visión o el funcionamiento normal del ojo (por ejemplo, sobre el parpadeo).

En la revisión se compara la efectividad de los colirios de ciclosporina versus los lentes de contacto de liberación controlada con este medicamento. Los perfiles de carga y liberación de Ciclosporina A de lentes de contacto comerciales se presentan para mostrar que ACUVUE®

durante aproximadamente un día y los lentes de hidrogel de silicona (SiH) liberan durante aproximadamente 2 semanas, la diferencia se debe a los mayores coeficientes de partición en el gel. Los resultados muestran que las lentes cargadas de vitamina E pueden proporcionar la liberación durante un período de aproximadamente un mes. Este estudio piloto demuestra el potencial prometedor de administrar Ciclosporina A desde lentes de contacto para el tratamiento de ojos secos crónicos y ojos secos mediados por lentes de contacto (Peng, 2011, p. 269).

Por ello, según Garhwal *et al.* (2012, p.1341) es fundamental el desarrollo tecnológico de sistemas de administración controlada de fármacos en la vía tópica ocular. Estas limitaciones han hecho que se considere otro enfoque en la administración tópica ocular, como formulaciones de alta viscosidad, geles poliméricos, geles mucoadhesivos formados *in situ*, polímeros bioadhesivos, entre otros.

Por ejemplo, en esta investigación se formulan lentes de contacto con antibióticos encapsulados en la nanoesfera y se pretende que demuestren una actividad antibacteriana sostenida, utilizando un copolímero de pullulan y policaprolactona (PCL) para sintetizar las nanoesferas con ciprofloxacina. Se realizaron pruebas con cultivos líquidos de *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* demostrando una actividad bactericida sostenida y efectiva, además que pueden incorporarse a un lente de contacto convencional y transparente. (Garhwal *et al.*, 2012, p.1341)

Inicialmente, se habla de que los sistemas de administración de fármacos para lentes de contacto se han desarrollado para proporcionar un mayor tiempo de residencia del fármaco en la superficie del ojo, lo que lleva a una mayor biodisponibilidad y una terapia más conveniente y eficaz, donde la incorporación del fármaco se logra por diferentes técnicas como del empapado simple, inclusión de nanopartículas coloidales, impresión molecular, entre otras, siendo claves la transparencia y permeabilidad al oxígeno. En este artículo, se revisan las diferentes técnicas, además, se analizan las ventajas y desventajas de la administración por lentes de contacto y, finalmente, se concluye que los esfuerzos deben dirigirse a la creación de lentes terapéuticos con propiedades físicas y mecánicas similares a los lentes comerciales para que puedan usarse como

dispositivos combinados para la terapia simultánea y la corrección de deficiencias refractivas (Guzman-Aranguez *et al.*, 2013, p.189).

Según Bengani (2013, p. 1490), como consecuencia importante, solo entre el 1 y el 7% de la dosis administrada es absorbida. Además, el problema se incrementa debido al bajo tiempo de residencia de las lágrimas, que es solo de 2-3 minutos. Esto hace que sea necesaria una administración frecuente del fármaco, lo que lleva a una falta de adherencia terapéutica, sobre todo en pacientes geriátricos.

Este mismo autor expresa que investigaciones recientes sobre lentes de contacto liberadoras de fármacos se han centrado en aumentar la duración de la liberación mediante la impresión molecular, la dispersión de barreras o nanopartículas, aumentar la unión del fármaco al polímero, con un enfoque específico en los mecanismos de transporte y las ventajas y desventajas de cada enfoque. Las nuevas tecnologías pueden proporcionar una liberación prolongada de medicamentos durante horas o días.

Guzmán *et al* (2013) expresan que más del 90 % de los fármacos oftálmicos se administran en forma de soluciones o suspensiones. Estas formulaciones tienen la ventaja de que su administración es sencilla y no necesita la intervención de personal sanitario cualificado; sin embargo, normalmente tienen baja biodisponibilidad, debido a diversos factores como el reflejo de lagrimeo o parpadeo, el drenaje nasolacrimal. Estos representan problemas para la adherencia al tratamiento, ya que requieren una pauta de administración constante.

En este contexto, los lentes de contacto como sistema de liberación de fármacos se esgrimen como un sistema alternativo de administración de fármacos por vía tópica ocular, ya que son capaces de aumentar la biodisponibilidad del fármaco y de simplificar la pauta de administración, y ha sido probado con éxito como potencialmente útil, principalmente por el aumento de la biodisponibilidad de los fármacos cuando se administran de esta manera (aproximadamente un 50 % en comparación con el 1-2 % correspondiente a las gotas oftálmicas) (p.192).

Igualmente, Bengani (2013) menciona que los estudios clínicos y en animales in vivo han demostrado la seguridad y la eficacia de las lentes de contacto que liberan medicamentos, mientras que muestran mejoras considerables en comparación con las gotas para los ojos. El futuro parece ser prometedor, pero siguen existiendo varios desafíos, como los problemas de procesamiento y almacenamiento, los obstáculos regulatorios, los altos costos de los estudios clínicos, la posible falta de aceptación por parte de los ancianos, etc.

Proyecciones

Con el desarrollo de este proyecto, como trabajo final de graduación, se pretende alcanzar resultados útiles para estudiantes y profesionales en farmacia, de manera que conozcan nuevas formas de administración de fármacos oculares, como la liberación controlada a base de polímeros, por medio de un artículo publicado al finalizar la investigación.

Con este trabajo, se pretende motivar a la investigación y desarrollo de nuevas formas de administración de fármacos oculares, de manera que se puedan realizar más pruebas y existan mayores oportunidades para los pacientes y farmacéuticos de maneras innovadoras para la administración de estos, con lo que se mejora la adherencia al tratamiento y la eficacia en cuanto a tiempo, dosis, reacciones, entre otras. Para ello, se propondrá la elaboración de pequeñas exposiciones y la elaboración de un artículo que resuma los aspectos más relevantes de la investigación.

CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA

El presente capítulo expone los conceptos e información fundamental acerca de la administración ocular de fármacos, de forma que logre introducir el tema para la futura interpretación de los resultados.

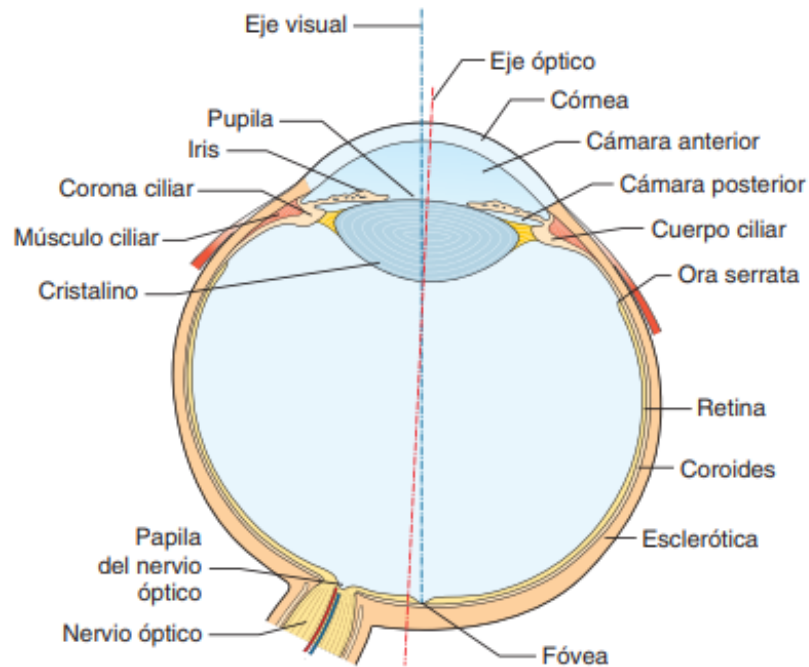
Características anatomofisiológicas de la vía ocular

La administración de principios activos en la superficie ocular supone una opción muy interesante para el tratamiento de patologías oculares. El ojo es un órgano muy complejo, debido a su particular anatomía, fisiología y bioquímica, la cual lo hace muy impenetrable a sustancias activas. Para que un fármaco ocular sea eficaz, este debe alcanzar el lugar de acción a concentración terapéutica y mantenerse el tiempo necesario en dicho lugar. Ambos factores (concentración y tiempo) dependerán tanto de la absorción como de la eliminación de dicho fármaco (García *et al.*, 2015, p.1226).

Desde el punto de vista anatómico, Urtti (2006) menciona que en el ojo se distinguen dos grandes compartimentos: el segmento anterior, que constituye el tercio anterior del globo ocular, formado por la córnea, el humor acuoso, el iris, la pupila, el cuerpo ciliar y el cristalino; y el segmento posterior, que constituye los dos tercios posteriores del ojo, y que incluye el humor vítreo, la retina, la esclera, la coroides y el nervio óptico (p. 1131).

Nakhlband *et al.* (2011) mencionan que el ojo es una estructura extremadamente compleja y con una alta resistencia al paso de sustancias extrañas, incluyendo fármacos. Esto hace que la administración de fármacos por vía ocular sea un gran reto. El globo ocular se encuentra protegido por los párpados, la grasa y la estructura ósea de la órbita y su superficie es continuamente lavada por la película lagrimal (p. 9). Adicionalmente, según Hubel (2004) la luz recorre un camino al pasar a través del ojo, de forma sucesiva la córnea, el humor acuoso, el cristalino y el humor vítreo, tal como se observa en la siguiente figura (p. 381).

Figura 1. Bulbo ocular derecho, perspectiva horizontal



Nota: García y Urtii, 2006

Medio ópticos

Córnea

La córnea tiene propiedades especulares, por las cuales refleja los objetos del mundo exterior, y una función dióptrica. Tiene un diámetro de 11 mm, un grosor de 1 mm a nivel de la unión con la esclerótica (Purves *et al.*, 2004, p.381). Asimismo, según manifiesta Regan (2000), la córnea está constituida por diferentes capas sobrepuestas que, desde la superficie anterior a la posterior, son: epitelio corneal, lámina elástica anterior (de Bowman), sustancia propia, lámina elástica posterior, endotelio (p.381).

La córnea no se encuentra vascularizada, sino que intercambia oxígeno y anhídrido carbónico por difusión en el aire, a través de la película lagrimal, o del interior, con el humor acuoso (Tomsak, 2003, p.381). Existe una serie de factores, como, por ejemplo, el mantenimiento de una presión intraocular normal, el equilibrio osmótico respecto de los líquidos circundantes,

variaciones de la temperatura o lentes corneales mal-posicionadas que puede llevar a un edema de la córnea y a una mayor dispersión de la luz para mantener la transparencia de la córnea (Chalupa, 2003, p.381).

Cristalino

El cristalino, al igual que la córnea, no está vascularizado y está conformado por una cápsula, por un epitelio sencillo dispuesto debajo de la cápsula, en la parte anterior y por una masa principal, la sustancia del cristalino. Este es transparente, incoloro y elástico (Purves *et al.*, 2004, p.382). Es importante aclarar que, como mencionan Squire *et al.* (2003, p. 382), en las diferentes etapas de vida el cristalino cambia, por ejemplo, en el caso del feto el cristalino es muy blando, pero ya en el recién nacido las capas profundas contienen menos agua y son más consistentes que las superficiales.

Conforme avanza la edad se comienza a perder la plasticidad de manera que el endurecimiento termina por alcanzar todo el órgano. Según Squire *et al.* (2003, p.382), a la pérdida de agua se asocia una leve opalescencia (catarata), que inicia en el núcleo y se difunde hacia el ecuador. Así como Zeki (1993) manifiesta que la plasticidad del cristalino es una condición indispensable para los cambios de curvatura que tienen lugar en la acomodación. El núcleo es demasiado rígido para participar y, cuando se extiende en las capas superficiales, el órgano se vuelve rígido por completo. De ello depende la presbicia del anciano, hace de conocimiento (p.383).

Humor vítreo

Según manifiesta Regan (2003, p.383), el humor vítreo ocupa el compartimiento posterior de la cavidad del globo ocular, la cual se localiza detrás del cristalino. La superficie exterior del humor vítreo, conocida como corteza, está en contacto con el cristalino (corteza vítrea anterior) y se adhiere en grados variables a la superficie de la retina. Está constituido por una sustancia incolora, transparente, gelatinosa y viscosa. El peso específico es de 1.005, el índice de refracción 1.338 y contiene 98.4% de agua.

Hubel (2004) manifiesta que el canal hialoideo, también conocido como conducto de Stilling o canal de Cloquet, es un conducto cilíndrico de 2 mm de diámetro. Este recorre desde la papila del nervio óptico hasta la proximidad del centro de la fosa hialoidea. Está relleno de líquido y es un vestigio de lo que en el feto es la arteria hialoidea, que riega el cristalino y permite el flujo de sangre a través del ojo. (p.384)

1. Humor acuoso y tensión endocular

Según manifiesta Purves *et al.* (2004, p.384), el humor acuoso se forma a nivel del cuerpo ciliar, tejido altamente vascularizado, y llena las dos cámaras (anterior y posterior) del ojo y circula de manera continua. Es un líquido fluido como agua, es una solución incolora, sin elementos morfológicos o, a lo sumo, con algún linfocito. Tiene como funciones, a diferentes niveles, las siguientes:

- Óptica: constituye una parte esencial del sistema dióptrico ocular.
- Estática: permite el mantenimiento de la forma y el volumen del globo ocular.
- Trófica: interviene de modo determinante en el trofismo de las estructuras avasculares del ojo (córnea, cristalino), ya que les facilita, entre otros, oxígeno y glucosa y los libera de anhídrido carbónico y ácido láctico. Provee aminoácidos y glucosa al humor vítreo y la retina.

2. Producción del humor acuoso

Según manifiesta Regan (2000, p.385), la zona de producción del humor acuoso está formada por los procesos ciliares: unas 70 crestas laminares insertadas en la cara interna del cuerpo ciliar. La secreción del humor acuoso depende de un transporte unidireccional de solutos, a los que sigue de forma pasiva el agua por un gradiente de concentración osmótica. El humor acuoso se produce por transporte tanto pasivo como activo. Siendo explicados de la siguiente forma:

- Los mecanismos pasivos inciden en casi 25 % de la producción total. Son representados por difusión, diálisis y ultrafiltración. Las últimas dos dan cuenta de la diferencia proteínica entre plasma y humor acuoso.
- Los mecanismos activos son los que determinan la mayor concentración de sustancias como sodio, cloro, ácido ascórbico y ácido láctico en el humor acuoso y la diferencia de potencial existente entre estroma y epitelio.

Según la red trabecular que es una estructura que se extiende desde el espolón escleral hasta la línea de Schwalbe (final de la membrana de Descemet de la córnea), el humor acuoso puede seguir tres vías de salida: trabecular, uveoesclerótica e irídea. La salida trabecular es dependiente de presión, constituye la principal vía de salida (85%). Según lo detalla Squire, *et al.* (2003, p.385) las vías tienen las siguientes características:

- En el caso de la trabécula corneoesclerótica, situada a continuación de la trabécula iridouveal y, por tanto, en una posición anterior. El paso del líquido es más difícil por el progresivo estrechamiento de los poros provenientes de las láminas de tejido que forman una red en dirección a la trabécula cribiforme. Además, a este nivel se pueden depositar los restos transportados por el mismo líquido. Estas láminas de tejido son ricas en glicoproteínas, ácido hialurónico y fibras de colágeno.
- La trabécula cribiforme limita con el canal de Schlemm y forma la pared interna de dicho canal. Es aún menos permeable; de hecho, el humor acuoso la atraviesa solo después de embeberse en la capa endotelial y las láminas circundantes. Esta parte de la red trabecular no está organizada en láminas de tejido como la trabécula corneoesclerótica sino que las células que la forman son alargadas y están dispersas en la matriz extracelular. Tras superar la trabécula cribiforme, el humor acuoso debe superar otro obstáculo: la pared interna del canal de Schlemm, que podría ser el sitio principal de la resistencia fisiológica al flujo de salida.

- Una vez que atraviesa la trabécula iridouveal, parte más interna de la red trabecular y que está en contacto con la base del iris, cuerpo ciliar y la luz de la cámara anterior, el humor acuoso se desvía en dirección lateral a lo largo de las laminillas trabeculares hasta alcanzar el tejido uveal que recubre la parte exterior del músculo ciliar. Está formada por láminas de tejido conectivo recubiertas por células endoteliales contenidas en una membrana basal.
- La salida uveoesclerótica, independiente de la presión, constituye 15 % del volumen de humor acuoso que abandona el ojo en condiciones normales, pero podría adquirir considerable importancia en situaciones en que la salida trabecular se encuentre alterada.
- La salida irídea, poco relevante, se presentaría por absorción directa por parte del iris. Por lo que se sugiere que la presión intraocular se mantiene en valores relativamente constantes, por la presencia de mecanismos de regulación para la homeostasis del sistema.

Según Kandel (2000, p.386), los fármacos parasimpatomiméticos (pilocarpina) provocan la contracción de los músculos y esfínter del iris y, con ello, aumentan el flujo trabecular. Por lo que se refiere al sistema simpático, los receptores beta se localizan en el epitelio no pigmentado de los cuerpos ciliares y su estimulación favorece la síntesis del cAMP con el consecuente aumento de la producción de humor acuoso. Los receptores beta no actúan en la eliminación.

Findlay (2003, p.386) indica que los receptores alfa se localizan en los vasos y el músculo dilatador del iris. Los receptores alfa presentan dos localizaciones principales: a nivel presináptico y en los cuerpos ciliares. Según manifiesta Kandel (2000, p.387), la estimulación de los primeros tiene un efecto simpatolítico con disminución de liberación de noradrenalina. La estimulación de los segundos provoca disminución del cAMP con descenso de la producción de humor acuoso.

La estimulación del alfa provoca, además, un incremento de la eliminación uveoesclerótica. Se señala, en fin, la presencia de receptores D1 (sistema dopaminérgico) en los cuerpos ciliares.

Su estimulación incita al aumento de producción del humor acuoso. La estimulación de los receptores D2 parece provocar disminución de la producción de humor acuoso, al actuar sobre la membrana presináptica de las fibras simpáticas periféricas (Kaufman, 2002, p.387).

Secreción lagrimal

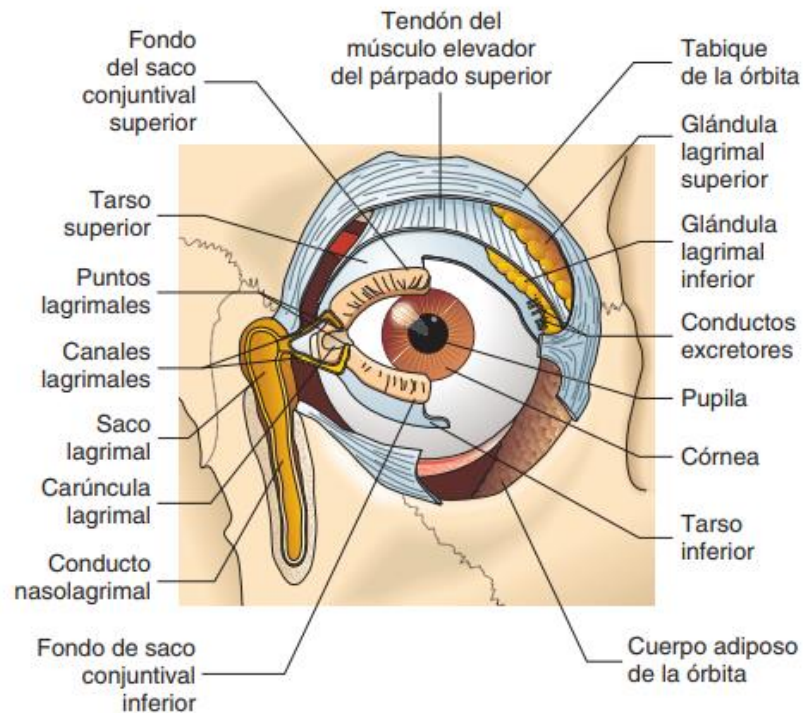
Kandel (2000, p.387) manifiesta que las lágrimas tienen un índice de refracción de 1.33, muy cerca del de la córnea, y un pH de entre 7.3 y 7.8 (levemente alcalino). Las lágrimas están compuestas por 98 % de agua y el restante 2 %, principalmente, de electrolitos y proteínas (la más representada es la lisozima). La secreción lagrimal se vierte desde las glándulas en los conductos excretores y de aquí en la bolsa conjuntival. En este sitio, junto con las secreciones de las glándulas mucosas y sebáceas, se extiende, gracias a los movimientos de los párpados, sobre la superficie conjuntival y corneal para formar, en este último caso, la llamada película lagrimal precorneal de Wolff.

Aparato lagrimal

El aparato lagrimal puede dividirse en una porción secretora y una excretora. El componente secretor del aparato lagrimal está constituido por la glándula lagrimal principal y por las glándulas lagrimales accesorias. Según el manifiesto de Kaufman (2002, p.388), la glándula lagrimal principal está ubicada en la pared superoexterna de la órbita. Su longitud es de unos 20 mm, su ancho de 12 mm y su grosor de 5 mm. Pesa poco menos de 1 g. La actividad secretora es completamente serosa.

Las lágrimas se conducen al sistema de los conductos excretores gracias a la influencia de las células mioepiteliales peritubulares contráctiles. Cerca de dos terceras partes de las glándulas lagrimales accesorias (glándulas de Krause) se localizan en el estroma de los fondos de saco conjuntivales, en particular en la parte superior y lateral del fondo de saco, cerca de la glándula lagrimal principal (Kaufman, 2002, p.388).

Figura 2. Aparato lagrimal



Nota: Hubel, 2004

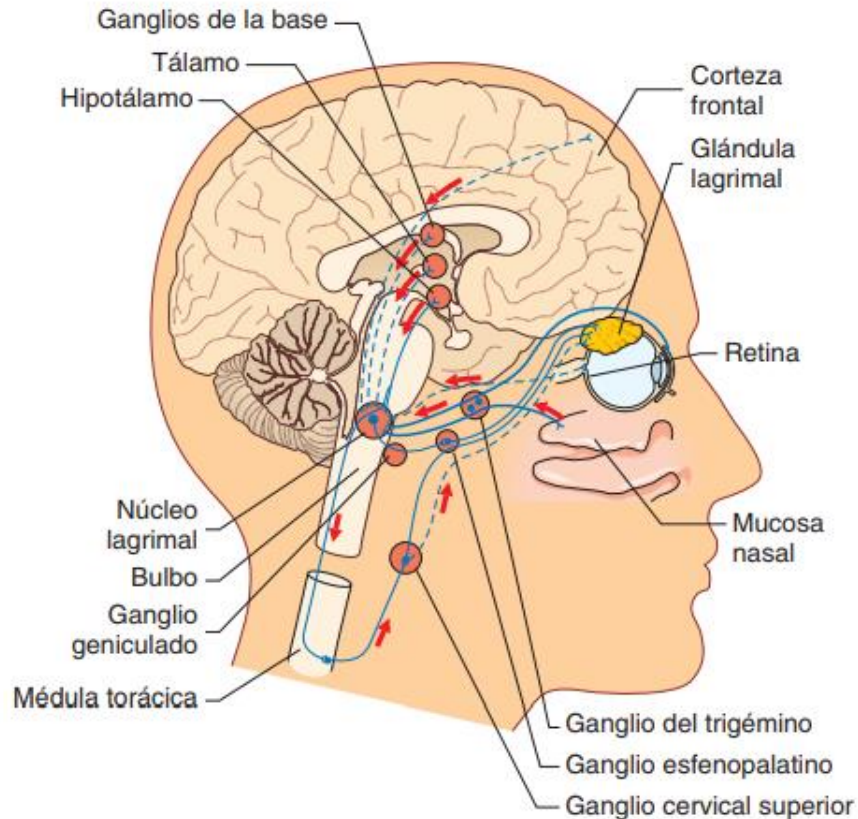
Existe un pequeño número presente también en el fondo de saco inferior. Un último grupo de glándulas accesorias está ubicado a lo largo del borde orbitario de los tarsos, tanto superiores como inferiores. Según manifiesta Kaufman (2002, p.388), el aparato excretor está constituido por los puntos lagrimales, los canales lagrimales, la bolsa lagrimal y el conducto nasolagrimal.

Los puntos lagrimales superior e inferior de cada ojo no guardan correspondencia directa el uno con el otro. Esta situación impide su completa superposición con los párpados cerrados, a manera de evitar un bloqueo del drenaje de la película lagrimal. Los canales lagrimales están constituidos por un tramo vertical (ampolla) y uno horizontal que se abre en la pared lateral de la bolsa lagrimal, donde está presente un dispositivo valvular antirreflujo (Kandel, 2000, p.389).

La bolsa lagrimal está ubicada en la fosa lagrimal, constituida por el proceso frontal del hueso maxilar y por el hueso lagrimal. En el caso del conducto nasolagrimal, está contenido en un canal óseo cuyas paredes están formadas por los huesos maxilar y lagrimal. Pasa después a la

mucosa nasal y desemboca en el meato inferior, detrás de la cabeza del cornete inferior (Kandel, 2000, p.389).

Figura 3. Control nervioso de la secreción lagrimal



Nota: Hubel, 2004

Regulación de la secreción lagrimal

Hubel (2004, p.383) expresa que la secreción refleja tiene lugar en la glándula principal, es decir, consecuente con determinados estímulos; en las glándulas accesorias y en las conjuntivales y tarsales tiene en cambio lugar la secreción de base, de tipo continuo. La secreción refleja es unas cien veces mayor respecto a la basal. Como consecuencia de la rotura de la película lagrimal, el estímulo de la secreción parece ser de naturaleza sensitiva corneal y conjuntival. La glándula lagrimal principal recibe una abundante inervación eferente de tipo secretorio, cuyo origen es el núcleo lagrimal, situado en el puente cerca del núcleo salival superior.

El sistema nervioso simpático inerva las arterias y arteriolas de la glándula a través de sus terminaciones. Dicha estimulación simpática parece tener poco efecto sobre la secreción lagrimal en sí, pero sirve para modificar el flujo sanguíneo a través de la glándula. Hubel (2004, p.383) manifiesta que las únicas partes del aparato lagrimal que recibe inervación secretora son los lóbulos de la glándula lagrimal principal, ya que las glándulas lagrimales accesorias y conjuntivales carecen de inervación.

Principales patologías oculares

Glaucoma

Según manifiesta García *et al.* (2015), la patología para definir el aumento en la presión intraocular (PIO) se denomina glaucoma, que se trata de la alteración en el nervio óptico (neuropatía óptica). La etiopatogenia del glaucoma radica en la dificultad de salida del humor acuoso por el trabeculum y el tratamiento de la enfermedad está enfocado hacia la disminución de la producción del humor acuoso y en facilitar la salida de este (p.1228).

La PIO está determinada por la velocidad de producción del humor acuoso en el epitelio del cuerpo ciliar y por la resistencia y dificultad en su drenaje. La importancia de esta enfermedad es manifiesta, pues supone la segunda causa de ceguera en los países desarrollados, circunstancia que puede ir en aumento, dada la mayor esperanza de vida de la población. Existen numerosas clasificaciones, sin embargo, para efectos prácticos García *et al.* (2015, p.1228) distinguieron las siguientes:

1. Glaucoma crónico simple o glaucoma de ángulo abierto: el glaucoma crónico simple es una enfermedad muy frecuente, con una incidencia cercana al 4 % de la población mayor de 40 años. Su tratamiento es médico en principio, precisando tratamiento quirúrgico cuando el primero no basta para mantener los valores de PIO o cuando los campos visuales del paciente se deterioran.

2. **Glaucoma agudo o de ángulo cerrado:** el glaucoma agudo se desencadena de forma brusca cuando se interrumpe el paso de humor acuoso hacia el trabéculo. Ello es debido a que, en estos pacientes, la cámara anterior es estrecha, de manera que al producirse por cualquier causa cierto grado de midriasis, se repliega el iris hacia el ángulo, tomando aquel contacto con la córnea en toda su circunferencia, bloqueando así el paso del humor acuoso hacia el ángulo camerular.
3. **Glaucomas mixtos:** el glaucoma mixto es una combinación poco frecuente de glaucoma simple y agudo en un mismo ojo, en el cual hay una elevación tensional con dificultad de salida del acuoso por un ángulo estrecho, pero abierto. Los episodios de elevación aguda de la presión intraocular coinciden con fases en las que gonioscópicamente el ángulo aparece cerrado.
4. **Glaucomas secundarios:** el glaucoma secundario es consecuencia de la evolución de otras patologías, que pueden ser tanto oculares como sistémicas. Entre las primeras destaca la uveítis, alteraciones de la retina, alteraciones del cristalino, tumores intraoculares, etc. También, es posible que se pueda producir por algún traumatismo, como resultado de intervenciones quirúrgicas como el trasplante de córnea, o por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos que dan aporte de oxígeno a los diferentes tejidos del ojo es muy bajo.

Queratoconjuntivitis SICCA

Esta, de acuerdo García *et al.* (2015, p.1229), se puede definir como una patología de las más frecuentes, donde el ojo se encuentra seco. Ella es una alteración en la película lagrimal que motiva el daño en la superficie interpalpebral ocular suficiente para producir molestias y discomfort ocular. Hasta un 30 % de las personas que acuden a la consulta lo hacen por este motivo, sobre todo, personas mayores, si bien, se manifiesta con gravedad en un porcentaje mucho menor. Es muy importante averiguar si esta molestia de sequedad está asociada únicamente al ojo o es un problema más general, un síntoma de una enfermedad que puede ser más extensa y más grave (Síndrome de Sjögren, agentes físicos, hiposecreción por fármacos, infecciones, etc.).

Enfermedades alérgicas oculares

Las enfermedades alérgicas oculares son uno de los problemas oftalmológicos más frecuentes en todo el mundo y abarcan desde reacciones leves o moderadas como conjuntivitis alérgica estacional o perenne hasta secreciones mucosas de la queratoconjuntivitis primaveral o los problemas corneales con afectación de la visión en la queratoconjuntivitis atópica. La conjuntivitis alérgica perenne estacional y la conjuntivitis atópica constituyen el 50 % de todas las conjuntivitis alérgicas y son las que más frecuentemente se asocian con la fiebre del heno. Entre los principales antígenos exógenos causantes de estas alteraciones se encuentran el polen, el polvo y otros contaminantes. Los fármacos oftálmicos no son causa frecuente de conjuntivitis alérgica, aunque sí pueden producirla la neomicina, sulfonamidas, atropina y tiomerosal (García *et al.*, 2015, p.1229).

Según Martínez *et al.* (2008, p.30), la conjuntivitis primaveral es una inflamación bilateral que afecta principalmente a los adolescentes. Por lo general, tiene un pico de actividad en los meses calurosos del año, es común en países tropicales y se caracteriza por la formación de grandes papilas con apariencia de piedras de adoquines en la conjuntiva y cuyos síntomas incluyen un intenso picor durante los meses calurosos.

En el caso de la queratoconjuntivitis atópica, es una enfermedad alérgica crónica y poco frecuente de la córnea y la conjuntiva, que se caracteriza por una picazón intensa y sensación de ardor, fotofobia y edema en casos graves. Los factores hereditarios y la predisposición constitucional representan un estado de hipersensibilidad adquirida por antígenos específicos. Los pacientes tienen historia familiar de alergia, especialmente asma o fiebre del heno ocular encontrándose hiperemia conjuntival y quemosis. (Hosoya, Lee y Kim, 2005, p.220).

Infecciones oculares

Es importante mencionar que la mayoría de infecciones oculares son producidas por bacterias y con menor frecuencia por virus. Las infecciones por hongos son raras y en la mayoría de los casos son debidas a gérmenes oportunistas. Dentro del amplio capítulo de las infecciones oculares, se incluirán las externas y anteriores, internas y posteriores, perioculares y orbitarias, tal y como lo hace García *et al.* (2015, p. 1234), como se verá a continuación:

1. Infecciones oculares externas y anteriores

- Conjuntivitis: bacterianas hiperagudas (purulentas, normalmente producidas por *Neisseria honorrhoeae*, que produce conjuntivitis grave en ocasiones bilateral) y agudas (catarral, puede tener diferente etiología siendo los gérmenes más frecuentes *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, etc), catarral subaguda (se produce principalmente por *Haemophilus influenzae*). Blefarconjuntivitis bacteriana crónica (siendo el patógeno más frecuente *S.aureus*, asociado a un cuadro de discreta inflamación de los bordes palpebrales y de los orificios meibomianos con colonización de estos y de los folículos) (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2015, p.8).
- Queratitis: la bacteriana es la invasión microbiana de la córnea que conduce, según su virulencia y patogenicidad, a la formación de un absceso estromal asociado a signos y síntomas inflamatorios. Por Herpes Simplex (causa frecuente de queratitis). Por *Acanthamoeba* (entre las queratitis parasitarias más importantes, se produce por lo general en pacientes con antecedentes de utilización de lentes de contacto, traumatismo corneal y contacto con agua contaminada) (Arrúa *et al.*, 2008, p.6)
- Uveítis anterior: también llamada iritis, ocurre cuando la inflamación se da en la cámara anterior del globo ocular, es decir, inflamación del espacio entre el iris y la córnea, causada principalmente por virus herpes simple tipo I. Es la forma más frecuente de uveítis siendo del 75-90 % del total de las uveítis. Siendo, además, la

forma más benigna. Por la uveítis anterior se suele tener el ojo rojo y doloroso, con intensa fotofobia (molestias muy acusadas cuando hay luz brillante). La visión muchas veces está conservada, aunque si la inflamación es severa, puede existir visión borrosa. Además, la pupila suele tener un tamaño más reducido que la del otro ojo (Toro *et al.*, 2017, p.100).

2. Infecciones oculares internas y posteriores

- Endoftalmitis o panofalmitis: es una seria inflamación ocular que, a pesar de los avances, puede tener consecuencias fuerte, ya que se base en una infección de varias estructuras internas del ojo y cavidades contiguas, que pueda conducir no solo a la pérdida de la visión, sino incluso a la pérdida del ojo. Particularmente, las últimas décadas han sido de gran interés por producirse en algunos casos como una complicación de la cirugía de catarata cirugía corneal, trauma ocular penetrante, entre otros (García *et al.*, 2015, p.1230).
- Uveítis posterior: la inflamación afecta las estructuras del fondo de ojo. Las coriorretinitis son infecciones localizadas en el segmento posterior que afectan a la retina y la coroides y se suelen acompañar de pérdida de visión. Con frecuencia, también existe cierta turbidez del humor vítreo en la vecindad del foco inflamatorio. En este tipo de uveítis, el ojo no suele estar enrojecido, pero sí puede notarse la visión borrosa (García *et al.*, 2015, p.1230).

3. Infecciones perioculares

Enfermedades de los párpados:

- Orzuelo: inflamación aguda localizada en la base de las pestañas que cursa con dolor, enrojecimiento e hinchazón. Generalmente, estafilocócica, de glándulas palpebrales y teniendo localización interna o externa. El orzuelo externo ocurre en

la superficie de la piel, en el borde de los párpados, mientras que el interno, se presenta sobre la conjuntiva tarsal. Ambos pueden ser secuela de una blefaritis aguda y pueden requerir escisión y drenaje del absceso (Secretaría de Salud, 2009).

- Chalazión: inflamación lipogranulomatosa crónica y estéril de la glándula de Meibomio. Puede ser espontánea o secundaria a un proceso infeccioso u obstrucción del conducto de drenaje de la glándula con acumulación de sebo y sobreinfección. En las lesiones tempranas está indicado el uso de compresas calientes. En caso de que la lesión sea recurrente, se debe pensar en tomar biopsia por la posibilidad de carcinoma de glándula de meibomio o de células escamosas. (Secretaría de Salud, 2009)
- Blefaritis: es una enfermedad crónica inflamatoria, multifactorial y frecuente de los párpados, con una variedad de cuadros inflamatorios del borde palpebral de curso crónico y aparición de múltiples exacerbaciones de carácter agudo, aunque la aparición ocurre usualmente en adultos de edad media, también puede iniciar en la infancia. Puede ser de dos tipos la anterior cuando afecta la parte externa del párpado donde inician las pestañas o posterior cuando afecta los orificios de la glándula de meibomio (Secretaría de Salud, 2010).

Enfermedades del sistema lagrimal:

- Dacrioadenitis aguda: es una inflamación no maligna de la glándula lagrimal, estas se encuentran situadas en la parte superior externa de la órbita ocular y son las responsables de la producción de lágrimas; que puede acompañar a infecciones locales o sistémicas, tanto virales como bacterianas o puede ser secundaria a traumatismo. En el caso de la dacrioadenitis aguda, con mucha frecuencia, se debe a una infección viral o bacteriana (García *et al.*, 2015, p. 1231).
- Dariocistitis: representa la infección más frecuente del sistema lagrimal. Es una inflamación del saco y conductos lacrimonasales que, al obstruirse, favorece la

acumulación de lágrimas y su posterior infección. Se considera como requisito esencial que exista estasis a nivel del sistema lagrimal, facilitando la infección y creando un círculo vicioso. La obstrucción que se genera en el conducto lagrimal, puede ser congénita o adquirida y afecta a pacientes de cualquier edad (Martínez *et al.*, 2008, p.33).

- **Canaliculitis:** es la inflamación de los canaliculos lagrimales y es un padecimiento poco frecuente, entre las causas se encuentra la infecciosa y por bacterias es poco frecuente, excepto, las canaliculitis por concreciones donde el *A. israelii* es el microorganismo más aislado. Una causa cada vez más común en la canaliculitis es un tapín del punto lagrimal retenido (tratamiento para sequedad del ojo) que ha migrado hacia el canaliculo desde el punto lagrimal. Entre los signos y síntomas se encuentran el lagrimeo, secreción, ojo rojo especialmente del lado nasal y sensibilidad leve a la palpación del lado afectado (Pérez *et al.*, 2013, p.1).

4. Infecciones orbitarias y periorbitarias

Según García *et al.* (2015, p.1231), la celulitis orbitaria es una infección generalmente bacteriana aguda que corresponde a una infección de los tejidos orbitarios por detrás del tabique orbitario que es frecuente en niños y se localiza en tejidos orbitarios preseptales o retroseptales. Afecta a la grasa y a los músculos cuando es retroseptal, originando exoftalmos, oftalmoplejias y dolor. En casos graves, alteración de la visión con alteración general.

Trastornos neurooftalmológicos

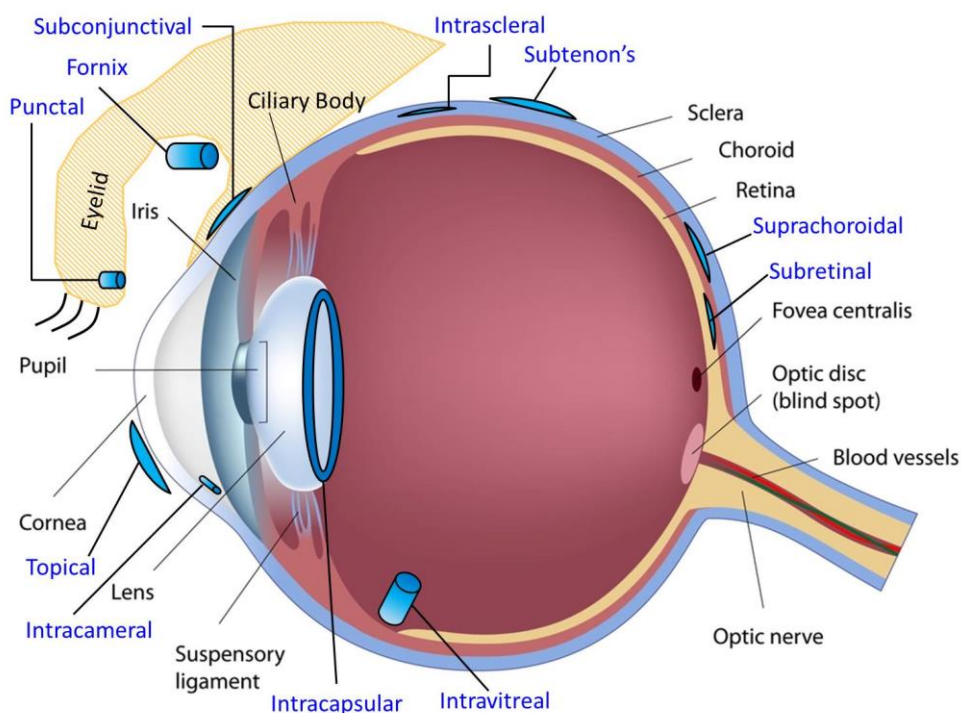
La disfunción de algunos nervios craneanos puede afectar el ojo, la pupila, el nervio óptico o los músculos extraoculares y sus nervios; por lo tanto, pueden ser considerados trastornos de los nervios craneanos o neurooftalmológicos. García *et al.* (2015, p.1231) manifiestan que estos también pueden incluir la disfunción de las vías centrales que controlan e integran el movimiento ocular y la visión. Pueden dividirse en los siguientes:

1. El Síndrome de Horner es una parálisis o paresis oculosimpática en la que existe ptosis unilateral y retraso en la dilatación pupilar entre otros signos diagnósticos.
2. El blefarospasmo esencial benigno es una distonía caracterizada por contracciones repetitivas sostenidas involuntarias (tónicas) y espasmódicas (clónicas) que incluyen el músculo orbicular, el procerus y la musculatura refractora.
3. El papiledema es un edema del disco óptico que se presenta secundario a un aumento de la presión intracraneal.
4. Las neuritis ópticas se caracterizan por un proceso inflamatorio del nervio óptico pudiendo ser desmielinizante, inflamatorio (papilitis), isquémica (no arterítica, arterítica temporal o craneal, diabética) y nutricional o tóxica.

Penetración de fármacos a través de barreras biológicas

Para que un tratamiento sea eficaz, el fármaco debe alcanzar el lugar de acción a concentración terapéutica y mantenerse en el órgano diana el tiempo necesario para ejercer su acción, lo cual implica la elección de la vía de administración más idónea en cada caso. Ambos factores (concentración y tiempo) dependen tanto de la absorción como de la eliminación del medicamento (Ambati *et al.*, 2000, p.531).

Figura 4. Vías de administración ocular



Nota: Hubel, 2004

Según manifiesta Arancibia *et al.* (2000, p.263), la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía tópica para el tratamiento de enfermedades oculares en las formas de dosificación clásicas (soluciones, suspensiones y pomadas), viene condicionada tanto por la naturaleza del principio activo (estructura química, peso molecular, propiedades fisicoquímicas) y de la forma farmacéutica, como por las especiales características anatomofisiológicas del aparato ocular.

Vía ocular

Según (2006), la penetración de fármacos al interior del ojo tras su administración por vía tópica ocular es uno de los retos más interesantes a los que se enfrentan las ciencias farmacéuticas. El objetivo del científico es, en este caso, conseguir atravesar las barreras protectoras del ojo sin dañar las estructuras oculares. Además, es importante mencionar que, a diferencia de otros, los epitelios de la superficie ocular no son zonas preparadas para la absorción, por lo que el tiempo de residencia de una formulación convencional se reduce a menos de dos minutos. A esto hay que añadir las

pérdidas generadas por la absorción sistémica del fármaco a través de la conjuntiva y el conducto nasolacrimal (García *et al.*, 2015, p.1233):

Urtti (2006, p. 1131) manifiesta que se estima que el porcentaje de sustancia activa capaz de alcanzar el segmento anterior del ojo está comprendido entre el 1-5 % de la dosis total administrada. Por esta razón, aunque el fármaco sea capaz de llegar al humor acuoso su difusión al segmento posterior resulta insignificante, en la mayoría de los casos. Las distintas barreras fisiológicas existentes en el ojo representan un reto para la administración de fármacos. La primera barrera que bloquea el paso de los fármacos es la película lagrimal. Se sitúa protegiendo a la córnea, que es la ruta principal de transporte de fármacos hacia el segmento anterior del ojo (Arancibia *et al.*, 2000, p.264).

La penetración de los fármacos cuando se administran por vía tópica ocular se puede llevar a cabo a través de la córnea (vía transcorneal) o a través de la conjuntiva y esclera (vía conjuntival/escleral). Según el manifiesto de Urtti (2006, p.1131), se sabe que la mayoría de las sustancias activas que se emplean por vía tópica se absorben empleando la ruta transcorneal. Por tanto, Hosoya, Lee y Kim (2005, p.227) mencionan que este hecho explica que, durante mucho tiempo, se pensara en la conjuntiva únicamente como una vía de eliminación. Hoy en día, se sabe que hay sustancias capaces de atravesar la conjuntiva llegando a alcanzar, en ciertas ocasiones, el segmento posterior.

Según el manifiesto de Sahoo *et al.* (2008, p.145), la córnea es una biomembrana transparente constituida por cinco capas: epitelio corneal, membrana de Bowman, estroma corneal, membrana de Descemet, la capa de DUA y endotelio corneal o epitelio posterior. Siendo importantes para la penetración de fármacos dentro del ojo, dada su alta permeabilidad selectiva. Es una estructura del ojo que permite el paso de la luz desde el exterior al interior del ojo, y protege el iris y el cristalino, Tiene algunas propiedades como la refracción.

En general, el epitelio de la córnea permite el paso de sustancias activas hidrofóbicas de pequeño tamaño a través de las células epiteliales por difusión (ruta transcelular) y el de sustancias hidrofílicas entre los espacios de las mismas en lo que se conoce como ruta paracelular. Al tratarse de un epitelio de descamación, tiene que existir los métodos para que las células se renueven de

forma continuada. Esta renovación se explica por medio del concepto de célula primordial o madre (Prausnitz y Noonan, 1998, p.1479).

García *et al* (2015) indican que la conjuntiva es una membrana mucosa que recubre aproximadamente el 80 % de la superficie ocular, siendo la porción externa del globo ocular y la cara interna de los párpados. Está formada por una porción bulbar que cubre la parte anterior del globo, excepto la córnea, y dos porciones palpebrales en las caras posteriores de los párpados superior e inferior. Entre las funciones de la conjuntiva se tienen mantener la superficie frontal del ojo húmeda y lubricada, proteger el ojo del polvo, escombros y microorganismos causantes de infecciones. Además, posee muchos vasos sanguíneos pequeños que proporcionan nutrientes al ojo y a los párpados (García *et al.*, 2015, p.1236).

Al igual que la córnea, el paso a través de la conjuntiva se puede llevar a cabo por la vía transcelular o paracelular. Si nos se centra en las propiedades generales de las sustancias activas, el tamaño molecular es el factor limitante de la ruta paracelular tanto de la córnea como de la conjuntiva. En un estudio con conejos mediante el uso de polietilenglicoles de pesos menores a 1000, se encontró que la conjuntiva era más permeable y menos restrictiva que la córnea (Hosoya, Lee y Kim, 2005, p.229).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto acerca de la vía ocular, se considera importante conocer los efectos de la innervación en el globo ocular para conocer la correcta forma de administración de fármacos oculares para el tratamiento oftalmológico.

Tabla 1. Efectos de la innervación del sistema nervioso autónomo en el globo ocular

| Acción | Nivel de Actuación | Efecto |
|----------------------------|---------------------------|---------------|
| Estimulación simpática | Músculo radial | Midriasis |
| Bloqueo simpático | Músculo radial | Miosis |
| Estimulación parasimpática | Músculo circular | Miosis |
| | Músculo radial | Acomodación |
| Bloqueo parasimpático | Músculo circular | Midriasis |
| | Músculo radial | Ciclopejía |

Nota: (García *et al.*, 2015, p. 1228)

Administración de fármacos oculares

García *et al.* (2015, p.1232) expresan que la administración de medicamentos constituye una de las responsabilidades más importantes, ya que se debe realizar en forma segura, oportuna y precisa. En cuanto a la administración de fármacos oculares, es decir, administración oftálmica, se aplican diferentes medicamentos en forma de colirios o ungüentos en la conjuntiva del ojo, con fines terapéuticos y/o diagnósticos, además de nuevas formas como las mencionadas más adelante en la presente investigación.

Terapéutica farmacológica

Terapia del glaucoma

García *et al.* (2015, p.1232) indica, en lo que respecta a la terapia farmacéutica del glaucoma, que, principalmente, va a considerarse con relación al glaucoma primario de ángulo abierto, ya que es el más frecuente. El tratamiento del glaucoma va dirigido a preservar la función visual. Los medios disponibles son de tres tipos: el tratamiento médico, el tratamiento con láser y el tratamiento quirúrgico.

En el caso de una detección temprana, puede haber tratamiento médico de utilidad como la láserterapia (trabeculoplastia). Si el proceso está muy avanzado, la opción terapéutica será la cirugía. La terapia lo que pretende es evitar el deterioro progresivo del nervio óptico intentando controlar la PIO, entendiendo por control no solo la disminución de esta, sino la no progresión en la alteración del campo visual y/o en la morfología papilar. Los fármacos utilizados en el tratamiento del glaucoma se describen a continuación (García *et al.*, 2015, p.1232).

Tabla 2. Fármacos antiglaucomatosos

| Grupo farmacológico | Mecanismo de Acción | Medicamentos |
|---------------------------------------|---|--|
| Medicación tópica | | |
| Colinérgicos de acción directa | Aumento de la eliminación de humor acuoso | Pilocarpina 1-2 % Aceclidina 2 % |
| Estimulantes adrenérgicos | Disminución de la producción de humor acuoso | Apraclonidina 0.5-1 % Brimonidina 0.2 % Clonidina 0.125 % Dipivalato epinefrina 0.1 % |
| Antagonistas beta adrenérgicos | Disminución de la producción de humor acuoso | Betaxolol 0.2-0.5 % Carteolol 1-2 % Levobunolol 0.5 % Timolol 0.23-0.5 % |
| Inhibidores de la anhidrasa carbónica | Disminución de la secreción de humor acuoso | Brinzolamida 1 % Dorzolamida 2 % |
| Análogos de prostaglandinas | Incremento del flujo de salida del humor acuoso a través de la vía uveoescleral | Latanaprost 0.005 % |
| Medicación sistémica | | |
| Agentes osmóticos | Cambio de gradiente osmótico entre sangre y ojo | Manitol sol 10-20 % iv Glicerina sol 50-75 % oral |
| Inhibidores de la anhidrasa carbónica | Disminución de la secreción de humor acuoso | Acetazolamida comp 250 mg Diclofenamida caps 50 mg |

Nota: (García *et al.*, 2015, p.1233)

Fármacos colinérgicos

Este tipo de fármacos tienen un efecto muscarínico, sobre los receptores del ojo, produciendo miosis y contracción del músculo ciliar. La miosis contribuye en la disminución de la presión intraocular únicamente en los glaucomas de ángulo estrecho, por su acción sobre el músculo ciliar, facilitando la salida de humor acuoso a través de este último. García *et al.* (2015, p.1232) manifiestan que la pilocarpina ha sido la base principal del tratamiento del glaucoma hasta hace pocos años. Provoca miosis y miopía acomodativa que no es bien tolerada en pacientes jóvenes o en aquellos que presentan cataratas, por lo que, en la actualidad, ha sido desplazada por otros fármacos que no tiene estos efectos indeseables.

Su principal indicación es en el tratamiento y prevención del glaucoma de ángulo cerrado. En el glaucoma crónico simple ya no constituye el tratamiento de elección desde la aparición de los betabloqueantes tópicos, pero continúa utilizándose en el glaucoma mixto (glaucoma crónico con ángulo estrecho). Si hay absorción sistémica, puede producirse sudoración, salivación excesiva, náuseas, hiperactividad gastrointestinal, dolor de cabeza, bradicardia e hipotensión (García *et al.*, 2015, p.1232).

Fármacos adrenérgicos

Los simpaticomiméticos no selectivos epinefrina y dipivefrina, reducen menos la PIO, según manifiestan García *et al.* (2015, p.1232), los betabloqueantes y mióticos. Por ello, la epinefrina se usa generalmente de forma inicial en el tratamiento de pacientes con PIO leve a moderada, o en combinación con otros agentes cuando solo se requiere un leve descenso de la PIO.

La epinefrina se puede usar en combinación con parasimpaticomiméticos, latanaprost e inhibidores de la anhidrasa carbónica. El efecto farmacológico antiglaucomatoso de la epinefrina es por aumento de la facilidad de salida a nivel de la malla trabecular del ángulo iridocorneal, y en mucha menor proporción, por disminución de la formación de humor acuoso a nivel del cuerpo ciliar (García *et al.*, 2015, p.1232).

Actualmente, la epinefrina ha sido desplazada por su profármaco, la dipivefrina o dipivalato de epinefrina, que confiere a la molécula un alto grado de liposolubilidad del cual carece la molécula original. Es importante hacer mención, ya que, según declara García *et al.* (2015), al ser un simpaticomimético, produce una midriasis escasa, pero que es suficiente como para que esté contraindicada en el glaucoma de ángulo estrecho, pues podría desencadenar una crisis de cierre angular. Por otra parte, esta midriasis es beneficiosa en pacientes con opacidades de cristalino.

La clonidina, agonista adrenérgico alfa-2, tiene un potencial hipotensor ocular comprobado, pero, debido a su gran permeabilidad a las membranas celulares, produce con cierta frecuencia hipotensión arterial. Más útil es la apraclonidina, un derivado de la clonidina con escasos efectos

sistémicos. Se utiliza para casos refractarios a otros fármacos y durante corto tiempo (en espera de cirugía). Otro fármaco cuya indicación es la reducción de la PIO, en casos de glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, es la brimonidina. Se administra cada 12 h (Urtti, 2006, p.220).

Según García *et al.* (2015, p.1232), los efectos adversos locales frecuentes en el caso de estos fármacos, son el edema de párpado, molestias, sensación de cuerpo extraño, picor e hiperemia. Esto está relacionado a que estos tipos de medicación reducen la producción de humor acuoso y aumentan su secreción hacia afuera del ojo, produciendo comúnmente reacciones alérgicas. A nivel sistémico, son mayores con brimonidina que con apraclonidina (mareos, sequedad de boca, y reducción de la tensión arterial y pulso).

Deben ser usados con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, problemas renales, enfermedad cerebrovascular, diabetes y en aquellos que toman medicamentos cardiovasculares, IMAO, antidepresivos tricíclicos y antihipertensivos. Para pacientes que no toleran terapias o donde las terapias existentes están contraindicadas, o no se tiene la respuesta adecuada a los betabloqueadores, este tipo de fármacos pueden representar una alternativa (García *et al.*, 2015, p.1233).

Antagonistas beta adrenérgicos

Según manifiestan Tamargo y Delpón (2011, p.9), los bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos (BBA) son un grupo de fármacos que producen un bloqueo competitivo y reversible de aquellas acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores β -adrenérgicos. En la actualidad, los BBA ocupan un importante papel en el tratamiento de diversos procesos cardiovasculares (hipertensión arterial, angina pectoris, arritmias, cardiomiopatía hipertrófica, prevención secundaria de la cardiopatía isquémica) y nocardiovasculares (ansiedad, glaucoma, migraña, hipertiroidismo, temblor).

Sin embargo, y aunque todos los BBA tienen la misma capacidad para bloquear los receptores β -adrenérgicos, existen importantes diferencias en sus propiedades farmacodinámicas (selectividad, actividad simpaticomimética intrínseca) y farmacocinéticas (hidro/ liposolubilidad).

El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la disminución de la presión ocular (intraocular), reduciendo la producción de humor acuoso y disminuyendo la velocidad con la que el fluido circula en el ojo. Su efectividad es superior a la pilocarpina y a la epinefrina. Además, su absorción es muy buena (García *et al.*, 2015, p.1233).

A continuación, un cuadro comparativo entre algunos betabloqueantes:

Tabla 3. Diferencias de acción de los betabloqueantes adrenérgicos tópicos

| Fármaco | Concentración | Selectividad por receptor b | Inicio (min) | Efecto máx. (h) | Duración (h) |
|-------------|---------------|-----------------------------|--------------|-----------------|--------------|
| Betaxolol | 0.25-0.5% | B1 | 30 | 2 | 12 |
| Carteolol | 1-2% | B1, B2 | - | - | 12 |
| Levobunolol | 0.5% | B1, B2 | <60 | 2-6 | 12-24 |
| Timolol | 0.25-0.5% | B1, B2 | 30 | 1-2 | 12-24 |

Nota: (García *et al.*, 2015, p.1234)

Según el manifiesto de García *et al.* (2015, p.1234), en el caso de los efectos secundarios, a nivel local, se pueden encontrar la sequedad de ojos, blefaritis, visión borrosa y, rara vez, conjuntivitis, queratitis y uveítis. Algunas reacciones locales pueden ser debidas a los excipientes, por lo cual se recomienda cambiar a otro tipo de formulación para mejorar tolerancia. Además, manifiesta Garg (2001, p.106) que, en el caso de los efectos sistémicos, son los más importantes, produciéndose descenso de la frecuencia cardiaca, disminución de la presión arterial, defectos en la conducción, broncoespasmo, efectos sobre el SNC, hipoglucemia y alteración del perfil lipídico.

En el caso del betaxolol, este tiene menos efectos sistémicos, ya que es más selectivo por el receptor beta, sin embargo, están contraindicados en pacientes asmáticos o con historia de enfermedad obstructiva de las vías aéreas, por riesgo de broncoespasmo, ya que se absorben por la córnea y pasan a la circulación sistémica. También, en pacientes con enfermedad pulmonar, fallo cardiaco congestivo, aterosclerosis, diabetes, miastenia gravis (García *et al.*, 2015, p.1234).

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica IAC, disminuyen la PIO debido a un descenso de la secreción del humor acuoso ciliar, a través de un bloqueo en la secreción activa de iones de sodio y bicarbonato desde el cuerpo ciliar al humor acuoso. García *et al.* (2015, p.1234) indican que los inhibidores tópicos de la AC (dorzolamida y brinzolamida) producen una disminución de la PIO sin los efectos sistémicos de los inhibidores orales. Se pueden emplear como único fármaco cuando existen contraindicaciones para los betabloqueantes o asociado a estos o a otros hipotensores. La tolerancia local es, en general, buena, aunque pueden producir ardor, escozor, blefaroconjuntivitis, etc. (

Los inhibidores orales (acetazolamida y diclofenamida) se añaden al tratamiento tópico cuando este no es suficiente para mantener un adecuado control de la enfermedad durante un corto periodo de tiempo, en espera del momento de la cirugía. Sin embargo, los efectos adversos hacen que un 30-50 % de los pacientes dejen la terapia. Los efectos secundarios incluyen parestesias, tinnitus, náuseas, anorexia, astenia, molestias gastrointestinales, acidosis metabólica, formación de cálculos renales, discrasias sanguíneas, etc. (García *et al.*, 2015, p.1234)

Agentes osmóticos

Los agentes osmóticos, según García *et al.* (2015, p.1234), reducen la presión intraocular mediante el paso de líquidos intraoculares hacia el plasma. Se utiliza en aquellas situaciones puntuales que precisan una disminución drástica de la PIO, como pueden ser los glaucomas agudos, glaucomas secundarios y como medicación preoperatoria en la cirugía de polo anterior (cataratas, glaucoma, etc.). Dan lugar a una diuresis osmótica y, en el caso del manitol, el efecto se prolonga con una diuresis hipoosmótica. El más utilizado en oftalmología es el manitol iv. También, puede utilizarse la glicerina oral.

Análogos de las prostaglandinas

Los fármacos análogos a las prostaglandinas actúan favoreciendo la salida de humor acuoso del ojo y así disminuyen la presión intraocular (PIO). En general, son los fármacos de primera elección en los pacientes diagnosticados de glaucoma primario, ya que son muy efectivos a la hora de controlar la presión intraocular PIO, son cómodos, pues solo se tienen que instilar una gota por la noche y los efectos adversos son relativamente leves. En función del paciente puede variar la efectividad, tolerancia y efectos adversos de los diferentes fármacos análogos de las prostaglandinas. En el caso de glaucoma de ángulo abierto y en hipertensión ocular, se tiene que el latanoprost es el prototipo de este grupo de antiglaucomatosos caracterizado por incrementar el flujo uveoescleral, indicado cuando otros fármacos están contraindicados. Es bien tolerado, pues produce menos efectos sistémicos que el timolol (García *et al.*, 2015, p.1234).

Es importante mencionar que los pacientes que utilicen este tipo de análogos tienen que estar en observación constante por la aparición de cambios en la coloración de los ojos, ya que este fármaco aumenta el pigmento marrón en el iris. También, se han descrito edemas maculares quísticos. Es una alternativa en monoterapia, o como terapia coadyuvante, en pacientes no respondedores, o intolerantes. Se administra 1 gota al día en instilación nocturna y puede ser administrado en combinación con otros antiglaucomatosos para control adicional de la PIO. Se han propuesto nuevas estrategias terapéuticas que permitan una reducción de la PIO de manera efectiva. Como parte de estas investigaciones, se ha propuesto el uso de cannabinoides, bloqueantes dopaminérgicos, IECAs, bloqueantes de los canales del calcio, etc. (García *et al.*, 2015, p.1235).

Infecciones bacterianas oculares

Conjuntivitis

Según manifiestan Garg (2001, p.111), en general, los casos moderados de conjuntivitis pueden tratarse de forma empírica con colirios antibióticos de amplio espectro que se pueden administrar inicialmente cada 2-3 h, de forma que el intervalo entre dosis puede incrementarse pasados los 2 o 3 primeros días si la respuesta clínica es adecuada. Suelen complementarse con una pomada ocular antibiótica, principalmente al acostarse

Asimismo, García *et al.* (2015, p.1235) comparten que, en el caso de conjuntivitis severas, la frecuente de administración de los colirios antibióticos será de cada hora y emplearse los antibióticos por vía conjuntival o por vía general. No deben administrarse corticoides ni anestésicos ni ocluirse el ojo. El tratamiento se ha de mantener 48 h después de que los síntomas hayan cesado.

1. Conjuntivitis bacteriana

Se utilizan colirios de tetraciclina, polimixina B gentamicina, tobramicina, norfloxacin o sulfacetamida, etc. El cloramfenicol tiene un buen espectro de acción y es especialmente útil frente a *Haemophilus spp* y *Moraxella spp*. En la conjuntivitis aguda, si los agentes etiológicos son Gram +, debe iniciarse tratamiento tópico con bacitracina o eritromicina y, una vez confirmado el diagnóstico de laboratorio, se iniciará tratamiento sistémico. Según García, *et al.* (2015, p.1235), si están implicados los Gram–, se utilizará ciprofloxacino, ofloxacino, gentamicina o tobramicina en gotas, que suelen ser efectivos. También, puede utilizarse bacitracina o polimixina en gotas o pomada.

En la conjuntivitis subaguda, conviene utilizar la vía sistémica para evitar la diseminación y como profilaxis del síndrome conjuntivitis-otitis media. El incremento en las cepas de *Haemophilus influenzae* productoras de betalactamasas aconseja la utilización de antimicrobianos resistentes a la acción de estas enzimas, como amoxi-clavulánico, cefuroxima, cefixima o azitromicina (García *et al.*, 2015, p.1235).

En caso de realizar tratamiento tópico, deben utilizarse combinaciones de polimixina y bacitracina, trimetoprima y polimixina B o ciprofloxacino. En la conjuntivitis crónica, puede utilizarse tetraciclinas, eritromicina, bacitracina, polimixina B, tobramicina o gentamicina por vía tópica, gotas o pomada oftálmica. Según García *et al.* (2015, p.1235), la conjuntivitis hiperaguda gonocócica, tras la toma de muestras para estudios microbiológicos, requiere un tratamiento sistémico que debe instaurarse inmediatamente:

- En los adultos debe asociarse tratamiento sistémico con ceftriaxona IM o iIV y tópico con bacitracina o penicilina. Si aparecen úlceras corneales o en caso de alergia a los betalactámicos, se aconseja aplicar gotas de ciprofloxacino u ofloxacino.
- En recién nacidos (oftalmia neonatorum), el tratamiento de elección es ceftriaxona (25-50 mg/kg) por vía IM o IV durante al menos 72 h, sustituyendo por cefotaxima si existe hiperbilirrubinemia.

La profilaxis de la oftalmia neonatal se realiza mediante la aplicación de una pomada de clortetraciclina u oxitetraciclina al 1 % o eritromicina al 0,5 % en los 30 primeros minutos del nacimiento.

2. Conjuntivitis no bacteriana

En la conjuntivitis por *Chlamydia trachomatis*, siendo este, el principal agente infeccioso causante de ceguera a nivel mundial, está indicado el tratamiento por vía sistémica en los niños debido a la afectación sistémica y en los adultos si coexiste una infección genital. En la conjuntivitis clamidial del adulto se administra tetraciclinas (doxiciclina) o macrólidos (eritromicina o azitromicina) por vía oral durante 2 semanas. En el caso de los niños suele utilizarse eritromicina por vía oral. También, es útil la rifampicina, pero es preferible utilizar las anteriores. En la conjuntivitis por inclusión son efectivos las tetraciclinas y la eritromicina por vía oral. (García *et al.*, 2015, p.1235):

En el caso de las conjuntivitis de origen vírico, García *et al.* (2015, p.1236) manifiestan que los antibióticos solo resultan útiles para prevenir la sobreinfección. A excepción de los virus del grupo Herpes, no existe un antivírico específico, por lo que el tratamiento es sintomático (vasoconstrictores y corticoides en algunas ocasiones) y cobertura antibiótica profiláctica. Se cree que la rifampicina puede tener actividad frente a algunos virus, así como las tetraciclinas. En el caso del herpes, puede ser efectivo el tratamiento con aciclovir tópico o trifluridina.

Queratitis

1. Queratitis bacteriana

Según García *et al.* (2015, p.1236), la queratitis bacteriana es una grave afección en la que es inexcusable la toma de muestras para Gram, cultivo y antibiograma. El tratamiento debe ser enérgico y no limitarlo a la vía de administración tópica. Para obtener la penetración adecuada en el estroma corneal y tener buena tolerabilidad, por lo que los antibióticos recomendados a utilizar son aquellos de amplio espectro. No están indicadas las pomadas, pues, a pesar de que prolongan, el tiempo de contacto del antibiótico con la córnea, la liberación de este es muy variable e impide la correcta eliminación de secreciones.

Los antibióticos tópicos, ya sea en forma de colirios o ungüentos, se utilizan en oftalmología para tratar las queratitis. En el caso de los colirios, existentes en el mercado son de baja concentración (en algunos casos no permiten obtener concentraciones por encima de la concentración mínima inhibitoria, CMI), por lo que es preciso prepararlos como fórmula magistral, a pesar de que la penetración de los fármacos se ve favorecida por la desepitelización que se presenta en esta patología (García *et al.*, 2015, p.1236).

Los colirios fortificados tienen el inconveniente de que pueden interferir en la cicatrización corneal. Se aconseja iniciar tratamiento con una cefalosporina (cefazolina) en colirio junto con un aminoglucósido fortificado (gentamicina, tobramicina o kanamicina), cuando se encuentre a la espera de los exámenes de laboratorio. En caso de sospecha de *S. aureus* resistente. sustituir la cefazolina por colirio de vancomicina. Otra alternativa válida es emplear una quinolona fluorada como ciprofloxacino al 0,3 % (Lin, C y Boehnke, 2000, p. 204).

La vía subconjuntival permite obtener valores por encima de la CMI durante 12-24 horas. Si el resultado del Gram, junto con la clínica, sugiere infección por *Pseudomonas* se inicia tratamiento tópico con tobramicina. Todo ello se acompaña de tratamiento complementario (ciclopléjicos para evitar la iritis, inhibidores enzimáticos. etc.). Como alternativa puede aplicarse amikacina, ticarcilina o ceftazidima en colirio (Lin, C y Boehnke, 2000, p. 204).

2. Queratitis vírica

Para Lin y Joehnke (2000, p.205) en el caso de la queratitis herpética, el tratamiento se basa, sobre todo, en métodos farmacológicos, por ejemplo, las gotas oculares antivirales y los medicamentos antivirales orales pueden ser eficaces. Sin embargo, es posible que estos medicamentos no eliminen el virus por completo, por lo que la queratitis viral puede reaparecer. El aciclovir tópico al 3% constituye en la actualidad el tratamiento de elección junto con gotas ciclopéjicas, quedando la vidarabina, idoxuridina y trifluridina como fármacos alternativos.

3. Queratitis fúngica

La queratitis fúngica es una infección de la córnea, la cual causa dolor, disminución de la visión, sensibilidad a la luz, y lagrimeo o secreción del ojo que, por lo general, se desarrolla muy rápidamente y, si no es tratada, puede causar ceguera. El tratamiento de la queratitis fúngica requiere gotas oculares antifúngicas y medicamentos antifúngicos orales. La natamicina es el colirio tópico de elección en el tratamiento inicial de las úlceras corneales micóticas, ya que tiene un amplio espectro con mínima irritación corneal. Como fármacos alternativos por vía tópica suelen utilizarse la anfotericina B, o un derivado imidazólico, que tienen el inconveniente de no estar disponibles y deben prepararse como fórmula extemporánea (Lin, C y Boehnke, 2000, p. 204-205).

4. Queratitis parasitaria

La infección parasitaria progresa originando una ulceración de la córnea y puede dar como resultado ceguera en casos muy graves. Es muy difícil de diagnosticar y tratar, ya que se confunden a menudo con la queratitis herpética, fúngica o microbacteriana. La fumagilina se utiliza para la queratoconjuntivitis por microsporidiosis. La infección por *Acanthamoeba* requiere tratamiento con isetionato de propamidina al 0,1 % (medicamento extranjero), digluconato de clorhexidina al 0,02 % o clotrimazol al 1 % (Lin, C y Boehnke, 2000, p. 204).

Uveítis

1. Uveítis anterior

La iritis que afecta la parte frontal del ojo ocurre con la inflamación en la cámara anterior del glóbulo ocular. El tratamiento de la queratouveítis herpética se realiza con aciclovir por vía oral (400 mg cinco veces al día durante 14 días), aciclovir en pomada oftálmica y gotas ciclopéjicas. Cuando se origina iridociclitis, el tratamiento será de 800 mg cinco veces al día durante 14 días. En el caso de sífilis adquirida puede causar uveítis, frecuente en VIH +, cuyo tratamiento es la penicilina intravenosa a altas dosis (20 x 106 UI/día durante 20 días) (García *et al.*, 2015, p.1236).

2. Uveítis posterior

Según García *et al.* (2015, p.1236), el citomegalovirus puede originar una coriorretinitis (frecuente en VIH +) cuyo tratamiento es ganciclovir intravenoso o en inyección intravítrea. El foscarnet y el cidofovir también se han administrado por vía intravítrea. La uveítis posterior se produce muy frecuentemente por *Toxoplasma gondii*, produciendo retinocoroiditis. El tratamiento se realiza con sulfamidas, pirimetamina (25-50 mg/día v.o.), ácido folínico (5mg/día 3 veces por semana) o altas dosis de clindamicina (300-900 mg/día).

Las infecciones por candida producen coriorretinitis hasta en un 28 % de los pacientes con candidemia, cuyo tratamiento puede ser suficiente con la anfotericina B, pero, a veces, puede ser necesario añadir fluorocitosina v.o. por su gran penetración en el vítreo. Si la afectación vítrea es muy intensa (endofalmitis), puede ser necesario la administración de anfotericina B intravítrea (Anexo 2).

Endofalmitis

El principal riesgo de endofalmitis es la exposición intraocular a la flora de la superficie ocular. De esta forma, es importante mencionar que, en el caso de antibióticos que cruzan la barrera hematoencefálica, alcanzarán buenas concentraciones intraoculares. Las cefalosporinas de tercera

generación y las quinolonas como ofloxacino y ciprofloxacino tienen buena penetración y pueden ser utilizadas para las endoftalmitis por Gram- (García *et al.*, 2015, p.1237).

Según García *et al.* (2015, p.1237), en el caso de endoftalmitis por estafilococos negativos, es útil la vancomicina. La antibioterapia intravítrea con las formulaciones que aparecen reflejadas en el anexo II es la recomendada, así se puede emplear en el tratamiento empírico inyecciones intravítreas de 0,1 ml de vancomicina (1 mg) junto con amikacina (0,4 mg) o ceftazidima (0,2 mg) y un corticoide como dexametasona (0,4 mg). En caso de endoftalmitis fúngica, anfotericina B intravítrea (5 µg). Para el tratamiento tópico ciprofloxacino asociado a vancomicina (15 mg/ml) y tobramicina (14mg/ml) por vía tópica cada 2-4 h. También, se emplean gotas ciclopéjicas para reducir el espasmo ciliar. (p.1237)

Infecciones perioculares

1. Infecciones palpebrales

Según García *et al.* (2015, p.1237), las blefaritis se producen cuando se tiene bacterias y secreciones aceitosas en la base de las pestañas, las mismas, son persistentes y difíciles de tratar en gran parte del tiempo. Como tratamiento, está recomendado en este tipo de patología, la aplicación de compresas calientes, adicionalmente, se recomienda la aplicación de bacitracina, eritromicina o tetraciclina tópica, administrada 3-4 veces al día. La administración continuada durante 1-3 meses puede prevenir las recurrencias.

En el caso de patógenos resistentes a la meticilina, se empleará vancomicina, ciprofloxacino u ofloxacino. Si se asocia a rosácea, conviene administrar tetraciclina o doxiciclina vía oral. Se recurre a la vía sistémica en los casos resistentes o de blefaritis crónica severa. En el caso de los orzuelos, García *et al.* (2015, p.1237) manifiestan que suelen drenar espontáneamente y se tratan con aplicación de compresas calientes y pomada antibiótica (bacitracina y eritromicina) administrada 3-4 veces al día. Los orzuelos internos requieren en ocasiones asociar un tratamiento sistémico oral con cloxacilina o amoxi-clavulánico.

2. Infecciones de las vías lacrimales

En cuanto a las infecciones de las vías lacrimales, García *et al.* (2015, p.1237) mencionan dacrioadenitis que es una inflamación de la glándula lacrimal de carácter crónico o agudo. El tratamiento se establece con cloxacilina o amoxicilina + clavulánico por vía oral. En los niños, una cefalosporina de 2ª o 3ª generación por vía parenteral. En el caso de canaliculitis por *Actinomyces*, el tratamiento se realizará por irrigación de los canaliculos con sulfacetamida al 10% o bencilpenicilina, y como alternativa, clindamicina. (p.1237)

En las dacriocistitis agudas los antibióticos tópicos son de escasa efectividad, ya que los microorganismos se localizan en la mucosa, por lo que es imprescindible la administración conjunta por vía sistémica de cloxacilina, amoxicilina-clavulánico o clindamicina, junto con antiinflamatorios. En los niños, los casos más graves se deben tratar con cefalosporinas de 2ª o 3ª generación. En las formas crónicas, se pueden realizar irrigaciones de soluciones de tobramicina o bacitracina, requiriendo a veces drenaje quirúrgico. (García *et al.*, 2015, p.1238)

Tabla 4. Antibióticos utilizados en patologías oculares

| Antimicrobianos | Observaciones |
|------------------------------------|--|
| Penicilinas | |
| Penicilina G (bencilpenicilina) | Bactericida poco empleado por resistencias frecuentes. Antagonismo potencial con tetraciclinas y macrólidos. |
| Fluorquinolonas | |
| Ciprofloxacino | Bactericida de amplio espectro. Usado como profilaxis en úlceras corneales. No usar en niños <1 año. |
| Norfloxacino | Bactericida de amplio espectro. Evitar su utilización en los niños. |
| Lomefloxacino | Bactericida de amplio espectro. Evitar su utilización en niños. Poca experiencia. |
| Ofloxacino | Bactericida de amplio espectro. Evitar su uso en niños. |
| Tetraciclinas | |
| Oxitetraciclina | Bacteriostático de perfil similar a clortetraciclina. También está indicado en el tracoma y la oftalmia neonatal. No utiliza en embarazo y lactancia. |
| Clortetraciclina | Bacteriostático también indicado en el tracoma y en la profilaxis de la oftalmia neonatal (1 aplic. en cada ojo en los 30 primeros minutos). Contraindicado en embarazo y lactancia. |

| Aminoglucósidos | |
|--|---|
| Dihidroestreptomicina | Bactericida similar a gentamicina. Menos activa frente a Pseudomonas. |
| Gentamicina | Bactericida de amplio espectro |
| Neomicina | Bactericida similar a gentamicina. Produce reacciones alérgicas en 5-10% en tratamientos prolongados (>1 semana) |
| Tobramicina | Bactericida similar a gentamicina y más eficaz contra Pseudomonas. |
| Otros | |
| Eritromicina | Bacteriostático macrólido activo frente a cocos G+ aunque S. aureus puede ser resistente. Puede utilizarse en la oftalmia neonatal. |
| Rifampicina | Bactericida de amplio espectro también utilizado en la oftalmia neonatal. |
| Ácido fusídico | Antimicrobiano con buena acción predominante sobre G+, especialmente S.aureus |
| Cloranfenicol | Bacteriostático de amplio espectro y con buena penetración. De segunda elección cuando otros antibióticos no son eficaces. Puede producir discrasias hemáticas idiosincrásicas. |
| Sulfacetamida | Sulfamida de amplio espectro, pero poco empleado por la aparición frecuente de resistencias. |
| Combinaciones | |
| Neomicina + Oxitetraciclina | La asociación de polimixina y neomicina presentan una acción sinérgica. La gramicidina tiene un espectro similar al de la penicilina G. Son activas frente a cocos Gram + como estafilococo, estreptococo y cocos anaerobios, y frente a cocos Gram – como meningococo y gonococo. No son efectivas frente a la mayoría de gérmenes Gram -. |
| Polimixina B + Trimetoprim | |
| Gramicidina + Neomicina + Polimixina B | |
| Antifúngicos tópicos | |
| Natamicina | Activo frente a Candida y Fusarium spp |
| Antivirales | |
| Aciclovir | Útil en infecciones herpéticas |
| Trinfluridina | Antiherpético tópico de segunda elección |

Nota: (García *et al.*, 2015, p.1238)

Terapia antialérgica ocular

Los antihistamínicos tópicos son los agentes de elección para el alivio de los síntomas en las conjuntivitis alérgicas (Tabla 5). García *et al* (2015, p.1237) manifiestan que pueden administrarse de forma sistémica o tópica. Algunos autores indican que, en la fase aguda de la conjuntivitis alérgica, los corticoides tópicos son los fármacos de elección. Cuando remite el brote

agudo, pueden emplearse antihistamínicos H1 tópicos. En profilaxis, pueden emplearse el cromoglicato o nedocromilo (estabilizadores de mastocitos). El uso de vasoconstrictores como descongestivos tiene una indicación controvertida.

Tabla 5. Preparados tópicos para la conjuntivitis alérgica

| Grupo farmacológico | Fármaco |
|--|-----------------------|
| Antihistamínicos | Azelastina |
| | Clorfeniramina |
| | Emedastina |
| | Levocabastina |
| Inhibidores de la degranulación los mastocitos | Cromoglicato disódico |
| | Lodoxamida |
| | Neocromilo |

Nota: (García *et al.*, 2015, p. 1239)

Midriáticos y ciclopéjicos

Los midriáticos y ciclopléjicos son muy usados en oftalmología, ya sea para fines terapéuticos o diagnósticos. Según la OMS (2004), debe distinguirse ambos tipos de fármacos, pues los midriáticos producen una dilatación pupilar por su acción sobre la musculatura del iris, mientras que los ciclopléjicos causan parálisis del músculo ciliar, con parálisis de la acomodación. Por ejemplo, en pacientes con pigmentación oscura del iris, se requieren mayores concentraciones de midriáticos y hay que tener precaución para evitar la sobredosificación. Se clasifican en dos grandes grupos:

1. Agonistas adrenérgicos (agentes simpaticomiméticos)
 - Adrenalina (Epinefrina).
 - Fenilefrina.

El efecto de los agentes simpaticomiméticos sobre el ojo incluye la dilatación pupilar, incremento en la salida del humor acuoso y la vasoconstricción (efectos alfa-adrenérgicos), relajación del músculo ciliar y disminución en la formación del humor acuoso (efecto beta-adrenérgico). El fármaco más utilizado es la fenilefrina. Se utiliza en procedimientos de diagnóstico

(examen de fondo de ojo) y en otras patologías como uveítis, glaucoma de ángulo abierto y antes de la cirugía intraocular. La dilatación máxima ocurre entre los 45-60 min y la pupila retorna al tamaño real a las 4-6 h (García *et al.*, 2015, p.1239).

En el caso de efectos adversos, García *et al* (2015, p.1239) mencionan que la fenilefrina puede originar una miosis de rebote y puede disminuir la respuesta midriática a la terapia en pacientes ancianos. Los efectos sistémicos incluyen efectos cardiovasculares como palpitaciones, taquicardia, extrasístoles, arritmias cardiacas, hipertensión y dolor de cabeza, pero suelen disminuir a lo largo del tratamiento.

El uso tópico puede producir escozor en la instilación inicial, visión borrosa y rara vez maculopatía con escotoma central que revierte cuando se interrumpe el tratamiento. Otros efectos incluyen bradicardia refleja, embolismo pulmonar, infarto de miocardio asociado a reacciones cardiacas. En ocasiones, la instilación de la fórmula al 10 % en la conjuntiva origina elevación de la presión arterial. Está contraindicado en glaucoma de ángulo estrecho, pacientes con diabetes insulino-dependiente, hipertensos que reciban reserpina o guanetidina, en tratamiento con IMAO, aneurismas, enfermedad cardiaca y ancianos (García *et al.*, 2015, p.1239).

2. Anticolinérgicos tipo antimuscarínico

- Alcaloides naturales: Atropina y Escopolamina.
- Alcaloides semisintéticos: Homatropina.
- Sintéticos: Ciclopentolato y Tropicamida.

Este tipo de fármacos bloquea la respuesta de los músculos del iris y del cuerpo ciliar a la estimulación colinérgica produciendo dilatación (midriasis) y parálisis de la acomodación (cicloplejia). Los efectos oculares de los diferentes fármacos de este grupo son similares, variando únicamente la intensidad de los mismos (Tabla 6). Estos efectos son los derivados del bloqueo parasimpático ocular y de la midriasis parálitica asociada a la cicloplejia o bloqueo del músculo ciliar (García *et al.*, 2015, p.1240).

Tabla 6. Diferencias en la acción de los midriáticos y ciclopléjicos

| Fármaco | Midriasis | | Cicloplejia | | Conc. |
|----------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|--------|
| | Efecto Máx. (min) | Recuperación (Días) | Efecto Máx. (min) | Recuperación (Días) | |
| Atropina | 30-40 | 7-10 | 60-180 | 6-12 | 0.5-1% |
| Homatropina | 40-60 | 1-3 | 30-60 | 1-3 | 1-2% |
| Escopolamina | 20-30 | 3-7 | 30-60 | 3-7 | - |
| Ciclopentolato | 30-60 | 1 | 25-75 | 0.25-1 | 0.5-1% |
| Tropicamida | 20-40 | 0.25 | 20-35 | <0.25 | 1% |

Nota: (García *et al.*, 2015, p. 1239)

García *et al.* (2015, p.1240) manifiestan que el efecto sobre las fibras musculares longitudinales ciliares puede inducir un aumento de la presión intraocular, por disminución de la apertura a nivel de la malla trabecular, por donde filtra el humor acuoso. Están contraindicados en caso de glaucoma de ángulo cerrado. Son utilizados en procedimientos de diagnóstico y en diferentes condiciones patológicas del ojo como en el tratamiento del estrabismo en niños (esotropía) y en la uveítis. Son los más utilizados en la refracción ciclopéjica. Los efectos adversos de su utilización tópica son: incremento de la presión intraocular, sensación de escozor y quemazón, reacciones alérgicas en el párpado, hiperemia, congestión vascular, conjuntivitis folicular, edema, exudado, fotofobia y dermatitis eccematoide.

Los efectos adversos sistémicos incluyen toxicidad sistémica con acaloramiento y sequedad de la piel, visión borrosa, fotofobia con o sin máculas oculares, sequedad de la boca y de la nariz, anhidrosis, fiebre, pulso rápido, distensión de la vejiga, alucinaciones y pérdida de coordinación neuromuscular. Las reacciones severas se manifiestan con hipotensión con depresión respiratoria progresiva, coma, parálisis medular. Otros efectos adversos son disrritmias cardiacas especialmente en pacientes con cirugía de glaucoma, dolor de cabeza, reacciones alérgicas y manifestaciones tóxicas anticolinérgicas (García *et al.*, 2015, p.1241).

Anestésicos locales

García *et al.* (2015, p.1941) expresan que la anestesia local en los ojos puede conseguirse con la aplicación de colirios o por infiltración en los nervios sensoriales. Están indicados para la anestesia por infiltración y para cualquier tipo de cirugía ocular anestésica. Se utilizan por su acción sobre la córnea y conjuntiva con objeto de extirpar cuerpos extraños o suturas, para determinar la presión intraocular (tonometría), para visualizar el ángulo de la cámara anterior (gonioscopia) y para intervenciones quirúrgicas menores.

El uso tópico de los anestésicos puede causar escozor moderado y sensación de quemazón, vasodilatación, disminución del parpadeo, edema corneal, disminución de la mitosis epitelial, descamación epitelial, lenta curación epitelial, queratitis epitelial, (debido a una falta de lubricación ante la ausencia de reflejo palpebral), reacciones alérgicas del párpado y la conjuntiva e iritis. (García *et al.*, 2015, p. 1242)

La automedicación con estos preparados es peligrosa por la posibilidad de encubrir cuerpos extraños y producir erosiones corneales. Los efectos adversos más habituales sistémicos, a nivel del SNC, del sistema cardiovascular y, por reacciones alérgicas, se relacionan con la dosis y puede ser debido a una rápida absorción en el sitio de administración y por disminución de la tolerancia (García *et al.*, 2015, p. 1242).

Agentes de diagnóstico

García *et al.* (2015, p.1242) indican que, como agentes de diagnóstico en la detección y control de alteraciones de la visión, se utiliza la fluoresceína para demostrar los defectos del epitelio corneal. Exhibe un alto grado de ionización a pH fisiológico por lo que no penetra en el epitelio corneal intacto. La fluoresceína tiñe los defectos del epitelio de un color verde brillante, difunde al espacio intercelular, promueve el crecimiento de *Pseudomonas*, colorea las lentes de contacto y no tiñe las células desvitalizadas ni el moco.

Se administra como solución tópica o en tiras de papel impregnadas de fluoresceína. Debido a que la solución es susceptible a la contaminación bacteriana, los colirios en multidosis se presentan con clorobutanol o timerosal. Se comercializa en colirio al 2 % y se utiliza para la detección de cuerpos extraños o abrasión corneal instilando 1-2 gotas de la solución (García *et al.*, 2015, p. 1242).

La rosa de bengala es un derivado iodado de la fluoresceína. Al contrario de la fluoresceína, tiñe las células desvitalizadas y la mucina de un color rojo brillante, existiendo correlación entre la intensidad de la coloración y la severidad de los defectos celulares. Se utiliza como agente de diagnóstico para el examen ocular rutinario o cuando se sospecha alteraciones en la superficie corneal o el tejido de la conjuntiva (García *et al.*, 2015, p. 1242).

Tratamiento del ojo seco

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la lágrima y superficie ocular que resulta en síntomas de discomfort, distorsión de la visión e inestabilidad de la película lagrimal, teniendo esta última el potencial de producir un deterioro de la superficie ocular. Aunque son numerosas las causas que pueden provocar el ojo seco, esta condición ocurre fundamentalmente como consecuencia de un aumento de la evaporación o déficit de la película lagrimal. El tratamiento más frecuente del ojo seco es la sustitución de las lágrimas mediante el aporte de lágrimas artificiales. La lágrima artificial consta normalmente de una serie de elementos básicos (García *et al.*, 2015, p. 1240):

- Agua, forma el 98% de la lágrima artificial.
- Solución salina isotónica o hipotónica que mantienen el pH: cloruro sódico, cloruro potásico, cloruros de calcio y magnesio, bicarbonato sódico, fosfato sódico dibásico, borato sódico.
- Sustancias que alargan su permanencia sobre la superficie ocular y la viscosidad: derivados alquílicos de la celulosa (metilcelulosa, hidroxipropil- metilcelulosa,

hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa), alcohol de polivinilo, povidona, dextranos, propilenglicol e hialuronato sódico.

- Conservantes, que pueden producir reacciones de hipersensibilidad y producir irritación ocular: clorobutanol, timerosal, EDTA, metilparaben y etilparaben. También se han añadido lípidos y vitaminas a los lubricantes oculares (fosfolípidos derivados y retinol), ya que los preparados de vitamina A tópica han demostrado ser efectivos en la queratoconjuntivitis límbica superior y en el ojo seco.

Estas soluciones son seguras. Los efectos oculares son enrojecimiento, escozor moderado, visión borrosa temporal, molestia ocular, reacciones de hipersensibilidad. El segundo método más utilizado para la lubricación ocular es la aplicación tópica de petrolatum, lanolina, vaselina y aceites minerales. Cuando se instilan dentro del ojo se disuelven a la temperatura ocular y se dispersan con los fluidos lagrimales. Son aplicados, generalmente, en el interior del saco conjuntival, en especial, por la noche al mantener una adecuada humedad, sin embargo, dependiendo de la severidad pueden ser utilizados durante el día y antes de aplicar cualquier solución previa (García *et al.*, 2015, p. 1242).

Se han utilizado diversos medicamentos para estimular la producción de la lágrima, la más usada la eledoisina (beta-adrenérgico) que estimula la secreción lagrimal y salivar y que se ha usado en el síndrome de ojo seco, ya sea por tratamiento tópico o sublingual, aunque los resultados no han sido concluyentes. Otro fármaco que se está utilizando es la bromhexina, pero se requiere que la glándula lacrimal esté intacta, que en muchos pacientes están destruidas por enfermedades u ocluidas (García *et al.*, 2015, p. 1242).

El uso de parasimpáticomiméticos (pilocarpina) tampoco es habitual, ya que, si bien, produce un aumento en la producción lagrimal suele provocar una congestión ocular que la hace mal tolerada, además de su efecto cataratogénico a largo plazo. Algunas fórmulas magistrales se han propuesto en el síndrome de sequedad ocular. La acetilcisteína formulada en lágrimas artificiales se utiliza para disminuir la viscosidad y la cantidad de moco en la capa precorneal del ojo en pacientes con queratoconjuntivitis seca (García *et al.*, 2015, p. 1242).

Antiinflamatorios no esteroideos

Inhiben las enzimas ciclo-oxigenasa y lipooxigenasa, lo que produce una inhibición de la síntesis de prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos. A nivel ocular, las prostaglandinas producen miosis, incremento de la permeabilidad vascular, hiperemia conjuntival y cambios en la presión intraocular, interviniendo en los procesos inflamatorios. Su uso en oftalmología es más seguro que el de los corticoides, debido a los efectos secundarios de estos últimos. Los antiinflamatorios no esteroideos están indicados en las siguientes situaciones (García, 2015, p. 2229):

- Inhibición de la miosis intraoperatoria, manteniendo la midriasis.
- Prevención y tratamiento del edema macular quístico.
- Cirugía de catarata.
- Uveítis.
- Escleritis.
- Conjuntivitis alérgica.
- Reducción de las molestias postoperatorias.

Corticoesteroides oftálmicos

Los corticoesteroides tópicos son muy útiles ante inflamaciones y agresiones de la conjuntiva y del segmento anterior del ojo. Pueden controlar la inflamación local minimizando la absorción sistémica. La potencia antiinflamatoria depende de la concentración del preparado, la frecuencia de la administración, la potencia intrínseca del corticoide y su biodisponibilidad. Los preparados disponibles en Costa Rica se detallan en la Tabla 9 (García *et al.*, 2015, p. 1240).

Tabla 7. Fármacos corticoesteroides oftalmológicos

| Débiles | Intermedios | Potentes |
|---------|-------------|----------|
|---------|-------------|----------|

| | | |
|---|----------------------------------|---|
| Medrisona (no disponible como monocomponente) | Fluorometolona Hidrocortisona | Clobetasona, Dexametasona Prednisolona |
|---|----------------------------------|---|

Notas: (García *et al.*, 2015, p.1243)

La utilización de corticosteroides tópicos en los ojos se ha asociado con el aumento de la presión intraocular, que suele revertir al cesar la administración, si bien, cuando esta se prolonga, podría producirse pérdida de visión permanente. Existe una marcada variabilidad en la aparición de este efecto adverso, dependiendo de la potencia y concentración del medicamento, de la duración del tratamiento y de la predisposición genética (García *et al.*, 2015, p. 1243).

Según el manifiesto de Ossmwald y Kang (2015, p.2608), la aplicación prolongada de corticoides puede dar lugar al desarrollo de glaucoma con daño del nervio óptico, alteraciones en la agudeza visual y cataratas. Nunca debería utilizarse un corticosteroide tópico para tratar un síndrome de ojo rojo sin diagnosticar. Sin embargo, García *et al.* (2015, p. 1243) mencionan que los corticoides están indicados en oftalmología en procesos inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, de la córnea o del segmento anterior del globo ocular con objeto de reducir el edema y la inflamación.

Debido a sus posibles efectos secundarios y al elevado riesgo de su uso sin un diagnóstico adecuado, la prescripción de los corticoides tópicos oculares debe ser realizada solo por un oftalmólogo. Entre las numerosas indicaciones de los corticoides destacan la uveítis asociada a enfermedades sistémicas (artritis reumatoide, lupus, etc.) o a trauma, blefaritis alérgica que no responde a antihistamínicos, postoperatorio de cirugía de cataratas (García *et al.*, 2015, p. 1243).

Las asociaciones de corticoides y antiinfecciosos deben ser prescritas siempre bajo la supervisión de un oftalmólogo. Aunque estas asociaciones a dosis fijas parecen ilógicas desde el punto de vista farmacológico, pueden ser de utilidad desde el punto de vista clínico en aquellos procesos inflamatorios oculares en los que existe infección comprobada o riesgo de infección. Por ejemplo, en el caso de las indicaciones son queratitis marginal por toxina estafilocócica, conjuntivitis alérgica junto con conjuntivitis bacteriana crónica, blefaroconjuntivitis y casos seleccionados de inflamación postoperatoria. (García *et al.*, 2015, p. 1244)

Los problemas de las asociaciones de antiinfecciosos con corticoides estriban en que estos pueden inhibir los mecanismos de defensa del huésped frente a la infección. Si el antibiótico no es efectivo frente al microorganismo invasor se corre el peligro de agravar la infección. Por otro lado, los corticoides pueden enmascarar la hipersensibilidad al antibiótico o enmascarar la infección presente (Dixon, 2015, p.1126).

En la blefaroconjuntivitis, la asociación de un antibiótico con un corticoide no es mejor que un corticoide solo, pero sí es superior al antibiótico. Sin embargo, reduce significativamente la frecuencia de recidivas. En las formas estromales y queratouveítis por herpes simple que no tengan lesión dendrítica o geográfica, debe tratarse con una combinación de corticoide y antiviral siempre con gran precaución y bajo control oftalmológico (García *et al.*, 2015, p. 1243).

Según Dixon (2015, p.1127), en el caso de las queratitis bacterianas, no debe iniciarse el tratamiento con corticoides antes de tener confirmación bacteriológica y resultado del antibiograma. No obstante, no se ha demostrado que el curso de las queratitis bacterianas tratadas con un antibiótico y corticoesteroide sea más favorable que las tratadas con un antibiótico solo. Por otro lado, Ossmwald y Kang (2015, p.2608) manifiestan que con la combinación se pueden mejorar los síntomas de la infección y que, a veces, se acepta el riesgo de utilizar un corticoesteroide para disminuir el edema y la inflamación.

Toxicidad ocular de los fármacos sistémicos

La toxicidad medicamentosa puede afectar tanto en las estructuras oculares internas como externas (Tabla 10). Existen grupos de fármacos con toxicidad ocular característica como las fenotiazinas (fundamentalmente la clorpromazina y tioridazina), los antimaláricos quinoleínicos, los corticoesteroides, los glucósidos digitálicos, la amiodarona, los antituberculosos etambutol e isoniazida y la isotretinoína. En otros casos, donde la experiencia con el fármaco es limitada son fundamentales los programas de farmacovigilancia a través de la tarjeta amarilla (García *et al.*, 2015, p.1245).

Tabla 8. Toxicidad ocular de los fármacos sistémicos

| Toxicidad conjuntival y palpebral | |
|---|--|
| Isotretinoína | Blefroconjuntivitis, ojo seco, intolerancia a lentes de contacto |
| Clopromazina | Corazón azul pizarra |
| Niacina | Edema palpebral |
| Sulfonamidas | Edema palpebral, conjuntivitis, quemosis |
| Sales de oro, clofazimina | Depósitos conjuntivales |
| Cosméticos, anestésicos locales, aminoglucósidos, bacitracina, benzalconio, timerosal, parabenes, atropina, timolol, fenilefrina, lanolina, EDTA | Dermatoconjuntivitis alérgica |
| Tetraciclinas | Quistes de inclusión pigmentados |
| Salicilatos | Conjuntivitis |
| Toxicidad lagrimal | |
| Anticolinérgicos, antihistamínicos, análogos de vitamina A, bloqueantes beta adrenérgicos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, clonidina, propranolol | Disminución de las lágrimas |
| Agonistas adrenérgicos, antihipertensores, agonistas colinérgicos, diazóxido, fluorouracilo | Aumento lagrimación |
| Toxicidad pupilar | |
| Anticolinérgicos, estimulantes del SNC (anfetaminas, cocaína, etc), depresores del SNC (barbitúricos, ansiolíticos), antihistamínicos, fenotiazinas | Midriasis |
| Opiáceos, anticolinesterásicos, clonidina en sobredosis, guanetidina, reserpina, | Miosos |
| Toxicidad corneal | |
| Cloroquina, hidroxicloroquina, indometacina, amiodarona, amantadina, tamoxifeno, clofazimina | Opacidad epitelial |
| Indometacina, isotretinoína, sales de oro | Opacidad estromal |
| Clopromazina | Pigmentación de endotelio y membrana de Descemet |
| Rifampicina, suramina, ciclofosfamida, ifosfamida, fluorouracilo | Queratoconjuntivitis |

| | |
|---|--|
| Cocaína (crack) | Ulceración, defectos epiteliales |
| Preparados oftálmicos de antivirales, antibióticos reforzados, antimicóticos, aminoglucósidos, anestésicos y soluciones para lentes de contacto | Queratitis tóxica |
| Toxicidad sobre el cristalino | |
| Metoxipsoraleno, clopromazina, corticoesteroides, amiodarona, sales de oro, busulfan altas dosis, lovastatina, alopurinol. | Catarata anterior o posterior |
| Toxicidad retiniana | |
| Cloroquina, hidroxicloroquina, tioridazina, indometacina, clofazimina | Cambios pigmentarios (retinopatía pigmentaria) |
| Cloroquina, hidroxicloroquina, tioridazina, quinina, indometacina | Defectos campimétricos |
| Cloroquina, hidroxicloroquina, tioridazina, digoxina, indometacina, etambutol, ácido naldíxico | Pérdida de visión cromática |
| Tioridazina, quinina, isotretinoína | Deterioro de adaptación a la oscuridad |
| Carmustina | Enfermedad vascular |
| Niacina | Edema macular quístico |
| Fenibutazona, carmustina | Hemorragia |
| Toxicidad músculo-ocular | |
| Anticonvulsivantes (fenitoína y carbamazepina), antihistamínicos, sales de oro, barbitúricos, litio, salicilatos, estreptomina, procarbazona | Nistagmo |
| Fluoxetina | Tics oculares |
| Antipsicóticos | Crisis oculogiras |
| Alcaloides de la vinca, nitrofurantoína | Paresia del músculo extraocular |
| Fenotiazinas, ansiolíticos, antidepresores | Diplopía |
| Alteración de la visión | |
| Sulfonamidas, diuréticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, isotretinoína, interleukina II | Miopía |
| Bloqueantes del Ca ⁺⁺ , clomifeno, Ibuprofeno, Fenilbutazona, piroxicam | Visión borrosa |
| Cloroquina, fenotiazinas, anticolinérgicos | Cicloplejia |
| Modificaciones de la presión intraocular | |

| | |
|--|---------------------------------------|
| Corticoesteroides oftálmico (alto riesgo), corticoesteroides sistémicos, corticoesteroides inhalados/nasales, fenoldapam, anticolinérgicos oftálmicos, vasodilatadores (bajo riesgo), cimetidina (bajo riesgo) | Glaucoma de ángulo abierto |
| Anticolinérgicos tópicos (alto riesgo), simpaticomiméticos tópicos (alto riesgo), antihistamínicos, anticolinérgicos sistémicos y heterocíclicos, fenotiazinas, ipratropio, benzodiazepinas, teofilina (bajo riesgo), vasodilatadores (bajo riesgo), simpaticomiméticos sistémicos (bajo riesgo), estimulantes SNC (bajo riesgo), tetraciclinas (bajo riesgo), inhibidores de la anhidrasa carbónica (bajo riesgo), inhibidores de la monoaminooxidasa (bajo riesgo), colinérgicos tópicos (bajo riesgo) | Glaucoma de ángulo cerrado |
| Bloqueadores beta-adrenérgicos, cannabinoides, glucósidos cardíacos, alcohol etílico | Disminución de la presión intraocular |
| Alteraciones del nervio óptico | |
| Etambutol, cloranfenicol, anticonceptivos orales | Neuritis retrobulbar |
| Cloranfenicol, isoniazina, AINEs, tamoxifeno, anticonceptivos orales, ácido nalidíxico, nitrosureas, cis-platino, minoxidilo | Neuritis óptica |
| Corticoesteroides, nitrofurantoína, tetraciclina, anticonceptivos orales, ketoprofeno, gentamicina, griseofulvina | Seudotumor cerebral |
| Amiodarona, AINEs | Papilitis |

Nota: (García *et al.*, 2015, p.1245-1247)

Aspectos farmacéuticos de la terapia oftalmológica

Preparados oftalmológicos tradicionales

Según el manifiesto de Shen *et al.* (2015, p.2092), los preparados oftalmológicos aluden a aquellos fármacos administrados por vía tópica que se utilizan para el tratamiento de las afecciones oculares. Los más utilizados son los colirios y pomadas oftálmicas.

De acuerdo con lo comentado por Saooo *et a.* (2000, p.147) las formas de dosificación ocular convencionales tales como soluciones simples, suspensiones y ungüentos representan aproximadamente el 90 % de los productos farmacéuticos oftálmicos comercializados actualmente. Este uso generalizado se debe a la simplicidad y la aceptabilidad del paciente. Sin embargo, la biodisponibilidad ocular de los medicamentos se aplica principalmente a partir de gotas para los ojos, es típicamente inferior al 1 %.

Esto se debe a las principales barreras anatómicas y fisiológicas; tales como las uniones estrechas exclusivas del epitelio corneal, el tiempo de contacto muy corto con la superficie ocular, el recambio normal de las lágrimas, la absorción conjuntival, el drenaje rápido a través del conducto nasolagrimal y otros factores relacionados con medicamentos y las formulaciones (Lang *et al.*, 2000, p.41).

Los colirios son preparaciones farmacéuticas que se presentan en forma líquida y que son instiladas en forma de gotas en el fondo del saco conjuntival. Las pomadas oftálmicas son preparaciones farmacéuticas de consistencia semisólida y que contienen el fármaco en una base grasa y que son aplicados en el saco conjuntival o en el margen de los párpados. Las diferencias entre los dos preparados comúnmente utilizados en oftalmología pueden observarse en la Tabla 9 (Saooo *et al.*, 2000, p.148):

Tabla 9. Diferencias entre colirios y pomadas oftálmicas

| | Colirios | Pomadas oftálmicas |
|--------------------|--|--|
| Forma farmacéutica | Solución acuosa Solución oleosa | FF Consistencia semisólida |
| Requerimientos | Esterilidad Tonicidad Neutralidad Transparencia | Esterilidad Tamaño de partícula |
| Tiempo de acción | Breve, no supera 30 minutos | Más duradero |
| Ventajas | No interfiere en la visión Fácil aplicación No interfiere mitosis epitelio corneal | Mejor biodisponibilidad Menos tendencia a contaminarse Protegen al ojo de exposición ambiental Permiten espaciar las aplicaciones Adecuadas para tratamiento nocturno Mayor estabilidad que las soluciones Menos absorción/drenaje por el canalículo lagrimal |
| Inconvenientes | Mayor tendencia a contaminarse Dilución mayor por las lágrimas Requiere administración más frecuente | Dificultan la visión (enturbian la película lagrimal con gotitas de grasa) Retrasan cicatrización abrasiones corneales. (Inhiben mitosis) Añaden otra barrera a la absorción del fármaco Pueden disminuir la biodisponibilidad de un segundo fármaco administrado en el ojo. |

Nota: (García *et al.*, 2015, p.1248)

Otras formas farmacéuticas oftálmicas son las soluciones irrigantes que se utilizan para baños oculares. Actúan mecánicamente limpiando secreciones y retirando sustancias irritantes y cuerpos extraños de la membrana externa del ojo (córnea y conjuntiva). La irrigación continua puede ser deseable en el tratamiento de las úlceras corneales por *Pseudomonas*, en quemaduras químicas de la córnea y en la queratitis sicca. En la actualidad, la elaboración de colirios o pomadas oftálmicas por el farmacéutico de hospital queda restringida, en la mayoría de los casos, a los preparados que no están comercializados en el mercado, bien porque no existe el principio activo o porque este no se encuentra a la concentración deseada (Rodríguez *et al.*, 2000, p.122).

Colirios

Los colirios son preparaciones farmacéuticas destinadas a ser aplicadas en los ojos. Son básicamente medicamentos con actividad antiinfecciosa o antiinflamatoria, pero también para el tratamiento de enfermedades propias del ojo como el glaucoma. También, hay colirios destinados a solucionar la sequedad ocular. La elaboración de un colirio implica la disolución del principio activo en un vehículo que generalmente es acuoso. Esta solución debe cumplir una serie de requisitos (García *et al.*, 2015, p.1249):

1. Esterilidad: los métodos utilizados para la esterilización son principalmente, la autoclave si los principios activos lo permiten y la filtración esterilizante. Este último método es el más utilizado en farmacia de hospital y se realiza en cámara de flujo laminar.
2. Isotonicidad: las lágrimas tienen la misma presión osmótica que una solución de NaCl al 0,9 %. El ojo, sin embargo, tolera soluciones de NaCl del 0,7-2 %. Aunque estas soluciones hipertónicas son rápidamente diluidas por las lágrimas, es deseable lograr una isotonicidad para reducir el malestar causado por la instilación. El ajuste se realiza normalmente con NaCl igual que para los inyectables. Un método muy usado en el hospital es la isotonización a partir de lágrimas artificiales.
3. Neutralidad: el pH de las lágrimas está comprendido aproximadamente entre 7,4-7,7 y la mayor parte de las soluciones oftálmicas poseen un pH que varía entre 3,5-10,5. Lo ideal es que estas tuvieran un pH cercano a la neutralidad, cosa que no es siempre posible debido a problemas de estabilidad. Por esta causa, se le añaden sustancias tamponantes como la solución de fosfatos de Sörensen. Otros factores que afectan a la estabilidad, aparte del pH, pueden ser la luz, aire, o temperatura dando lugar a reacciones de oxidación, hidrólisis, etc., por lo que a veces se añaden antioxidantes como el metabisulfito sódico.
4. Transparencia: las soluciones han de ser límpidas y estar libre de partículas.

Pomadas oftalmológicas

La preparación de una pomada implica la incorporación del principio activo a un excipiente (base hidrocarbonada, lavable, etc.). Para su administración ocular, estos preparados deben tener un tamaño de partícula adecuado, por lo que la incorporación de los polvos se debe realizar disueltos en un vehículo líquido o bien, recurrir a técnicas como la porfidización o micronización. Otro aspecto fundamental es la esterilidad del preparado (García *et al.*, 2015, p.1250).

Vías de administración de fármacos oculares

Las vías de administración en farmacoterapia ocular son diversas, desde la vía sistémica a las vías tópicas. Consisten en la aplicación directa sobre el ojo de preparados oftálmicos, colirios, pomadas, entre otras. Si bien, pueden utilizarse diferentes vías especiales a nivel tópico, como la periocular (subconjuntival y retrobulbar) o la intraocular (intracameral e intravítrea), la vía tópica ocular más utilizada en patologías de los tejidos oculares externos, es la instilación del fármaco en la superficie del ojo (colirios), disolviéndose previamente en las lágrimas antes de ejercer su acción terapéutica.

Entre los factores que influyen en la penetración de los fármacos en el globo ocular es importante tomar en cuenta la naturaleza del fármaco, la estructura química, peso molecular y propiedades físico-químicas, excipientes, concentración del fármaco, método de administración y general la naturaleza de la estructura ocular... De forma tal que, al hacer formas farmacéuticas para oftalmología, se garantice una penetración adecuada del producto y se obtenga el beneficio terapéutico deseado.

Un aspecto fundamental a considerar es la biodisponibilidad de los fármacos administrados por las diferentes vías, contribuyendo que la vía utilizada favorezca la llegada del fármaco al lugar de la afección ocular (órgano diana) tomando en cuenta que existen indicaciones concretas. Es de gran importancia el conocimiento de los parámetros físico-químicos, órgano diana y la forma farmacéutica para mejorar la biocompatibilidad y la acción farmacológica del fármaco, según la vía a utilizar. A continuación, se puede observar una tabla comparativa (Tabla 11) donde se

mencionan las diferentes vías para la administración ocular y las diferentes características de cada una de ellas.

Tabla 10. Comparación entre las vías de administración ocular

| Vía de Administración | Órganos diana | Indicaciones | Ventajas | Inconvenientes |
|-----------------------|-------------------------------|--|---|--|
| Tópica | Conjuntiva y córnea | Infecciones externas (blefaritis, conjuntivitis, queratitis) | Facilidad de administración. La administración regular y mantenida proporciona concentraciones estables | Riesgo toxicidad local por agente antimicrobiano o conservantes y vehículos |
| Subconjuntival | Córnea y esclera | Procesos graves de la cámara anterior | Obtención de altas concentraciones en el lugar de acción | No alcanza concentraciones eficaces en vítreo. Molestias y lesiones en lugar de inyección. Las concentraciones disminuyen drásticamente. |
| Intravítrea | Humor vítreo | Endoftalmitis | Introducción directa del antimicrobiano en el sitio de la infección a concentraciones elevadas y onocidas | Vía agresiva, riesgo traumatismo ocular |
| Sistémica | Órbita y región periorbitaria | Celulitis orbital y preseptal. Infecciones aparato lagrimal. Cuadros sistémicos por gonococo, clamidias, pseudomonas y H.influenzae. | Facilidad de administración | No se alcanzan concentraciones adecuadas en córnea, humor acuoso y vítreo. |

Nota: (García *et al.*, 2015, p.1250)

Aplicación tópica

La aplicación tópica es utilizada para obtener altas concentraciones del principio activo en el lugar de acción, reducir la posibilidad de efectos sistémicos indeseados y disminuir la cantidad de fármaco a emplear. La utilización de colirios y pomadas oftálmicas viene limitada por el territorio infectado. Así, son de utilidad en la patología palpebral, conjuntival y corneal, pero de escasa utilidad en aquellas patologías que se localizan en las estructuras oculares internas como las endoftalmitis (Guzmán, Colligris y Pintor, 2013, p.3).

Según el manifiesto de Pflugfelder *et al.* (2000, p.645) existe un verdadero paralelismo entre la farmacocinética de los medicamentos que se administran sistémicamente y la farmacocinética ocular. Así, el fármaco aplicado de forma tópica en el ojo sufre un proceso de absorción principalmente a través de la córnea, un proceso de distribución a los tejidos oculares y un proceso de metabolismo y excreción. De acuerdo con Rodrigues *et al.* (2010, p.585) cuando instilamos un fármaco en el fondo del saco conjuntival se mezcla inmediatamente con las lágrimas. La cantidad máxima de líquido que puede contener el saco conjuntival es de 30 microlitros y en condiciones normales tiene alrededor de 7-9 microlitros de fluido lacrimal.

García *et al* (2015, p.1250) manifiestan que una gota de colirio contiene de 40-50 μ l, lo cual quiere decir que, en el momento de la instilación, alrededor de 20 μ l salen del saco conjuntival. El resto drena por el conducto nasolagrimal hasta recuperar el volumen normal de 7 microlitros. Considerando lo anteriormente expuesto, que una vez diluido con las lágrimas, el fármaco penetra en el ojo a través de la córnea, aunque la conjuntiva también es un lugar de absorción de determinados fármacos, pero en menor proporción. Si se utiliza la vía sistémica, el medicamento ha de atravesar la llamada barrera hemato-ocular para penetrar dentro del globo ocular.

Las células del epitelio pigmentario de la retina tienen una gran adherencia mediante la formación de zonas ocluyentes que impide el paso del fármaco. Por lo tanto, Rodrigues *et al.* (2010, p.586) manifiestan que, para conseguir concentraciones eficaces en el vítreo, hay que inyectar directamente el antibiótico en él y esto dificulta la administración de fármacos de una forma sencilla para el paciente. Es importante mencionar que tanto el endotelio como el epitelio poseen

un alto contenido en lípidos permitiendo el paso de los fármacos lipófilos. En el caso del estroma, este tiene un elevado contenido acuoso, siendo un obstáculo para la difusión de sustancias liposolubles.

Por lo tanto, García *et al.* (2015, p.1251) indican que la penetración de fármacos al interior del ojo es uno de los retos más interesantes a los que se enfrentan las ciencias farmacéuticas. El objetivo del científico es, en este caso, conseguir atravesar las barreras protectoras del ojo sin dañar las estructuras oculares. Según lo anteriormente expuesto, el fármaco ideal a efectos de absorción corneal es aquel con una cierta lipofilia, pero con un mínimo de hidrosolubilidad. El epitelio es la capa de la córnea que más contribuye a la resistencia al paso de fármacos. Este paso se puede realizar por dos mecanismos diferentes:

- Difusión transcelular: al ser el epitelio corneal una barrera lipofílica, los fármacos de carácter lipídico, como el cloramfenicol, la atraviesan con facilidad por un mecanismo transcelular que está relacionado con el coeficiente de partición A/O.

- Difusión paracelular: ciertos fármacos hidrosolubles, como la gentamicina, atraviesan el epitelio corneal por difusión en el espacio intercelular que existe entre las células epiteliales. Este mecanismo de absorción está relacionado con el tamaño de la molécula.

Si se creara un gradiente de concentración entre la película lagrimal y el epitelio corneal, al aumentar la concentración del antibiótico se puede facilitar la absorción del producto. Esto puede conseguirse con el empleo de soluciones fortificadas o reforzadas. Es importante mencionar que el pH influye no solo en la absorción, sino en la permanencia del fármaco en la córnea, debido a la influencia que ejerce en la lagrimación. Otro factor de influencia es la unión a proteínas de las lágrimas.

Según manifiestan Sunkara y Kompella (2003, p.15), en el caso de las lágrimas estas contienen 0,6-1 % de proteínas y esta cifra puede aumentar considerablemente en infecciones oculares. Otros factores como la pérdida de integridad del epitelio corneal y la inflamación ocular

pueden aumentar la penetración de los antibióticos. La presencia de colecciones hemorrágicas o material necrótico puede interferir la acción algunos antibióticos.

Administración sistémica

La vía sistémica se utiliza junto con la vía local para el tratamiento de infecciones oculares tales como la conjuntivitis gonocócica, endoftalmitis, queratitis, infecciones de los anejos oculares y del tejido blando de los párpados (García *et al.*, 2015, p.1251). Para que la penetración de antibióticos en el globo ocular sea desde la vía sistémica, esta viene condicionada principalmente por la barrera hemato-ocular que impide el paso del fármaco. Según Garg (2001, p.145) esta barrera de naturaleza lipídica puede alterarse en caso de inflamación aumentando el paso del antibiótico al lugar de acción.

Administración subconjuntival

En el caso de la administración subconjuntiva, García *et al.* (2015, p.1251) manifiestan que se realiza en los casos en los que es aconsejable mantener altas concentraciones del fármaco en la cámara anterior del ojo, como ocurre en el tratamiento de las úlceras corneales. La inyección subconjuntival se realiza inyectando previamente una pequeña cantidad de anestésico local debajo de la conjuntiva. La mayoría de los antibióticos inyectados por vía subconjuntival tienen una concentración terapéutica en el humor acuoso durante 3-6 horas, por lo que deben administrarse cada 12-24 horas.

Administración intravítrea

La administración intraocular o intravítrea se reserva para las endoftalmitis, infecciones de los tejidos oculares de más difícil acceso, donde se necesita una alta concentración del antibiótico y no puede conseguirse por otras vías de administración. Según García *et al.* (2015, p.1250), el fármaco se elimina por dos vías: la anterior a través del canal de Schlem o la posterior o retinal mediante transporte activo. Un inconveniente de esta vía es la posible toxicidad retiniana, por lo que debe prepararse correctamente la solución antibiótica e inyectarlo en el vítreo anterior. La

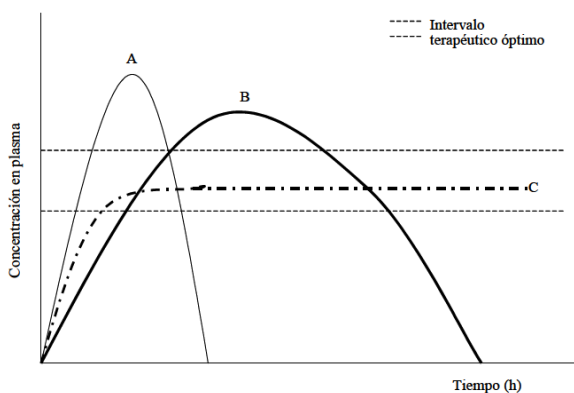
preparación de inyecciones intravítreas se realiza habitualmente en el Servicio de Farmacia bajo condiciones de estricta asepsia.

Liberación controlada de fármacos

Existen muchas desventajas asociadas al empleo de determinados fármacos, según comentan Sáez *et al.* (2003, p111), estos se distribuyen en el organismo según sus propiedades físicas, como por ejemplo, la solubilidad, coeficiente de partición y carga, de forma tal que los fármacos logran alcanzar gran cantidad de sitios, dentro o fuera de su sitio terapéutico donde puede que sean inactivos, o que su acción sea indeseada o nociva, y, por tanto, con efectos secundarios negativos. Actualmente, existen dos métodos para mejorar la acción de los fármacos:

1. Liberación controlada, la cual trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo. No suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo (comparándolo con los cambios intermitentes de concentración en las dosificaciones convencionales).
2. Liberación dirigida hacia lugares específicos, que trata de asegurar que el fármaco es liberado en el lugar requerido y, al mismo tiempo, mantiene el fármaco inactivo en cualquier otro lugar del organismo.

Figura 5. Curvas típicas en plasma resultantes del empleo de: (A) fármaco convencional, (B) preparado de liberación lenta, (C) Sistema de Liberación Transdermal.



Nota: (Sáez, V., Heráez, E. y López, L., 2003)

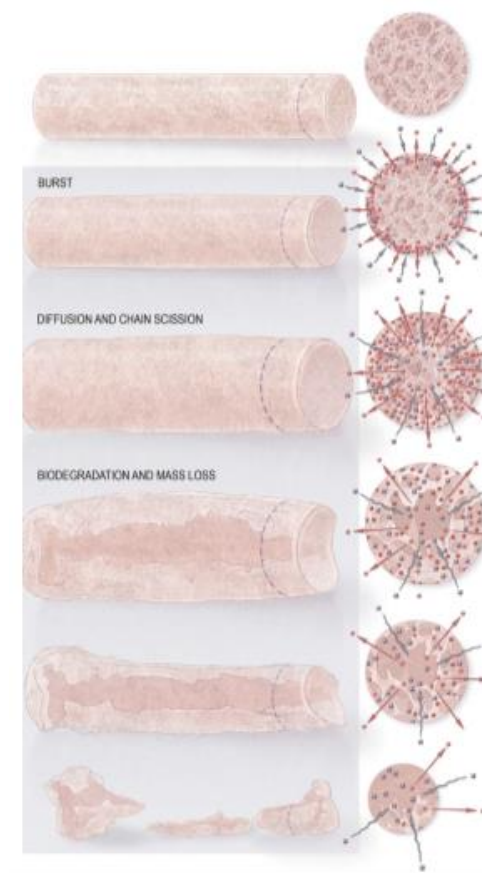
Los problemas asociados al empleo de aproximaciones y a la necesidad de extraer la información requerida para alcanzar formas de dosificación modernas y apropiadas al resultado en pocos productos en el mercado con estas nuevas aplicaciones de tecnología aplicada en el desarrollo del campo farmacéutico, siendo un campo de oportunidad para el área en cuanto a investigación e innovación de productos (Sáez *et al.*, 2003, p. 112).

Los sistemas poliméricos de liberación controlada pueden ser localizados virtualmente en cualquier cavidad corporal, por ejemplo, a través de membranas nasales (ruta nasal), membranas mucosas (ruta oral), ojo (ruta oftálmica), entre otras, de modo que estos soportes de fármacos pueden situarse en el organismo en, o cerca de, la zona enferma, pueden ser implantados, o pueden ser adheridos externamente a la piel, gracias a ello, han aparecido nuevas rutas posibles de administración de fármacos, mientras que en comparación con las formulaciones tradicionales usualmente son inyectadas o ingeridas (Sáez *et al.*, 2003, p.113).

Sistemas de liberación controlada de fármacos para vía ocular

Según manifiesta Rodríguez *et al.* (2000, p.127), la aplicación tópica de soluciones medicamentosas convencionales en el ojo lleva implícita una pérdida sustancial de dosis por vertido desde el ojo o por drenaje lacrimal, ya que solo pequeñas cantidades entre el 1 y 3 % penetran la córnea y alcanzan tejidos intraoculares. A tal efecto, en el campo de las formas farmacéuticas clásicas, se formulan soluciones viscosas, suspensiones, pomadas y geles.

Figura 6. Mecanismo de liberación de fármacos y biodegradación



Nota: (Guzmán *et al.*, 2015)

Rodríguez *et al.* (2000) expresan lo siguiente:

Más recientemente se puede contar con microesferas, liposomas, nanopartículas, sistemas de gelificación “in situ” y otras formas, que al igual que los sistemas

mucoadhesivos, tienen como objetivo prolongar el tiempo de residencia en el área para, liberación, para acción tópica o bien para absorción ocular. El ojo y la zona precorneal son un sistema ideal para la evaluación de la liberación de formas bioadhesivas “in vivo”, dado su accesibilidad directa a la superficie mucosa (p.127).

Uno de los principales objetivos de la farmacoterapia ocular, según Shen *et al.* (2015, p.2093), consiste en conseguir un sistema cómodo de administrar por el propio paciente, que acceda rápida y selectivamente al tejido del ojo dañado, sin afectar a las células sanas contiguas y con una concentración de principio activo eficaz durante un tiempo adecuado. Las estrategias para conseguirlo podrían englobarse en las siguientes categorías:

1. Lentes de contacto
2. Implantes e insertos oculares
3. Sistemas dispersos

Según Rodríguez *et al.* (2000), muchos estudios han evidenciado el papel de los polímeros mucoadhesivos en el control y mantenimiento de la liberación de fármacos en los ojos como pilocarpina, fluoresceína, timolol, betaxolol, gentamicina en relación con las características de bioadhesividad de polímeros hidrofílicos como: ácido poliacrílico, policarbofil, carbopol, carboximetilcelulosa sódica y combinaciones de ellos o del hialuronidato sódico, polisacárido lineal de alto peso molecular , biocompatible que forma parte de las estructuras del ojo. (p.128)

Los hidrogeles mucoadhesivos llevan el fármaco en forma de solución o suspensión y, habitualmente, son comparados “in vivo”, en humanos o animales de experimentación (frecuentemente conejos), con vehículos de igual viscosidad, pero elaborados con productos no bioadhesivos. Han puesto de manifiesto una lenta liberación del fármaco y una retención prolongada del vehículo en el saco conjuntival, porfenómenos de mucoadhesión y no de viscosidad. (Rodríguez *et al.*, 2000, p.128)

Bioadhesión y mucoadhesión

El término relativamente nuevo de bioadhesión, según Rodríguez *et al.* (2000, p.116), describe la capacidad de ciertas macromoléculas, sintéticas o biológicas, de adherirse a los tejidos del organismo, siendo suficiente para identificar el fenómeno de la simple adhesión. En efecto, todo material puede adherirse a un tejido biológico, sobre todo a las mucosas, gracias a la naturaleza viscosa de la capa que le recubre sin que en ello intervenga ligandos específicos propios del polímero y del tejido.

Teniendo en cuenta que la mayoría de las vías de administración de fármacos están revestidas de una capa de mucosa, surgió la idea de adaptar el fenómeno de adhesión (unión durante un tiempo suficientemente prolongado de dos superficies por fuerzas interfaciales de tipo físico y/o químico) a la fijación de la forma farmacéutica a una zona concreta del cuerpo, desde donde se liberará el fármaco. Se dice que esto corresponde a un fenómeno de mucoadhesión, dado que una de las superficies es una membrana mucosa (capa celular), o bien a la capa de mucina que recubre esta membrana superficial (Rodríguez *et al.*, 2000, p.117).

En las últimas décadas, la administración de medicamentos por la mucosa ha recibido una gran atención. Según Guzmán, Colligrisy Pintor (2013, p.1) a las correspondientes formas de administración que se fijan a las mucosas se les denominan mucoadhesivas, siendo su objetivo mantenerse fijadas en el lugar donde se realiza la liberación y/o absorción del fármaco, prolongando el tiempo de permanencia, a pesar de las circunstancias naturales que se oponen proporcionando una tasa controlada de liberación del fármaco para un mejor resultado terapéutico.

El nacimiento de las formas mucoadhesivas suele situarse en 1947 con el uso de la goma de tragacanto y los polvos adhesivos dentales que incorporaban penicilina para uso odontológico. Posteriormente, se desarrolla el Orahesivo (carboximetilcelulosa sódica, pectina y gelatina) y Orabase (mezcla de carboximetilcelulosa sódica, pectina y gelatina en una base de aceite mineral/polietileno), ambos excipientes mucoadhesivos para la cavidad oral. En los años 70, entre otros investigadores, destaca la de Chen y Cyr (1970, p.163) por sus trabajos en mucoadhesión. En este periodo ya se consiguieron preparados mucoadhesivos eficaces.

Es en la década de los ochenta cuando se lleva a cabo una amplia y sistemática investigación en el tema de los polímeros bioadhesivos, debido a las limitantes que existen a nivel fisiológico en los diferentes lugares de aplicación y el objetivo del estudio acerca de la incorporación de nuevos polímeros bioadhesivos responsables de la interacción con las mucosas, siendo una alternativa para el diseño de formas de liberación durante largos periodos de tiempo (Ponchel, 1996, p.367).

Según Rodríguez *et al.* (2000, p.117), la investigación actual sobre formas de administración mucoadhesivas se encuentra en una etapa relativamente avanzada, si bien quedan aspectos importantes por aclarar, como por ejemplo, la exactitud de la naturaleza de las interacciones que ocurren en la interfase tejido-mucoadhesivo y la especificidad mucoadhesiva. Es por esto que la investigación y el desarrollo de las formas bioadhesivas tienen un particular atractivo, debido a que con ellas se intenta lograr, entre otros, los siguientes objetivos:

1. Localización del sistema medicamentoso en una región determinada del organismo superando, hasta cierto punto, los procesos naturales de eliminación local y/o evacuación de las cavidades.
2. Incremento del tiempo de permanencia del medicamento en dicha región por disminución de la velocidad de tránsito, consiguiendo un aumento neto del tiempo de efectividad del medicamento.
3. Optimización de la absorción por incorporación de promotores de absorción, modificadores de pH, etc., a la forma de administración.
4. Mejoría sustancial en el contacto del fármaco disuelto con la mucosa a través de la cual se realiza el fenómeno de absorción.
5. Pueden formularse como sistemas de liberación prolongada o controlada de la sustancia activa.

6. Posibilidad de administrar sustancias de fácil degradación (péptidos, proteínas) pues al lograrse el contacto íntimo entre mucoadhesivo y mucosa (a través de la cual se efectúa la absorción) se minimiza la alteración de estas sustancias por el medio biológico del entorno.

Rodríguez *et al* (2000, p.117) manifiestan que las formas mucoadhesivas cuentan con unas ventajas más que apoyan su creciente interés:

1. Diversas y abundantes vías de administración desde donde puede obtenerse efectos terapéuticos sistémicos y/o localizados. Los lugares potencialmente aptos para la aplicación de los mucoadhesivos incluyen las cavidades gastrointestinal, rectal y bucal, la nariz y la vía respiratoria, el ojo y la zona vaginal. Todos ellos tienen en común ofrecer una capa externa mucosa tapizada por mucus.
2. En relación con las características fisicoquímicas del fármaco es posible presentarle en variadas formas farmacéuticas bioadhesivas adaptadas a la vía de administración óptima que den respuesta a las necesidades terapéuticas del paciente. Con tal motivo se han estudiado y puesto en mercado comprimidos, formas multiparticulares (pelet, micro y nanopartículas), pomadas, geles y películas o parches mucoadhesivos.

Polímeros

Según el manifiesto de Shen *et al.* (2015, p.2094), si bien, la forma farmacéutica mayoritariamente empleada para administrar por vía ocular es el colirio (seguida de la pomada oftálmica), debido a las peculiares características de la absorción ocular y a la inevitable pérdida de la dosis administrada, se hace que sea necesaria la instilación repetidas veces a lo largo del día, lo que genera el correspondiente malestar e incomodidad al paciente. Tamura *et al.* (2010, p.381) comentan que esta problemática ha intentado solventarse empleando colirios con altas concentraciones de fármaco, en la medida en que la tecnología farmacéutica pudiera hacer factible tal formulación y en que la manifestación de efectos secundarios fuera aceptable.

Dadas las dificultades existentes para diseñar tal tipo de colirios concentrados. Tal y como lo mencionan Jin *et al* (2010, p.2121), se desarrollaron nuevos sistemas de administración por vía ocular cuyo objetivo fundamental es la prolongación del tiempo de residencia del fármaco en la mucosa oftálmica o en la superficie corneal, con el mínimo de efectos secundarios y la máxima eficacia derivada del mantenimiento de concentraciones terapéuticas en la zona ocular.

Polímeros bioadhesivos

Todo sistema bioadhesivo, según manifiestan Rodríguez *et al.* (2000, p.121), debe sus propiedades a la inclusión de uno o varios tipos de moléculas poliméricas son capaces de establecer interacciones con la superficie biológica, reteniendo así la forma liberadora de fármaco en las condiciones adecuadas. Estas no dependen de las características químicas y estructurales del polímero bioadhesivo, sino de factores fisiológicos y variaciones experimentales.

Las moléculas estudiadas como mucoadhesivos son numerosas. Se incluyen las clásicas formadoras de hidrocoloides, de múltiple y variado uso tecnológico: goma de tragacanto (alta concentración), goma guar, goma de karaya (alta concentración), alginato sódico, gelatina, quitosano; derivados de la celulosa como metilcelulosa (bajo peso molecular), carboximetilcelulosa sódica (alto peso molecular), hidroxietil celulosa, hidroxipropilcelulosa y otras. Polietilenglicoles (alto peso molecular), alcohol polivinílico, carbopol, polímeros y copolímeros del ácido acrílico y metacrílico, polialquilcianoacrilatos, policarbofil, etc (Rodríguez *et al.*, 2000, p.121).

Otros han sido sintetizados específicamente para alcanzar óptimos resultados de bioadhesividad y se han formulado precisas combinaciones de polímeros cuya composición cuali y cuantitativa ha sido objeto de patentes. Hunt *et al.* (1987) recogen en su artículo una serie de polímeros, ordenados en función de la fuerza adhesiva por Smart (1984) (tabla 11).

Tabla 11. Ordenación de algunos polímeros en función de su fuerza mucoadhesiva.

| POLÍMERO EVALUADO | Fuerza Adhesiva Media (%) | Desviación estándar |
|---|---------------------------|---------------------|
| Carboximetilcelulosa sódica | 192.4 | 12.0 |
| Ácido poliacrílico | 185.0 | 10.3 |
| Tragacanto | 154.4 | 7.5 |
| Poli(metilvinietter co-anhídrido maléico) | 147.7 | 9.7 |
| Óxido de polietileno | 128.6 | 4.0 |
| Metilcelulosa | 128.0 | 2.4 |
| Alginato sódico | 126.2 | 12.0 |
| Hidroxiopropilmetilcelulosa | 125.2 | 16.7 |
| Metiletilcelulosa | 117.4 | 4.2 |
| Almidón soluble | 117.2 | 3.1 |
| Gelatina | 115.8 | 5.6 |
| Pectina | 100.0 | 2.4 |
| Polivinilpirrolidona | 97.6 | 3.9 |
| Poli(etilenglicol) | 96.0 | 7.6 |
| Alcohol polivinílico | 94.8 | 4.4 |
| Poli(hidroxi-etil)metacrilato | 88.4 | 2.3 |
| Hidroxi-etilcelulosa | 87.1 | 13.3 |

Nota: (Rodríguez *et al.*, 2000, p.121)

La tabla 12 ofrece una clasificación cualitativa de la capacidad adhesiva de polímeros bioadhesivos. La consideración *in extenso* de los factores influyentes en una óptima bioadhesión excede a las pretensiones de esta investigación, en todo caso solo se hará un breve comentario. Se ha indicado la existencia de un peso molecular preferente del polímero al cual la mucoadhesión se muestra máxima (Rodríguez *et al.*, 2000, p.121).

Tabla 12. Clasificación cualitativa de la capacidad adhesiva de polímeros bioadhesivos.

| | |
|-------------------|--|
| BUENO O EXCELENTE | Ácido poliacrílico |
| | Alginato sódico |
| | Carbopol |
| | Carbopol e Hidroxipropilmetilcelulosa |
| | Carbopol 934 y EX 55 |
| | Carboximetilcelulosa sódica |
| | Carragenato |
| | Goma guar |
| | Hidroxietilcelulosa |
| | Homopolímeros y copolímeros de ácido crílico y butilacrilato |
| | Metilcelulosa 10cPs |
| | PEG de peso molecular alto |
| | Poliacrilamida |
| | Policarbofil |
| | Tragacanto |
| MEDIANO | Ácido poliacrílico |
| | Carbopol base con vaselina/parafina hidrofílica |
| | Goma de karaya |
| | Hidroxipropilcelulosa |
| | Gelatina |
| POBRE | Acacia |
| | Ácido algínico |
| | Agar-azar |
| | Amilopectina |
| | Carboximetilcelulosa cálcica |
| | Polihidroxietilmetacrilato (PHEMA) |
| | Metilcelulosa, mayor de 100 cPs |
| | Pectina |
| | Polietilenglicol |
| | Polivinilpirrolidona |
| | Carragenato degradado |
| | Dextranos |

Nota: (Rodríguez *et al.*, 2000, p.122)

Parece lógico, puesto que la interpenetración (o difusión) de las moléculas poliméricas se ve favorecida en polímeros de bajo peso molecular, en tanto que el entramado es propicio a los de alto peso molecular. Pero el peso molecular no parece ser un parámetro determinante, a no ser en la serie de un compuesto concreto, porque la configuración que tenga o pueda adoptar en función de las otras circunstancias condiciona su grado de hinchamiento en agua, flexibilidad y movilidad, propiedades implicadas en la aptitud para la interacción biológica (Mansoor, Kuppermann y Kenney, 2009, p. 3).

Rodríguez *et al.* (2000, p.122) manifiestan que la configuración lineal favorece la interpenetración, en la configuración no lineal muchos grupos funcionales activos a la adhesión quedan enmascarados o apantallados por el enrollamiento de la molécula, necesitando mayor peso molecular que le permita disponer de suficientes grupos hidrófilos que formen enlaces con las moléculas de mucina. Debe tenerse en consideración la longitud crítica de la molécula a la que sea más eficiente la bioadhesión.

Las moléculas de mucina están cargadas negativamente a pH neutro, por tanto, debido a las fuertes interacciones que se establecen entre electrolitos de carga contraria, los policatiónicos podrían ser excelentes mucoadhesivos a pH neutro; por el contrario, a bajos valores de pH, donde la mucina no se encuentra cargada, los policatiónicos serán poco efectivos (Guzmán, Colligris y Pintor, 2013, p. 11).

A pH ácido, los polianiónicos son buenos mucoadhesivos por su capacidad de formación de puentes de hidrógeno con numerosos grupos hidroxilos de los carbohidratos de la mucina. Los polianiónicos débiles, por ejemplo, el ácido poliacrílico, están protonados a pH bajo comportándose como donadores de protones para los puentes de hidrógeno. A pH neutro, hasta los polianiones más débiles están totalmente ionizados y la interacción con la mucina, electronegativa, es siempre repulsiva (Rodríguez *et al.*, 2000, p.123).

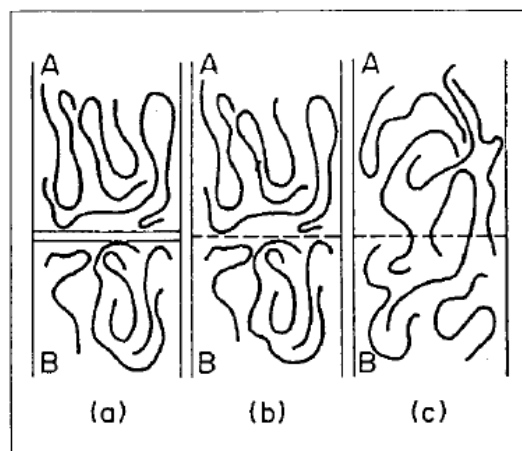
La flexibilidad de las cadenas de un polímero es importante para la interpenetración y el entramado. Cuando los polímeros hidrófilos se entrecruzan, las movibilidades de las cadenas disminuyen. A mayor densidad de enlaces cruzados la longitud efectiva de la cadena que puede

penetrar en el mucus disminuye reduciéndose la fuerza mucoadhesiva. En el caso de los sólidos poliméricos, son especialmente aptos para formar geles gracias a su estructura de cadenas largas, haciendo posible por su flexibilidad la entrada de moléculas de disolvente dentro de su estructura tridimensional (VenkateshSizemore y Byrne, 2007, p.720).

Numerosos investigadores, como por ejemplo Chen y Cyr (1970), han trabajado para poder reseñar las características moleculares requeridas para la mucoadhesión, llegando a conclusiones muy similares, pero quizás no tan resolutivas como se quisiera: serán moléculas lineales o poco ramificadas por ser estas impedimentos estéricos al establecimiento de enlaces, de alto peso molecular, con grupos funcionales hidrófilos capaces de formar puentes de hidrógeno, con cargas aniónicas intensas, flexibilidad suficiente para penetrar la malla mucosa o hendiduras del tejido y con adecuadas características de tensión superficial para la mojadura del mucus/superficie del tejido mucoso.

La carga de la red molecular del polímero facilita la entrada de cantidad suficiente de agua, prerequisite para la mucoadhesión, porque esta agua debe provocar la hidratación, el hinchamiento y expansión del gel haciendo posible la movilización de las cadenas del polímero bioadhesivo que expone todos los lugares de unión facilitando la interdifusión o interpenetración con el mucus, como se observa a continuación (Rodríguez, 2000, p.123):

Figura 7. Modelo representativo de la interpenetración molecular del polímero bioadhesivo A.



Nota: (Rodríguez, G., Cerezo, A. y Salem, I., 2000)

Rodríguez *et al.* (2000, p.123) expresan que la concentración del polímero bioadhesivo es importante en el desarrollo de una intensa unión. Cuando el polímero se encuentra humedecido, altas concentraciones de este controlan la liberación de la dosis de fármaco de la formulación, pero manifiesta pequeña adhesión con el mucus, porque el polímero adquiere una conformación replegada no disponiendo de grupos suficientes para el establecimiento de interacciones adhesivas.

Osswald y Kang (2015, p.2610) manifiestan que, si la concentración decrece, las uniones se intensifican. Sin embargo, una concentración muy baja favorece la interpenetración, pero la unión es inestable, debido al escaso número de moléculas que penetra por unidad de volumen. Para formas secas se necesitan concentraciones elevadas de los polímeros para potenciar la fuerza de adhesión. La consideración de factores de tipo fisiológico contribuye al éxito del diseño de un sistema mucoadhesivo. La renovación natural de las moléculas de mucina de la capa de mucus es importante, al menos, por dos razones (Rodríguez *et al.*, 2000, p.123):

1. Se supone que la renovación de mucina limita el tiempo de residencia de los mucoadhesivos en la capa de mucus. Independientemente de la intensidad de la fuerza adhesiva son despegados de la superficie a causa de la renovación natural de la mucina. Puede incluso que la cadencia de renovación sea diferente en presencia de mucoadhesivos, aunque no hay información suficiente.
2. La renovación de mucina produce un sustancial incremento de moléculas solubles de mucina. Estas interaccionan con el sistema mucoadhesivo antes de que tengan la oportunidad de realizarlo con la capa de mucus, lo que supone una contaminación de la superficie y un hecho desfavorable a la mucoadhesión con la superficie de los tejidos. La renovación de la mucina puede depender también de otros factores como la presencia de alimento.

Dado que los mucoadhesivos buscan mantenerse fijados en el lugar donde se realiza la liberación y/p absorción del fármaco prolongando el tiempo de permanencia, a pesar de las circunstancias que se oponen, han de evaluarse bajo las mismas condiciones, ya que, dependiendo

de la vía de administración, se puede o no efectuar una presión inicial sobre la superficie de aplicación del mucoadhesivo, lo cual afecta a la profundidad de la interpenetración (Rodríguez *et al.*, 2000, p.124).

Si se aplica una presión alta durante periodos de tiempo suficientemente largos, los polímeros se convierten en mucoadhesivos aunque no tuvieran fuerza de atracción con la mucina. Se ha observado que el ácido poliacrílico reticulado y el ácido polimetacrílico se adhieren al tejido gástrico incluso en ausencia de presión, pero el polihidroxietilmetacrilato es repulsivo si no se aplica presión, su interpenetración en la capa mucosa del tejido gástrico es escasa en ausencia de presión (Park y Robinson, 1985, p.49).

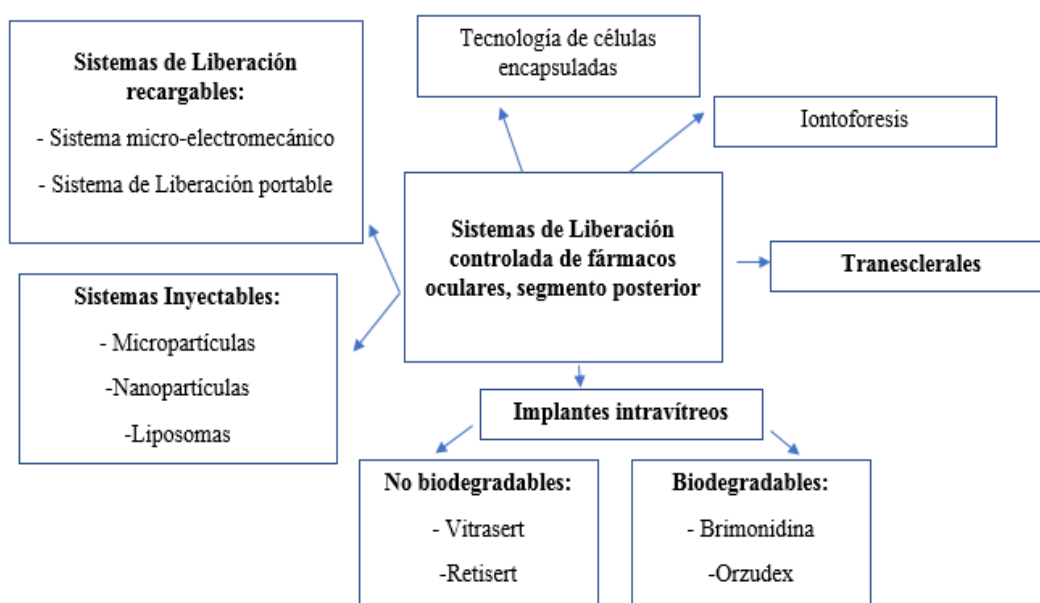
Según manifiestan Rodríguez *et al.* (2000, p.124), junto con la presión, el tiempo de contacto inicial entre los mucoadhesivos y la capa mucosa pueden afectar de forma decisiva la funcionalidad del sistema. El tiempo de contacto inicial determina la extensión de la hidratación y del hinchamiento de los polímeros de alto peso molecular con estiramiento de las cadenas poliméricas y la interpenetración con la malla formada por las cadenas glicoproteicas de la mucina, por ello, la fuerza adhesiva se incrementa a medida que el tiempo de contacto inicial aumenta.

No obstante, este tiempo tiene que estar basado en la viabilidad del tejido. Es fácilmente controlable cuando los mucoadhesivos se administran a zonas como ojo, boca y nariz, pero cuando el mucoadhesivo se destina al tracto gastrointestinal el tiempo inicial de contacto no se puede controlar, representando uno de los problemas de la aplicación de los mucoadhesivos en esta zona y es por este motivo que en la investigación actual se habla acerca de la especificidad por el lugar de adhesión permitiría dirigir la forma farmacéutica al blanco aumentando al máximo la eficacia terapéutica (Rodríguez *et al.*, 2000, p.125).

Tipos de sistemas liberación controlada de fármacos

En el caso ideal, el objetivo de la liberación controlada de fármacos es conducir a la existencia de una concentración uniforme del fármaco, a la utilización de dosis más pequeñas y a lograr la ausencia de efectos secundarios. Es por este motivo que la presente investigación se enfoca en los sistemas a base de polímeros como una alternativa a nuevos tratamientos para patologías oculares (Ossmwald y Kang, 2015, p.2609).

Figura 8. Clasificación de los Sistemas de Liberación Ocular para el segmento posterior.



Nota: (Pal y Kakkar, 2014)

Tipos de sistemas a base de polímeros

Los materiales poliméricos permiten liberar de forma controlada fármacos de bajo peso molecular y permiten una gran variedad de rutas de administración (oral, parenteral, transdermal, nasal, ocular, etc.). En casos en los que la actividad de los fármacos convencionales se pierde o se ve disminuida en el medio corporal, la combinación con macromoléculas puede mejorar la eficacia de estos fármacos, aliviando la respuesta inmunológica del paciente y reduciendo la inactivación biológica del agente terapéutico (Hamidi, 2008, p. 1639).

Según manifiestan Cao *et al.* (2015, p.267), los sistemas basados en materiales poliméricos diseñados para aplicaciones médicas tienen en cuenta una serie de factores tales como: la naturaleza de la enfermedad, las propiedades del fármaco, el tipo de terapia (puntual o crónica), la fisiología del paciente, la ruta de administración, la localización de la terapia y las características del material polimérico empleado, incluyendo el mecanismo de liberación del fármaco.

Características de los sistemas de liberación controlada de fármacos

En las últimas décadas, se han sintetizado un gran número de polímeros y se ha evaluado su comportamiento en contacto con biomoléculas, virus, bacterias, fluidos corporales, células y organismos. Estos estudios son una parte de la tendencia creciente de diseñar polímeros inteligentes. Existen, principalmente, tres tipos fundamentales de polímeros empleados en entornos biológicos (Gross, 1985, p.24):

1. Polímeros usados como biomateriales en el reemplazamiento de órganos y cirugía ósea. Deben ser biocompatibles y no deben tener ningún efecto adverso sobre el sistema biológico al que están expuestos. También, han de ser bioestables y/o biodegradables.
2. Polímeros que actúen como matrices que permitan la liberación controlada de una sustancia activa. Esta sustancia activa puede ser liberada de la matriz intacta o bien por medio de la bioerosión (hidrolítica) o biodegradación (enzimática) del polímero. De nuevo, el polímero y sus subproductos de degradación no deben tener ningún efecto biológico adverso, es decir, han de ser biocompatibles.
3. Polímeros sintéticos solubles, que por sí mismos desarrollan actividad biológica. Estos pueden ser activos en función de su carga, microestructura, conformación, etc. Por otro lado, pueden ser utilizados como transportadores de moléculas que se unan a sus sitios activos, como son aditivos para alimentos, pesticidas, insecticidas o sustancias farmacológicamente activas.

Beneficios del uso de sistemas poliméricos a nivel ocular

La farmacoterapia oftalmológica constituye un interesante desafío para la farmacotecnia moderna. En la última década, los esfuerzos se han centrado en optimizar sistemas de liberación de fármacos que sean alternativas a las inyecciones intravítreas o perioculares y, por lo tanto, se multiplicaron los esfuerzos para utilizar herramientas nanotecnológicas para la mejora de la farmacoterapia oftalmológica. Las principales ventajas de los sistemas poliméricos de liberación controlada, de acuerdo con Urtti (2006, p.1134), considerados desde el punto de vista farmacológico son:

1. Los niveles de fármaco en plasma se mantienen de forma continua en el intervalo terapéutico deseado, pudiendo también ampliarse este período en el cuál la terapia es efectiva para disminuir así el número de dosis.
2. Los efectos no deseables derivados de un metabolismo rápido o de una dosis excesiva, pueden reducirse e, incluso, eliminarse mediante una administración local a partir de un sistema polímero/fármaco.
3. Los fármacos que presentan *in vivo* unos tiempos pequeños de vida media pueden protegerse a la degradación. También pueden protegerse los tejidos corporales sensibles a determinados medicamentos, haciendo a la administración del fármaco menos invasiva.
4. El aprovechamiento del fármaco es más eficaz y, por tanto, con un coste inferior. Se puede disminuir la dosis necesaria cuando se trata de un agente activo de alto precio.

Complicaciones del uso de sistemas poliméricos a nivel ocular

Bengani (2013) manifiesta que la eficacia de un fármaco en una aplicación específica requiere la utilización de unas concentraciones adecuadas de este en unas dosis diarias lo menos frecuentes posibles. Sin embargo, las técnicas convencionales utilizadas generalmente, proporcionan frecuentemente un control muy pobre de las concentraciones de la sustancia en plasma y el tiempo de residencia solo se puede aumentar, si se hace lo mismo con la cantidad o la frecuencia de las dosis; ninguno de estos caminos es conveniente porque se puede superar el nivel mínimo de toxicidad, ocasionando con ello efectos nocivos para el organismo (p.1488)

Los sistemas convencionales de dosificación pueden dar lugar a períodos alternativos de ineficacia o de toxicidad. Hecho particularmente problemático si ambos niveles mínimos están muy próximos. Sin embargo, estas ventajas deben evaluarse junto con las posibles desventajas de los materiales poliméricos que se pueden presentar en cualquier aplicación clínica específica (Dixon, 2015, p.1128):

- Toxicidad o falta de biocompatibilidad del material polimérico usado.
- Formación de productos secundarios nocivos procedentes del polímero, si este es biodegradable.
- La necesidad que existe en algunos casos de intervención quirúrgica para implantar el polímero en una localización apropiada.
- Alto coste de una determinada formulación polímero/fármaco, debido al precio del polímero o de su procedimiento de obtención.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

El siguiente capítulo ilustra cómo se van a interpretar, recolectar y procesar los datos de la investigación. Para ello, se da la descripción del enfoque, el diseño, las fuentes de información, las categorías de análisis, el proceso para la recolección de datos y el cronograma.

Enfoque de la investigación

El enfoque de la investigación es de tipo cualitativo, según lo que indica Hernández, Fernández y Baptista (2014):

Define los datos cualitativos como descripciones detalladas de situaciones, eventos, personas, interacciones, conductas observadas y sus manifestaciones. Así, el investigador cualitativo utiliza técnicas para recolectar datos, como la observación no estructurada, entrevistas abiertas, revisión de documentos, discusión en grupo, evaluación de experiencias personales, registro de historias de vida, e interacción e introspección con grupos o comunidades (p. 9).

Por esta razón, el enfoque correspondiente a la investigación es el cualitativo, en el cual se utiliza la recolección y análisis de los datos para ayudar al proceso del desarrollo de la investigación. En este caso, son artículos científicos que mencionen los sistemas de liberación controlada de fármacos a base de polímeros para el tratamiento de patologías oculares entre los años 2000-2017.

Método de la investigación

La presente investigación tiene un diseño fenomenológico, esto quiere decir que su propósito principal es explorar, describir y comprender las experiencias de las personas que tienen un determinado fenómeno en común (Hernández, Fernández y Baptista, 2014, p. 493).

En el caso de esta investigación, lo que se desea estudiar son los sistemas de liberación controlada de fármacos como tratamiento en las patologías oculares.

La investigación requerirá de revisión bibliográfica, en la que se realiza una comparación entre los métodos tradicionales de administración de fármacos oculares (como los colirios) y los sistemas de liberación controlada de fármacos oculares elaborados a base de polímeros.

Los autores Guirao y Silamani (2015) definen la revisión bibliográfica como: “la operación documental de recuperar un conjunto de documentos o referencias bibliográficas que se publican en el mundo sobre un tema, un autor, una publicación o un trabajo específico.” (párr. 7). Por lo tanto, es una actividad de carácter retrospectivo que aporta información acotada a un período determinado como lo es esta investigación.

Fuentes de información

Las fuentes de información utilizadas fueron bases de datos electrónicas, tales como ELSEVIER, SciELO, PubMed y BINASS. En total, se obtuvieron 32 artículos científicos sobre el tema y se seleccionaron 24 con base en los objetivos de la investigación.

Criterios de inclusión

Con el fin de enfocar los esfuerzos de la investigación a los artículos científicos relacionados directamente a los Sistemas Liberación Controlada de Fármacos a base de Polímeros para el tratamiento de patologías oculares, se tomaron en cuenta las siguientes características:

- Sistemas de Liberación controlada para Vía Ocular
- Sistemas de Liberación controlada a base de polímeros
- Artículos publicados entre los años del 2000 al 2017
- Artículos científicos publicados en el idioma español o inglés
- Artículos científicos disponibles a texto completo

Criterios de exclusión

Por otro lado, se excluyeron artículos científicos que tengan mayor antigüedad al año 2000 y los relacionados a sistemas de liberación controlada relacionados a otras vías de administración diferente a la vía ocular.

Tabla 13. Resumen de las fuentes de información

| Artículo | Resumen |
|---|---|
| <p>Venkatesh, S., Sizemore, S. y Byrne, M. (2007). Biomimetic hydrogels for enhanced loading and extended release of ocular therapeutics. <i>El Sevier, Biomaterials</i> 28, p. 717–724</p> | <p>Se ha demostrado el potencial de los portadores biomiméticos para cargar cantidades significativas de medicación ocular como H1-antihistamínicos, así como para liberar una dosis terapéutica de fármaco in vitro de forma controlada durante 5 días. Los geles de múltiples puntos de complejación con funcionalidades variables superaron a los geles formados con monómeros funcionales menos diversos y mostraron una carga superior con una diferencia de seis veces con respecto a los geles de control y una diferencia de tres veces con respecto a menos geles biomiméticos. Además, las propiedades mecánicas y ópticas de estos hidrogeles concordaron con las lentes convencionales, y el aumento de la carga se reflejó en una propagación reducida de las cadenas de polímero.</p> |
| <p>Mundada, A., y Shrikhande, B. (2008). Formulation and Evaluation of Ciprofloxacin Hydrochloride Soluble Ocular Drug Insert. <i>Current Eye Research</i>, 33, p. 469–475.</p> | <p>Por medio de la investigación se han formulado insertos oculares solubles de hidrocloreuro de Ciprofloxacina para aumentar el tiempo de residencia y prolongar la liberación del medicamento. Los insertos fueron creados usando un polímero biodegradable natural, gelatina. La liberación del fármaco in vivo se llevó a cabo utilizando. Las formulaciones que mostraron liberación de fármaco in vitro controlada y prolongada, se sometieron a estudio in vivo, encontrando una correlación fuerte, revelando la eficacia de la formulación y fue la formulación CF8 la que alcanzó mayormente el objetivo del estudio.</p> |
| <p>Mansoor, S., Kuppermann, B. y Kenney, C. (2009). Intraocular Sustained-Release Delivery Systems for Triamcinolone Acetonide.</p> | <p>El uso de la inyección de acetónido de triamcinolona (AT) ha aumentado dramáticamente en el tratamiento de varias enfermedades oculares. Entre ellos, las enfermedades maculares como el edema macular debido a la retinopatía diabética, las enfermedades venosas oclusivas, la inflamación ocular y la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), que requieren a menudo se requieren inyecciones intraoculares repetidas de AT que aumentan la probabilidad de complicaciones. Hasta el momento, no existe un producto de liberación sostenida para TA disponible en el mercado</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Pharmaceutical Research, Vol. 26, No. 4, p.1-14.</p> | <p>comercial. Esta revisión discute y compara diferentes dispositivos de liberación sostenida o sistemas inyectables que se están desarrollando actualmente.</p> |
| <p>Balavant, P., Dandagi, P., Udupa, N., Gopal, S., Samata S., Jain, S., y Vasanth, S. (2010). Release polymeric ocular delivery of Acyclovir. Pharmaceutical Development and Technology; 15(4): 369–378</p> | <p>El objetivo del estudio fue formular y evaluar la liberación ocular polimérica de liberación controlada de Aciclovir, a partir de insertos oculares con una matriz de hidroxipropilmetilcelulosa. Nueve formulaciones (AB-1 a AB-9) con una relación variable de HPMC (matriz de fármaco) y Acetato ftalato de Celulosa (membrana de control de velocidad) se desarrollaron y esterilizaron mediante radiación gamma. El perfil de liberación in vitro de todas las formulaciones mostró una liberación estable y controlada del fármaco hasta 20h. El presente estudio demostró la formulación de liberación controlada de insertos de aciclovir para administración ocular utilizando polímeros biodegradables.</p> |
| <p>Rodrigues, G., Ligório, S., Camargo, R, Jorge, R. Y Da Silvia, A. (2010). Implants as drug delivery devices for the treatment of eye diseases. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 46, n. 3, p. 585-595.</p> | <p>El tratamiento de enfermedades que afectan el segmento posterior del ojo está limitado por la dificultad de transportar dosis efectivas de medicamentos al vítreo, la retina y la coroides. Los fármacos aplicados tópicamente se absorben poco debido a la baja permeabilidad de los tejidos oculares externos y al desgarro. Las inyecciones intraoculares podrían ser una alternativa, pero diferentes factores hacen que la concentración de fármaco caiga rápidamente por debajo de los niveles terapéuticos. Para obtener niveles terapéuticos durante períodos de tiempo más largos, se están estudiando sistemas de liberación de fármacos poliméricos implantados dentro del vítreo para el tratamiento de trastornos vitreoretinianos. Estos sistemas se preparan usando diferentes tipos de polímeros biodegradables o no biodegradables. Esta revisión tiene como objetivo demostrar las principales características de estos implantes de administración de fármacos y su potencial para la aplicación clínica.</p> |
| <p>Lee, S., Hughes, P. Ross, A. y Robinson, .m (2010). Biodegradable Implants for Sustained Drug Release in the Eye. Pharm Res, 27: p.2043–2053</p> | <p>La seguridad y eficacia de sistémica y las terapias médicas tópicas para los trastornos oculares son limitadas debido a mala captación de fármacos oculares, falta de especificidad para los tejidos diana, efectos secundarios sistémicos y mala adherencia a la terapia. Han sido desarrollados los sistemas de liberación controlada para superar estas limitaciones, ya que pueden lograr concentraciones el fármaco en los tejidos oculares por mayor tiempo. Sin embargo, un factor crítico en el desarrollo de sistemas de administración de medicamentos seguros y efectivos ha sido el desarrollo de</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>polímeros biocompatibles, que ofrecen versatilidad para adaptar la cinética de liberación del fármaco para fármacos específicos y enfermedades oculares. Las características de estos polímeros para aplicaciones médicas, así como las propiedades farmacológicas, seguridad y eficacia clínica de implantes biodegradables para el tratamiento de enfermedades oculares son revisados en este estudio.</p> |
| <p>Pandian, S., Jeevanesan, V., Ponnusamy, C. y Natesan, S. (2011). Resveratrol Loaded Pegylated Chitosan Nanoparticles for efficient ocular delivery. Department of Biotechnology (DBT), Government of India, New Delhi; p. 1-24.</p> | <p>El objetivo de este estudio fue desarrollar por el método de gelificación iónica, nanopartículas de resveratrol cargadas de polietilenglicoles para el tratamiento del glaucoma. Mientras aumentaba la concentración de PEG, aumentaba el tamaño de partícula y el índice de polidispersidad de las formulaciones. Las Nanopartículas de quitosano modificadas con PEG cargadas con Resveratrol muestran una permeabilidad corneal mejorada en comparación con la dispersión de Resveratrol, donde redujeron la presión intraocular en 4.3 ± 0.5 mmHg hasta 8 h en conejos normotensos. Estos resultados indican que las nanopartículas desarrolladas tienen un suministro eficiente de Resveratrol a los tejidos oculares y reducen la presión intraocular para el tratamiento del glaucoma.</p> |
| <p>Abdelkader, H., y Alany, R. (2012). Controlled and Continuous Release Ocular Drug Delivery Systems: Pros and Cons. Current Drug Delivery, 9, Bentham Science Publishers, Nueva Zelanda, p. 420-430</p> | <p>La administración por medio de colirios es la ruta preferida para administración ocular, esto se debe principalmente a la acción del fármaco rápida y localizada y la aceptabilidad del paciente. Sin embargo, la biodisponibilidad ocular es típicamente inferior al 5 % de formas de dosificación oftálmicas convencionales tales como gotas para los ojos. Esta revisión proporciona una evaluación crítica (ventajas y desventajas) de las diferentes estrategias de entrega de medicamentos que proporcionan control y suministro continuo de medicamentos a la superficie del ojo.</p> |
| <p>Tieppo, A., Pate, K., Byrne, M. (2012). In vitro controlled release of an anti-inflammatory from daily disposable therapeutic contact lenses under physiological ocular tear flow. European Journal</p> | <p>Se sintetizaron nuevos lentes de contacto molecularmente impresos, capaces de la liberación controlada del diclofenaco sódico, en estudios de liberación dinámica en solución lagrimal artificial usando dos métodos in vitro diferentes.</p> <p>En condiciones de fregadero infinito, las lentes de contacto impresas demostraron una cinética de liberación dependiente de la concentración. La velocidad de publicación fue más constante, avanzando hacia la liberación de orden cero. Para utilizar estas lentes como lentes desechables diarias, se estudiaron las primeras 24 h de liberación y se encontró que eran lineales</p> |

| | |
|---|--|
| <p>of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 81, p. 170–177.</p> | <p>con una tasa de 17,27, 11,99 y 8,74 lg / h para relaciones M / T de 1, 3,5 y 10,5, respectivamente. Además, las lentes preparadas con una relación M / T de 10.5 liberaron diclofenaco a una velocidad cercana a la dosis máxima administrada por colirios comerciales, lo que las hace ideales para usarse como lentes desechables diarias y potencialmente conducen a un mejor beneficio para el paciente con una eficacia sustancialmente aumentada.</p> |
| <p>Achouri, D., Alhanout, K., Piccerelle, P. y Andrieu, V. (2013). Recent advances in ocular drug delivery. Drug Development and Industrial Pharmacy; 39(11): p. 1599–1617.</p> | <p>La investigación se ha centrado en las ventajas y limitaciones características de los diversos sistemas de administración de fármacos debido a que en la región ocular con sistemas de administración convencionales hay un corto tiempo de contacto de las formulaciones sobre el epitelio y una eliminación rápida de fármacos, implicando una pobre biodisponibilidad de los medicamentos. Se ha obtenido una liberación sostenida del fármaco y un aumento en la biodisponibilidad del fármaco, ofreciendo la promesa de innovación en los sistemas de administración de fármacos para la administración ocular, a través de geles poliméricos, hidrogeles bioadhesivos, formación de geles in situ, etc. La combinación de diferentes propiedades de formulaciones farmacéuticas parece ofrecer una sinergia genuina en biodisponibilidad y liberación sostenida. Se obtienen resultados prometedores con sistemas coloidales que presentan condiciones de uso muy confortables y acción prolongada.</p> |
| <p>Kaczmarek, J., Tieppo, A., White, C. y Byrne, M. (2013). Adjusting biomaterial composition to achieve controlled multiple-day release of dexamethasone from an extendedwear silicone hydrogel contact lens. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 25:1, p. 88-100.</p> | <p>Se logró la liberación prolongada y controlada de concentraciones de dexametasona en lentes de contacto de hidrogel de silicona para un uso continuo hasta 60 días in vitro a nivel ocular. Todos los lentes tenían una alta claridad óptica (90 % transmitancia) y contenía una composición de siloxano altamente permeable al oxígeno similar a aquellos encontrados en lentes comerciales de hidrogel de silicona, pero tenían poca flexibilidad para usar como lentes de contacto blandos, por lo tanto, otros métodos de liberación controlada serían más adecuados para mantener las propiedades mecánicas y lograr una liberación controlada y prolongada durante el tiempo de uso en biomateriales de lentes de contacto de hidrogel de silicona blandos.</p> |
| <p>Guzmán, A., Colligris, B. y Pintor, J. (2013). Contact Lenses: Promising Devices for</p> | <p>En el presente estudio se revisaron diferentes técnicas utilizadas para el suministro de medicamentos a través de lentes de contacto, analizando sus ventajas y desventajas, y se centró en artículos que describen sistemas de administración de fármacos oftálmicos basados en lentes de contacto con potencial para ser usados en la terapéutica ocular.</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Ocular Drug Delivery. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics Volume 29, Number 2, p.1-12.</p> | |
| <p>Tempest, S., Joshi, L., Dick, A. y Taylor, S. (2013). Local therapies for inflammatory eye disease in translation: past, present and future. Tempest-Roe <i>et al.</i> BMC Ophthalmology, 13:39, p.1-8.</p> | <p>El uso de corticosteroides tópicos como terapia local para la uveítis está bien establecida, pero las inyecciones perioculares de corticosteroides también se pueden usar para controlar el dolor leve o moderado inflamación intraocular, por ejemplo, insertos e implantes de triamcinolona o dexametasona son efectivos, incluso en casos refractarios. Se notan beneficios adicionales cuando la inflamación ocular es unilateral o asimétrica. Sin embargo, una atractiva vía de investigación radica en el desarrollo de medicamentos no corticosteroides para evitar los efectos secundarios que limitan el atractivo de los corticosteroides inyectados.</p> <p>Se han propuesto 3 ensayos en uveítis y otras vías inflamatorias como objetivos terapéuticos adecuados, logrando ver avances en la generación de nuevas moléculas terapéuticas tales como péptidos de unión de alta afinidad, que ofrecen mayor especificidad y posibilidad de entrega tópica.</p> |
| <p>Xu, X., Weng, Y., Xu, L., y Chen, H. (2013). Sustained release of avastin® from polysaccharides cross-linked hydrogels for ocular drug delivery. International Journal of Biological Macromolecules 60, p. 272– 276.</p> | <p>Se desarrolló un hidrogel reticulado de polisacáridos inyectables in situ para la administración potencial de un medicamento ocular, Avastatina, usado en degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía diabética proliferativa. La prueba de degradación in vitro indicó que la velocidad de degradación de los hidrogeles podría controlarse variando el contenido de alginato oxidado en hidrogeles. El estudio de liberación in vitro mostró que la avastina encapsulado tenía una liberación de estallido inicial en una etapa temprana (dentro de las 4 h) seguido de una liberación sostenida en un período de 3 días. Con el aumento de la concentración de alginato oxidado en el hidrogel, la velocidad de liberación de avastina de los hidrogeles disminuyó en consecuencia.</p> |
| <p>ElShaer, A., Ghatora, B., Mustafa, S., y Alany, R. (2014). Contact lenses as drug reservoirs & delivery systems: the successes & challenges.</p> | <p>Aunque las gotas oculares convencionales comprenden más del 90 % de la dosis ocular comercializada, tienen limitaciones, como una biodisponibilidad del fármaco ocular deficiente y efectos secundarios sistémicos; los lentes de contacto se encuentran entre los nuevos sistemas y dispositivos de entrega que podrían superar algunos de estos problemas. El enfoque más común para cargar moléculas de fármacos en lentes de contacto incluye remojar en una solución de fármaco. Este enfoque tuvo cierto éxito, pero no logró la</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Future Science Ltd. Ther. Deliv. 5(10), p. 1085–1100.</p> | <p>liberación controlada / sostenida del medicamento al ojo. Por otro lado, sistemas de nanorredes que comprenden nanopartículas, ciclodextrinas, liposomas o agregados de surfactante incorporados en las lentes de contacto podrían ofrecer una solución plausible. Esta revisión destaca el estado actual de los lentes de contacto como portadores de administración de fármacos oculares e identifica posibles direcciones futuras.</p> |
| <p>Tieppoaa, A., Boggsa, A., Pourjavada, P., y Byrnea, M. (2014). Analysis of release kinetics of ocular therapeutics from drug releasingcontact lenses: Best methods and practices to advance the field. British Contact Lens Association. Published by Elsevier Ltd, p. 1-9.</p> | <p>Se han propuesto varios métodos para lograr una liberación prolongada y controlada de terapias oculares a través de lentes de contacto. En este estudio, se examinaron las condiciones de liberación y su efecto en la liberación de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos (fumarato de ketotifeno, diclofenaco sodio, maleato de timolol y dexametasona) a partir de hidrogel convencional y lentes de hidrogel de silicona, demostrando el potencial de los lentes como un medio eficiente y efectivo de administración de fármacos, así como para aumentar la probabilidad de que solo los métodos más prometedores lleguen a los estudios in vivo.</p> |
| <p>Pal, I., y Kakkar, S. (2014). 1 Nanotherapy for posterior eye diseases. University Institute of Pharmaceutical Sciences, UGC-Centre of Advanced Study Panjab University, India; p. 1-13.</p> | <p>En este estudio se evidencia como los sistemas de administración de fármacos nanoestructurados se proponen para desafiar las barreras oculares, atacar la retina y actuar como potenciadores de la permeación además de proporcionar una liberación controlada, en el segmento posterior del ojo. Sin embargo, la aplicabilidad de estos sistemas de nanovehículos como gotas oculares de autoadministración sigue siendo un sueño no realizado, que en sí mismo es un gran desafío tecnológico.</p> |
| <p>Shen, H., Chan, E., Bee, Y., Lin, T, Disting, G. y Liu, G. (2015). Nanocarriers for treatment of ocular neovascularization in the back of the eye: new</p> | <p>La neovascularización patológica de la retina es una causa importante de pérdida de visión irreversible. Los medicamentos son difíciles de administrar a las lesiones en la parte posterior del ojo y este es un obstáculo importante para la terapéutica. La nanotecnología ofrece nuevas oportunidades para superar las limitaciones del sistema de administración convencional para llegar al fondo del ojo a través de la fabricación de nanoestructuras capaces de encapsular y liberar moléculas pequeñas. Este artículo de revisión</p> |

| | |
|--|---|
| <p>vehicles for ophthalmic drug delivery. <i>Nanomedicine (Lond.)</i> (2015) 10(13), p. 2093–2107.</p> | <p>presenta varias formas de nanovehículos que pueden ser adoptados por los sistemas de administración de fármacos oculares para mejorar la terapia actual. La aplicación de la nanotecnología en la medicina brinda una nueva esperanza para el suministro de fármacos oculares en la parte posterior del ojo para tratar las causas principales de la ceguera asociada con la neovascularización ocular.</p> |
| <p>Ossmwald, C y Kang, J. (2015). Controlled and Extended Release of a Model Protein from a Microsphere-Hydrogel Drug Delivery System. <i>Annals of Biomedical Engineering</i>, Vol. 43, No. 11, p. 2609-2617.</p> | <p>En este estudio, la ovoalbúmina fue utilizada como una proteína modelo para explorar los efectos sobre la liberación de formulación de polímero y técnica de fabricación en microesferas de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA). Además, el efecto sobre la liberación de la suspensión de estas microesferas en una poli (N-isopropilacrilamida) termoestable inyectable, inyectable, basado en hidrogel fue determinado.</p> <p>Independientemente de la formulación del polímero o la técnica de fabricación, la liberación pulsátil se logró con una segunda explosión ocurriendo después de 70 días solo para microesferas. Suspensión de PLGA 75:25 microesferas dentro de hidrogel, lo que retrasó la segunda explosión en 28 días, y la versión extendida hasta 200 días con una liberación constante en comparación con microesferas solas.</p> <p>Las microesferas combinadas-hidrogel DDS permanecen estables, siendo una alternativa para el suministro de fármacos oculares al segmento posterior.</p> |
| <p>Wen, H. y Li, K. (2015). Characterization of silicone pressure-sensitive adhesive episcleral implant for drug delivery. <i>Drug Dev Ind Pharm</i>; 42(1): 107–115.</p> | <p>El objetivo de este estudio fue caracterizar una silicona sensible a la presión sistema de implante episcleral adhesivo (PSA) con dexametasona, atenolol y albúmina sérica bovina para la administración transescleral de fármacos. Implantes de silicona PSA se prepararon con diferentes cantidades de fármacos. Se midió la adhesión del implante a la esclerótica de cadáver humano, siendo que se vio un aumento del contenido de polímero en los implantes condujo a una disminución significativa en la velocidad de liberación del fármaco. Estos implantes proporcionaron una liberación sostenida de medicamentos que podría durar hasta varios meses in vitro y demostrado el potencial para ofrecer la entrega de medicamentos para el ocular crónico enfermedades a través de la ruta transescleral.</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Wang, X., Wang, S., y Zhang, Y. (2015): Advance of the application of nano-controlled release system in ophthalmic drug delivery, Drug Delivery. Taylor & Francis Group, p. 1-5.</p> | <p>La aplicación de prescripción ocular de materiales nanométricos se concentra principalmente en sistemas de liberación controlada. Debido a las propiedades únicas de los materiales de nanómetros, tales como mayor biodisponibilidad y menos efectos secundarios, tiene grandes ventajas en llevar fármacos oculares en enfermedades del ojo en comparación con el método de dosificación tradicional. En este estudio, se revisa el progreso de la investigación y la aplicación del sistema de liberación nanocontrolada en la entrega de medicamentos oftálmicos, utilizando diferentes tipos de sistemas para mejorar la eficacia de los fármacos oculares, incluyendo nanopartículas, liposomas, etc.</p> |
| <p>Kang, J., Dosmar, E., Liur, W. y Mieler, W. (2016). Extended ocular drug delivery systems for the anterior and posterior segments: Biomaterial options and applications, Expert Opinion on Drug Delivery. Taylor y Francis, p. 1-33.</p> | <p>El desarrollo de nuevas terapias para tratar diversas afecciones oculares ha llevado a demanda de sistemas de administración de liberación prolongada, lo que disminuiría la necesidad de una aplicación frecuente mientras se alcanzan niveles de fármacos terapéuticos en los tejidos diana. Este artículo examina los biomateriales utilizados para desarrollar sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida.</p> <p>Las microesferas, las nanoesferas, los liposomas, los hidrogeles y los sistemas compuestos se discuten en términos de sus materiales principales. Las ventajas y desventajas, modificaciones y estrategias para mejoras de cada sistema de administración de medicamentos se discuten para diversas aplicaciones.</p> |
| <p>Bansal, P., Garg, S., Sharma, Y. y Venkatesh, P. (2016). Posterior Segment Drug Delivery Devices: Current and Novel Therapies in Development. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics Volume 32, Number 3, p. 135-145.</p> | <p>La administración oral de fármacos por las vías de administración convencionales no mantiene las concentraciones terapéuticas del fármaco en los tejidos diana durante un período prolongado debido a diversas barreras anatómicas y fisiológicas. El tratamiento de enfermedades del segmento posterior del ojo requiere nuevos sistemas de administración de fármacos que pueden superar estas barreras para una administración eficaz, proporcionar una liberación controlada para el tratamiento de enfermedades crónicas y aumentar la conveniencia del paciente y el médico para reducir la frecuencia de dosificación y los efectos secundarios asociados. De ese modo, se ha desarrollado un número creciente de dispositivos de administración de fármacos de liberación sostenida que usan diferentes mecanismos. Este artículo analiza varios sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida actuales y futuros para los trastornos del segmento posterior.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Xie, J., Wang, C., Ning, Q. y Gao, C. (2017). A new strategy to sustained release of ocular drugs by one-step drug-loaded microcapsule manufacturing in hydrogel punctal plugs. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. Germany: Springer-Verlag GmbH, p. 1-14.</p> | <p>El estudio se basó en diseñar un hidrogel a base de hialuronato (HA) un sistema inyectable que contiene microcápsulas de Chitosan cargadas de medicamento in situ, con diferentes grados de reticulación química mantenida viscoelástica y la liberación controlada del fármaco se dio durante un período prolongado de tiempo a la temperatura corporal in vitro, donde el 51% de la carga total de drogas se filtra dentro de las 24 h. En conclusión, el método de capsulización de fármacos in-situ en un solo paso es desarrollado para fabricar hidrogel reabsorbible de tiempo prolongado, siendo que la química de la reacción de entrecruzamiento implica la formación de HA altamente biocompatible derivados. Por lo tanto, el hidrogel se puede usar directamente en la lágrima drenaje del sistema canalicular.</p> |
|--|---|

Nota: Elaboración propia, basado en: Venkatesh (2007), Mundada (2008), Mansoor (2000), Balavant (2010), Rodrigues (2010), Lee (2010), Pandlan (2011), Abdelkader (2012), Tieppo (2012), Achouri (2013), Kaczmarek (2013), Guzmán (2013), Tempest (2013), Xu (2013) ElShaer (2014), Pal (2014), Shen (2015), Ossmwald (2015), Wen (2015), Wang (2015), Kang (2016), Bansal (2016) y Xie (2017)

Categorías de análisis

De acuerdo con los objetivos planteados en el Capítulo I, se extrajeron las unidades de análisis de la presente investigación.

Tabla 14. Categorías de análisis

| Concepto | Definición |
|--|--|
| Sistemas de liberación controlada a base de polímeros | Son agentes bioactivos conformados por macromoléculas que tienen uniones covalentes, y buscan conseguir la cantidad correcta del agente activo, en el momento adecuado y en el lugar preciso (Guzman-Aranguez, 2013, p.191). |
| Patologías oculares | Trastornos anatómicos y fisiológicos a nivel del globo ocular, así como los síntomas y signos a través de los cuales se manifiestan (Bengani, 2013, p.1483). |
| Riesgo-Beneficio | Se utiliza en general para situaciones que involucran incertidumbre, en el sentido de que el rango de posibles resultados para una determinada acción es en cierta medida significativo (Fiorito, 2006, p.1). |

Nota: Elaboración propia, basado en: Guzman-Aranguez (2013), Bengani (2013) y Fiorito (2006)

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

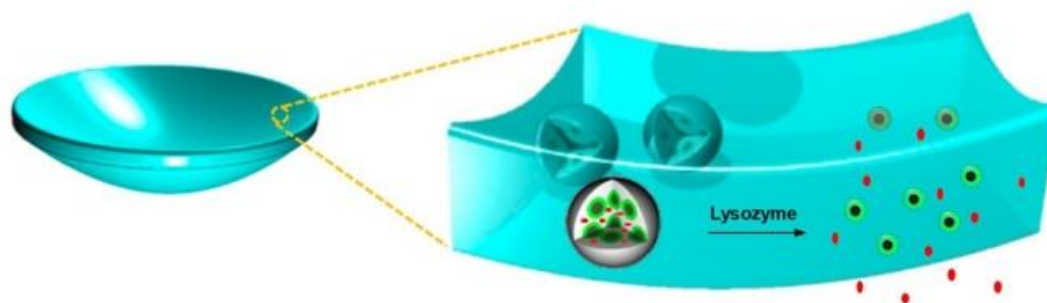
En la presente investigación, se buscó analizar los efectos de los sistemas de liberación controlada de fármacos a nivel ocular, en comparación con los colirios, siendo considerados estos sistemas como parte de las nuevas alternativas para la administración de fármacos en la vía ocular. La evidencia que respalda la investigación es basada en estudios científicos, en los cuales se analiza en gran parte los tipos de polímeros utilizados, patologías, medicamentos, tipos de sistemas de liberación utilizados.

Proceso de funcionamiento de los colirios y los sistemas de liberación controlada para ser analizados como una alternativa en el tratamiento de patologías oculares.

Inicialmente, Kang, Dosmar, Liur, y Mieler (2016) se centran en mejorar la biodisponibilidad de fármacos en los tejidos intraoculares mediante la extensión de tiempo de contacto con el ojo o mejora de la permeación del fármaco. Es por esto que en esta revisión se discute acerca de diferentes biomateriales que pueden ser utilizados para fármacos oculares, entre ellos, el PLGA, que es muy útil en el caso de micro o nanoesferas, entrega de moléculas hidrofílicas o hidrofóbicas, proteínas, vacunas, etc.

Según manifiestan Kang *et al.* (2016), un sistema de liberación controlada ideal debería poder encapsular y llevar la cantidad de fármaco necesaria al tejido para lograr la acción terapéutica, por lo que realizaron un estudio en conejos donde se demostró que las nanoesferas con melatonina encapsulada lograban controlar la presión intraocular y mejorar la biodisponibilidad del fármaco durante 16 días, con lo que se tiene la oportunidad de disminuir la pérdida del fármaco y aumentar la especificidad.

Figura 9. Representación de la inclusión de fármacos en lentes de contacto

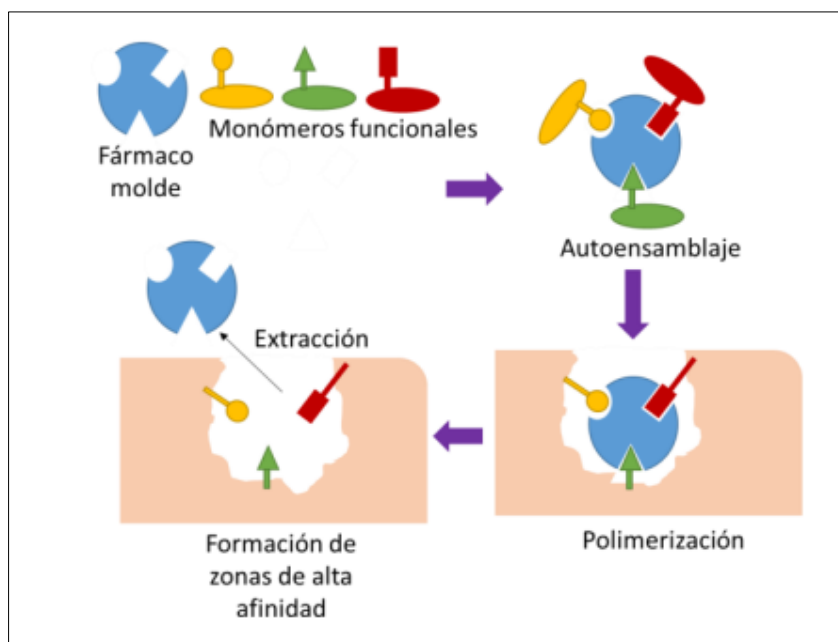


Nota: (Peng, Kim y Chauhan, 2011)

Los lentes de contacto se pueden considerar una excelente alternativa de liberación de fármaco a nivel ocular, teniendo en cuenta las desventajas asociadas con la administración tópica de medicamentos por gotas oculares como baja biodisponibilidad, requisitos de instilación frecuente, cumplimiento del paciente, entre otros. Empapando una variedad de hidrogeles de silicona e hidrogeles en una solución de ácido hialurónico, los lentes de contacto comerciales cargaron cantidades suficientes de ácido hialurónico y fueron capaces de liberar ácido hialurónico de forma controlada. Además, no tiene citotoxicidad y posee propiedades antioxidantes (Guzmán, Colligris y Pintor, 2013).

Existen diferentes formas de administrar fármacos por medio de lentes de contacto, por ejemplo, ha sido evaluada la administración la impresión moléculas que se basa en la creación de estructuras químicas tridimensionales en el lente que tengan una elevada afinidad por el fármaco. Estas estructuras proporcionan sitios de unión para el fármaco y, por consiguiente, aumentan el coeficiente de partición (Peng, Kim y Chauhan, 2011).

Figura 10. Representación esquemática del proceso de impresión molecular



Nota: Peng, Kim y Chauhan (2011)

Según manifiestan Herrero *et al.* (2013), la forma más común de incorporar un principio activo es embeberla en una solución del fármaco que se pretende administrar. Este sistema ha sido estudiado en lentes constituidas por hidrogeles de poli 2 (hidroxietil metacrilato) o pHEMA, donde al tener un gran contenido en agua, se facilita la difusión de los solutos. Sin embargo, existen una serie de limitaciones, como por ejemplo, la cantidad de fármaco incorporado depende de un gran número de factores, como el contenido de agua, el grosor del lente o el peso molecular del fármaco.

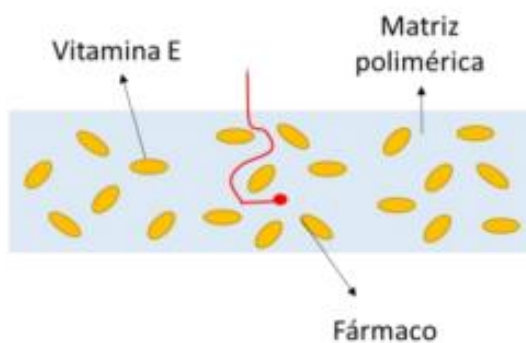
Todo ello puede resultar en una insuficiente incorporación del fármaco al lente. Otra limitación notable es que la liberación del fármaco tiende a ocurrir muy rápidamente, difundiéndose por completo al cabo de unas cuantas horas. Es importante aclarar que los lentes fabricados con estos materiales no se comercializan, ya que todavía se están realizando los estudios tanto *in vitro* como *in vivo* que garanticen su inocuidad y aplicabilidad.

Uno de los principales problemas de las lentes embebidas es la liberación instantánea del fármaco, por lo que Sellergren y Allender (2005) demuestran que la incorporación de

barreras de vitamina E en el interior del lente es una alternativa para solventar este problema. Estas barreras pueden ser creadas *in situ* durante la polimerización del lente de contacto. El lente se introduce en una solución de vitamina E en etanol (ya que esta es soluble en un disolvente orgánico) seguida de una extracción del etanol mediante la introducción del lente en agua.

Como la vitamina E es insoluble en agua, el etanol difunde y la vitamina E queda atrapada en el interior de el lente. La vitamina E hace agregados en forma de disco, que son más pequeños que la longitud de onda del espectro visible, por lo tanto, el lente permanece transparente. De esta forma, las moléculas del fármaco se ven forzadas a seguir un camino tortuoso para difundir hacia el medio externo y, por lo tanto, el tiempo de retención del fármaco en el lente es mayor

Figura 11. Efecto de la presencia de la barrera de vitamina E en la liberación del fármaco



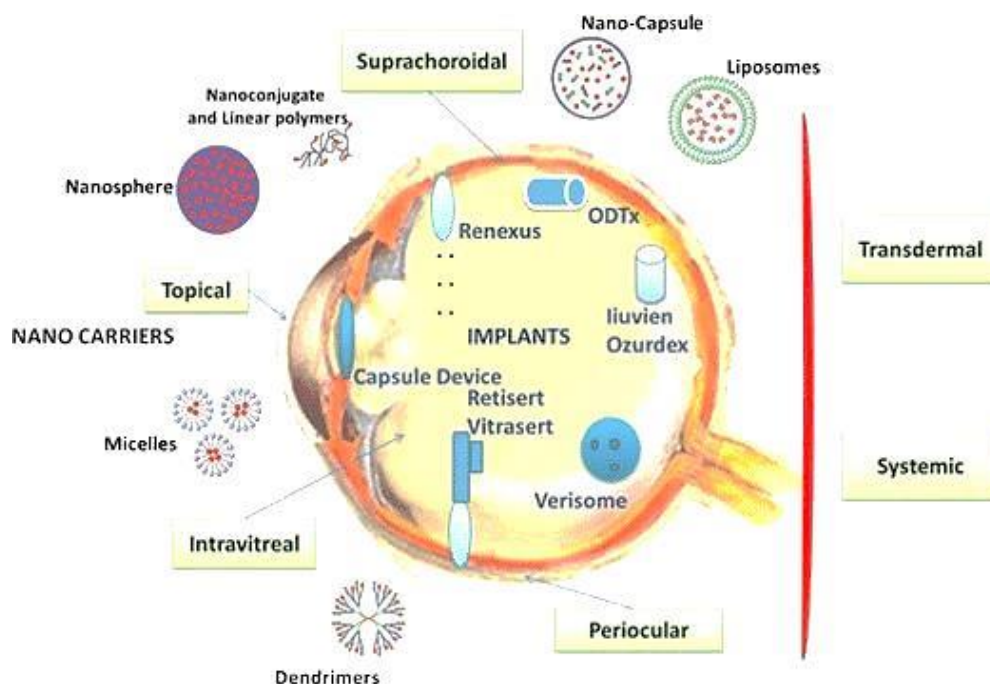
Nota: Dixon, *et al* (2015)

Los regímenes de dosificación para los antibióticos pueden ser muy frecuentes. Como un ejemplo, en casos severos, como queratitis bacteriana aguda, la dosificación se requiere cada 15 o 30 min, es por esto, que Guzmán, Colligris y Pintor (2013) manifiestan que la administración sostenida de antibióticos por lentes de contacto puede ser particularmente valiosa durante el tratamiento de infecciones oculares.

Los primeros estudios con convencional y empapado en Ciprofloxacina lentes de contacto de hidrogel de silicona indicaron que la captación y cantidad de fármaco liberado fue suficiente para el tratamiento de patógenos; sin embargo, la Ciprofloxacina era lanzado demasiado rápido para ser clínicamente útil para el fármaco de liberación prolongada (Guzmán, Colligris y Pintor, 2013).

Los lentes de contacto se pueden considerar una excelente alternativa de liberación de fármaco a nivel ocular, teniendo en cuenta las desventajas asociadas a la administración tópica de medicamentos por gotas oculares como baja biodisponibilidad, requisitos de instilación frecuente, cumplimiento del paciente, entre otros. Por este motivo, Guzmán, Colligris y Pintor (2013) demuestran que pueden aumentar el tiempo de residencia del fármaco en el ojo y evitar fluctuaciones en la concentración del producto, así como los efectos secundarios sistémicos.

Figura 12. Formas de administración de fármacos oculares



Nota: Colligris, B. y Pintor, J. (2013)

A continuación, en la tabla 15 se detalla el proceso de funcionamiento de algunos métodos diseñados para la administración controlada a base de polímeros de fármacos oculares,

según una comparación de los diferentes tipos de administración en los estudios de Abdelkader (2012), Guzmán (2013) y Kang (2016), lo cual es gran de relevancia para el objetivo en estudio, debido a que el proceso de funcionamiento variará según la forma en la cual se administre el fármaco a nivel ocular:

Tabla 15. Sistemas de aAdministración de fármacos oculares

| Tipo de administración | Características |
|--|--|
| Copolimerización de los hidrogeles en lentes de contacto con monómeros funcionales | Incorporación de monómeros capaces de interactuar con el fármaco objetivo en los hidrogeles, estos actúan como puntos de unión del fármaco para moléculas protonizables o hidrofóbicas. |
| Dispersión o inmovilización de los lentes de contacto, incorporación de partículas coloidales cargadas del fármaco | Este método se basa en la incorporación de partículas coloidales cargadas con fármaco (nanopartículas, liposomas, microemulsiones, etc.) en la matriz de lentes de contacto |
| Microesferas y nanoesferas | Son sistemas atractivos para la administración de fármacos debido a la alta biodisponibilidad de los diferentes materiales que pueden adaptarse para medicamentos y aplicaciones específicas. Ventajas: Aprobado por FDA, biodegradable, inyectable, liberación controlada Desventajas: Eficacia de encapsulación baja, puede ser eliminada por sistema inmune Algunos materiales: PLGA, PEG, PLA |
| Hidrogeles | Son un vehículo prometedor para el desarrollo de sistemas de liberación extendida. Ventajas: puede ser degradable, inyectable, fármacos protegidos contra la eliminación inmunitaria. Desventajas: difícil de esterilizar, puede tener daño en la síntesis, puede tener efectos potencialmente tóxicos Algunos materiales: pHEMA, PLGA, PEG-DA |
| Liposomas | Algunos materiales: colesterol y fosfolípidos Ventajas: reduce efectos tóxicos, afinidad a barreras hidrofóbicas, inyectable, deformable Desventajas: vida útil corta, capacidad de transporte limitada, difícil de esterilizar |

| | |
|---|--|
| Geles poliméricos: Geles preformados | Pueden ser definidas como soluciones viscosas. |
| Geles poliméricos: Geles formados in situ | Son líquidos viscosos que en las condiciones del ojo se forman en un gel viscoelástico. |
| Gelificación inducida por la temperatura | La administración sostenida de medicamentos se puede lograr mediante el uso de polímeros que a la temperatura del ojo cambia de la solución a gel, por ejemplo, los poloxámeros. |

Nota: (Shen, *et al.*, 2015, p. 2094, Bansal, Garg, Sharma y Venkatesh, 2016, p.139)

Asimismo, Guzmán, Colligris y Pintor (2013) indican que en el caso de los hidrogeles las redes tridimensionadas que contienen son las que protegen a los fármacos encapsulados del aclaramiento inmunitario y degradación por enzimas, preservando su bioactividad. Son una plataforma activa para fármacos de liberación controlada, sin embargo, hay preocupaciones y desventajas como las siguientes en las que coinciden los autores:

1. Pueden ser difíciles de esterilizar, especialmente con biomoléculas dentro de ellos.
2. Pueden tener vida útil limitada.
3. Pueden dañar productos farmacéuticos a partir de reacciones de entrecruzamiento químico.
4. Existe la posibilidad de toxicidad debido a iniciadores residuales después de la polimerización.
5. Difícil controlar tanto la degradación como la liberación prolongada debido a la liberación rápida del fármaco causada por alto contenido de agua.

Según Guzmán, Colligris y Pintor (2013, p.3, se han utilizado monómeros catiónicos para ser administrados por medio de la copolimerización, como el cloruro de metacrilamida propiltrimetilamonio, que aumenta la capacidad de carga y extiende la liberación de fármacos aniónicos en funciones del intercambio iónico.

Asimismo, es importante mencionar que los hidrogeles bioadhesivos (hidrocoloides) son polímeros hidrófilos que tienden a hincharse, agrietarse, gelificarse y adherirse a contacto con las membranas mucosas fisiológicas en virtud de grupos y estructuras funcionales hidrófilas. Son capaces de formar fuertes enlaces no covalentes con la mucina que cubre las membranas mucosas y residen en colocar siempre que la mucina esté presente (Abdelkader y Alany, 2012).

En las últimos tres décadas, los hidrogeles bioadhesivos se han utilizado como parte de los sistemas de liberación controlada para prolongar el tiempo de residencia del fármaco a nivel ocular y minimizar la frecuencia de las gotas instiladas. Por ejemplo, según menciona Abdelkader y Alany (2012, p.423), el betaxolol, un antagonista de reno-adrenoreceptor, en poliacrílico gel ácido (PAA) mostró una biodisponibilidad significativamente mayor que una solución al 0,5 % p / v de betaxolol en conejos. Además, en el caso de Guzmán *et al.* (2013), demostró en conejos que, si aumenta el tiempo de residencia a ser usados los hidrogeles en diferentes formas de administración, por ejemplo, a través de liposomas, nanomicellas, entre otras.

También, se probó el caso de la acetazolamida (un agente antiglaucomico) como un nuevo sistema de liberación controlada, el cual se formuló con una base de hidrogel de carboximetilcelulosa mostró un efecto prolongado cuando se compara con la solución del fármaco. Por otra parte, la misma formulación polimérica aumentó la absorción de gentamicina por la conjuntiva bulbar dos veces, en comparación con una formulación de control acuosa, demostrando que el proceso de funcionalidad de los polímeros radica en su naturaleza (Abdelkader y Alany, 2012).

Aunado al hecho del funcionamiento de los sistemas de liberación controlada a base de polímeros es importante conocer algunas de las propiedades físicas a tomar en cuenta para el diseño, elaboración y uso de este tipo de productos. Sin tener claridad en este tipo de propiedades, no se obtendría un funcionamiento adecuado de los fármacos en la vía ocular, puesto que esta tiene características específicas para mejorar la absorción, el tiempo de

permanencia del producto, siempre buscando un beneficio en su utilización (Guzmán, Colligris y Pintor, 2013).

Tabla 16. Propiedades físicas de los lentes oculares como sistemas de administración ocular

| Propiedad | Descripción |
|----------------------------------|---|
| Transparencia del lente | La claridad óptica del lente de contacto debe mantenerse después de la incorporación de drogas. Nuevos enfoques han habilitado para generar sistemas de entrega de drogas para lentes de contacto con transparencia, aunque podría mejorarse en algunos casos. |
| Permeabilidad al oxígeno | El lente de contacto liberador de fármacos debe permitir la transferencia de oxígeno a los ojos ya que la baja permeabilidad al oxígeno puede causar graves efectos secundarios, como edema corneal. |
| Temperatura de transición vítrea | Las características termomecánicas son importantes propiedades de lentes de contacto comerciales, ya que controlarán algunas de sus características funcionales como dispositivos oftálmicos, incluida la comodidad. Se midió la temperatura de transición vítrea en lentes de contacto de elución de fármacos fabricadas mediante diversos enfoques. |
| Humectabilidad | La humectabilidad de los lentes de contacto es una variable crítica que afecta su compatibilidad fisiológica y la estabilidad de del fluido lagrimal. Se puede determinar por ángulo de contacto mediciones. |
| Contenido de agua | El contenido de agua de los lentes de contacto es crucial, ya que probablemente afecte la comodidad y un aumento en el contenido de agua mejora la permeabilidad al oxígeno de los lentes de contacto. |

Nota: (Guzmán, Colligris y Pintor, 2013, p.5)

Otra forma de funcionamiento de los sistemas de liberación controlada, según el manifiesto de Guzmán, Colligris y Pintor (2013), es mediante la impresión molecular de lentes de contacto diseñados para el suministro de medicamentos inhibidores de la anhidrasa carbónica, en donde se da la inclusión de metacrilato de zinc como hidrogeles generados por

un monómero, los cuales son ligeramente opalescentes y tienen una menor transmitancia; sin embargo, los lentes de contacto de impresión molecular, en los cuales se incluyen otros monómeros, han demostrado mantener los valores de transmitancia comparable a los de lentes convencionales.

Asimismo, Kang *et al.* (2016, p.5) mencionan, acerca del uso de lentes de contacto, que presentan varios efectos negativos, por ejemplo, las erosiones corneales son una complicación relativamente rara de contacto de desgaste de la lente, con una mayor incidencia cuando se usan lentes con la modalidad de uso extendido. Guzmán, Colligris y Pintor (2013) mencionan que para evitar la hipoxia debe haber un valor mínimo de transmisibilidad de oxígeno, por ejemplo, en el caso de lentes de hidrogeles de silicona se muestra una excelente permeabilidad al oxígeno disminuyendo la afectación ocular y contribuyendo al tratamiento de patologías.

Una parte esencial del proceso de funcionamiento de los sistemas de liberación controlada de la investigación es conocer los tipos de polímeros más utilizados para el desarrollo de los sistemas. De esta forma, los más mencionados por los autores en estudio, Abdelkader (2012), Guzmán (2013) y Kang (2016) son:

Tabla 17. Polímeros en sistemas de liberación controlada

| Diminutivo | Nombre completo |
|-------------------|---|
| PLA | Poli (ácido láctico) |
| PGA | Poli (ácido glicólico) |
| PLGA | Poli (ácido láctico-coglicólico) |
| PCL | Policaprolactonas |
| PMM | Poli (malonato de metilideno) |
| PEG | Polietilenglicol |
| pHEMA | Poli (2-metacrilato de hidroxietilo) |

Nota: (Achouri, Alhanout, *et al.*, 2013, p.1610)

Es importante mencionar que la biocompatibilidad de PLA y PLGA se ha estudiado en tejidos oculares, según mencionan Lee *et al.* (2010) y Kang *et al.* (2016), los polímeros han demostrado mejor tolerabilidad que en tejidos no oculares, siendo esto de gran relevancia para el funcionamiento de los sistemas de administración modernos. Son biodegradables y, al ser implantados a nivel de tejido ocular, han demostrado ser bien tolerados.

Sistemas de liberación controlada en el tratamiento de patologías oculares

Parte del análisis que se debe hacer de los resultados obtenidos de la información, es acerca de los efectos de los colirios y los sistemas de liberación controlada a base de polímeros en las diferentes patologías oculares para las cuales se ha investigado y formulado diferentes productos.

Por ejemplo, Mundada y Shrikhande (2008) buscaban probar en su investigación el aumento en el tiempo de residencia, reducción de la frecuencia de administración y prolongación en el tiempo de liberación de la Ciprofloxacina al ser administrada mediante un inserto ocular formulado a partir de gelatina en su matriz. En la investigación, se demostró que las inserciones oculares de Ciprofloxacina, utilizando un preparado de gelatina, fueron suaves y flexibles con un uniforme espesor. Los estudios de liberación *in vitro* revelaron que las inserciones siguieron la cinética de liberación del fármaco, con lo que se obtuvo un aumento en el tiempo de residencia, prolongando la liberación del medicamento, reduciendo frecuencia de administración y, por lo tanto, mejorando la conformidad del paciente.

Además, mencionan que en el caso de las gotas de clorhidrato de Ciprofloxacina, que se encuentran disponibles actualmente, necesitan ser administradas 1-2 gotas cada 15-30 minutos inicialmente en infección aguda y 1-2gotas administradas 6 veces al día o más en condiciones severas. En este estudio, se tuvo como objetivo desarrollar un inserto ocular soluble de clorhidrato de Ciprofloxacina para mejorar la eficacia de la terapia y para cumplir con la pauta terapéutica del paciente. De los resultados del estudio, se concluyó que aumentó el tiempo de residencia, prolongando la liberación del medicamento, reduciendo frecuencia de administración, y por lo tanto puede mejorar la comodidad del paciente.

Por otro lado, se diseñó un sistema de hidrogel basado en hialuronato (HA) inyectable que contiene microcápsulas cargadas con fármaco como tapones reabsorbibles para administrar medicamentos oculares, una vez concluida la investigación se comprueba que el hidrogel se puede utilizar directamente en el sistema canalicular de drenaje lagrimal, debido a que la química de la reacción de entrecruzamiento implica la formación de derivados de HA altamente biocompatible. El fármaco diseñado se constituía de un sistema complejo de microcápsulas de Chitosan y el Hialuronato. Usando una técnica de *electrospinning*, en las microcápsulas cargadas con fármacos son formadas directamente en solución acuosa. Se ha demostrado clínicamente que ambos, el Chitosan y el Hialuronato, como componentes clave de lágrimas artificiales, son favorables para alivio de ojo seco (Xie, Wang, Ning, y Gao, 2017).

En la actualidad, según Shen *et al.* (2015), las investigaciones están en curso para probar la viabilidad del uso de Acetónido de Triamcinolona, utilizando dispositivos implantables o mediante inyección de suspensiones, microesferas o nanovehículos, que permitan la liberación sostenida del fármaco. El Acetónido de Triamcinolona es un fármaco insoluble en agua que puede permanecer largos periodos en la cavidad vítrea y puede tener aún más efecto a nivel intravítreo en comparación con otros esteroides que desaparecen en unos días y, por este motivo, es que se realizan estos análisis para la viabilidad de la administración intravítrea.

En otras investigaciones, como por ejemplo la guiada por Rodrigues *et al.* (2010), se pretendía demostrar las principales características de los implantes biodegradables de administración de fármacos y su potencial para la aplicación clínica, y se demostró que no deben ser removidos, pues se reduce la necesidad de cirugías adicionales para eliminar el implante. Es por este motivo que plantean la investigación en el caso de Posurdex®, que es un implante intravítreo biodegradable que contiene PLGA y dexametasona. Este se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase III y ha sido diseñado para tratamiento de los edemas maculares secundarios, edema macular diabético y uveítis. Asimismo, en el caso del Vitrasert®, hechos de PLGA con un 25 % de Ganciclovir para el tratamiento de Retinitis por citomegalovirus, este es de liberación trifásica. En la fase I, 40 % del fármaco fue lanzado dentro de una semana, 10 % en 8 semanas y en la fase final el 100 % del fármaco fue lanzado en 4 semanas.

Existen investigaciones de nuevos dispositivos para lograr la liberación controlada del Acetónido de Triamcinolona (TA) considerando que las inyecciones intravítreas son una vía invasiva, adicionalmente, se busca reducir la frecuencia de las inyecciones usadas en patologías como el edema macular, debido a la retinopatía diabética, las enfermedades venosas oclusivas, la inflamación ocular y la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE). Sin embargo, la degradación del polímero en los implantes puede causar toxicidad, demostrando la necesidad para crear técnicas quirúrgicas innovadoras.

Por lo tanto, se podría concluir que Posurdex® con una dosis más alta de dexametasona es más eficaz en el tratamiento de edemas maculares persistentes que los tratamientos actuales. De acuerdo con los resultados, dependiendo del tiempo requerido para el tratamiento, Posurdex® puede ser una buena opción para la gestión de uveítis (Mansoor, Kupperman y Kenney, 2009).

Parte de las características por analizar de los sistemas de liberación controlada a base de polímeros son las propiedades farmacológicas, la seguridad y la eficacia clínica de los implantes de fármacos biodegradables para el tratamiento de enfermedades oculares. Se consideran una promesa considerable, ya que son versátiles, de modo que permiten tratar una variedad de enfermedades de la parte frontal y posterior del ojo, pueden usarse medicamentos que son poco eficaces por vías convencionales.

Por ejemplo, el Lacrisert® fue introducido en 1981. Este es un inserto oftálmico biodegradable y soluble en agua, hecho del HPC una sustancia fisiológicamente inerte para la administración diaria a nivel ocular. Lee *et al.* (2010) manifiestan que el Surodex® consiste en Dexametasona y PLGA con Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) que proporciona liberación sostenida del fármaco a velocidad constante, siendo de 60ug durante 7 a 10 días. Es insertado en la parte anterior del ojo, luego de la cirugía de catarata para controlar la inflamación postoperatoria. No requiere fijación o sutura y es bien tolerado.

Actualmente, según Lee *et al.* (2010), se están realizando estudios con Tartrato de Brimonidina en pacientes con retinitis pigmentosa, estos estudios se encuentran en fase I y II, en neuropatía óptica glaucomatosa, degeneración macular asociada con la edad y el desprendimiento de retina, en fase II. En el caso de fármacos para el segmento posterior del ojo, manifiestan que el Ozurdex® se ha introducido recientemente en la práctica. La dexametasona es contenida en un copolímero de PLGA en forma de una varilla, como se observa en la imagen, y fue aprobado por FDA en el 2009 para el tratamiento de edema macular asociado a la oclusión de la vena de la retina y, actualmente, está siendo evaluado para ser parte del tratamiento en edema macular secundario a retinopatía diabética.

Finalmente, es importante mencionar que el Tartrato de Brimonidina actúa en glaucoma, disminuyendo la producción de humor acuoso y el aumento de la salida uveoescleral. El tratamiento de las enfermedades del segmento posterior del ojo requiere nuevos sistemas de administración de fármacos que puedan superar estas barreras para lograr una administración eficaz, proporcionar una liberación controlada para el tratamiento de enfermedades crónicas y aumentar la conveniencia del paciente y el médico para reducir la frecuencia de dosificación y los efectos secundarios asociados. Estudios recientes sugieren que la Brimonidina puede proteger de la degeneración en retina y nervio óptico y, actualmente, hay un estudio, BEACON, en fase II que evalúan la eficacia del implante intravítreo de Brimonidina en Edema Macular Diabético (Bansal, Garga, Sharma y Ventakesh, 2016).

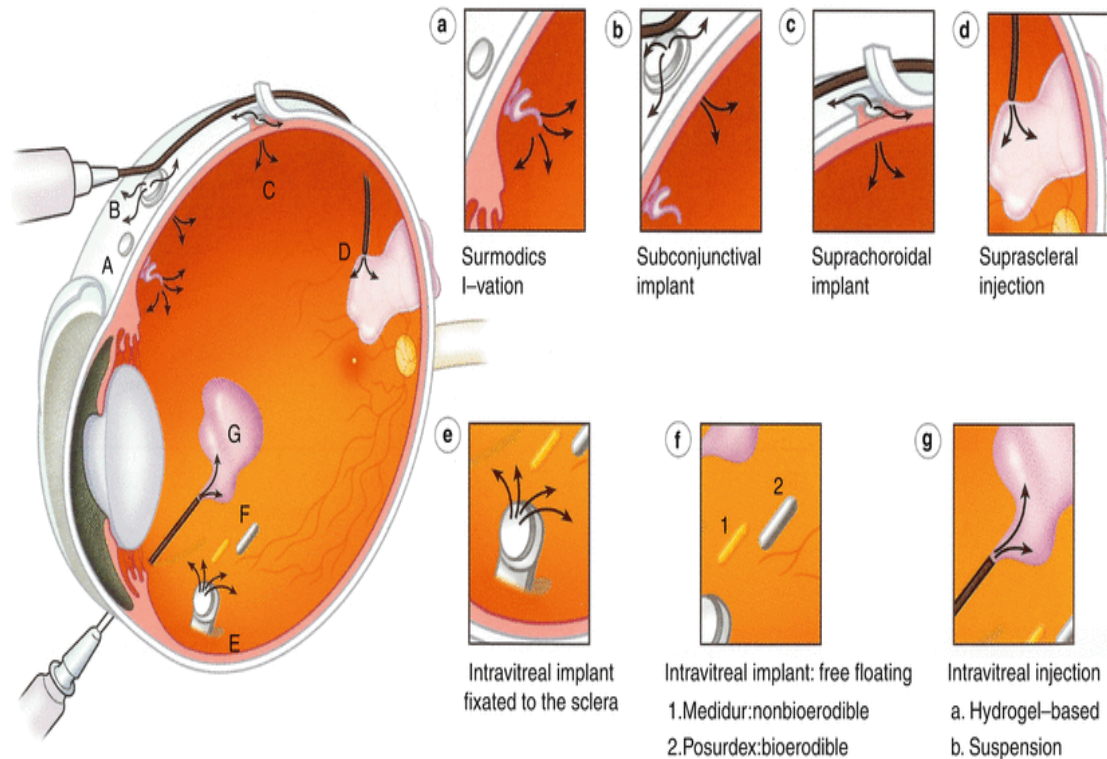
En un estudio realizado por Balavant *et al.* (2010), se analizaron diferentes sistemas para observar la variación en la biodisponibilidad y el tiempo de residencia del fármaco, para el tratamiento de enfermedades oculares, con procesos biológicos complejos como la penetración a través de las barreras oculares y la transferencia a la anterior o cámaras posteriores del ojo. Por ejemplo, al utilizar Aciclovir, se demostró que la solubilidad y la velocidad de disolución pueden ser significativamente mejoradas mediante el uso de β -ciclodextrina como un portador. Este nuevo dispositivo sería beneficioso, ya que con la colocación de un inserto ocular podría ser factible mantener una concentración constante durante varias horas.

En un estudio analizado por Guzmán, Colligris y Pintor (2013), el Timolol administrado por medio de los lentes de contacto, lograron la misma eficacia que las gotas para los ojos, pero con un tercio de la carga del fármaco, lo que indica una mayor biodisponibilidad para lentes de contacto en comparación con gotas para los ojos. En un enfoque diferente, donde el Timolol se añadió en lentes de contacto de hidrogel, silicona que contenían vitamina E como una barrera de difusión biocompatible, y se logró demostrar la disminución en la presión elevada a nivel intraocular.

La reducción de la dosificación del fármaco terapéutico es particularmente importante para disminuir los efectos secundarios sistémicos causados por el uso de Timolol. Además, mediante la incorporación de vitamina E en los lentes, la presión intraocular puede reducirse significativamente para un tratamiento de 4 días con desgaste continuo de lente, contribuyendo a la adherencia al tratamiento, particularmente en pacientes con glaucoma que también necesitan corrección de visión.

En un estudio analizado, en el cual evaluaron la eficacia y seguridad de Posurdex® que contiene 350 y 700 µg de dexametasona durante un período de 6 meses en 315 pacientes que presentaron edema macular persistente durante al menos 90 días, los resultados mostraron que, después de 3 meses de tratamiento, 35 % y 24 % de los pacientes que recibieron 700 µg y 350 µg de dexametasona, respectivamente, presentaron una mejora en agudeza.

Figura 13. Polímeros en Sistemas de Liberación



Nota: (Bansal, Garg. Sharma y Ventakesh, 2016)

En el caso de Iluvien®, Bansal, Garg. Sharma y Ventakesh (2016) manifiestan que corresponde a un implante intravítreo, de Acetónido de Fluocinolona aprobado por FDA en 2014 para ser un sistema de liberación controlada. Es un sistema que libera 0.23-0.45 mg/día durante 18 a 36 meses después de su administración por medio de inyección, la misma se hace por medio de un pequeño tubo cilíndrico que tiene una aguja de calibre 25. En un estudio, se menciona que con una dosis de 0.5 y 0.2 mg/día del Acetónido de Fluocinolona, el edema macular diabético disminuye.

Según la información obtenida de este análisis, se comparte a continuación una tabla de resumen de algunos de los productos terminados comercializados o en estudios clínicos y la respectiva patología ocular que trata de respaldo al objetivo de estudio:

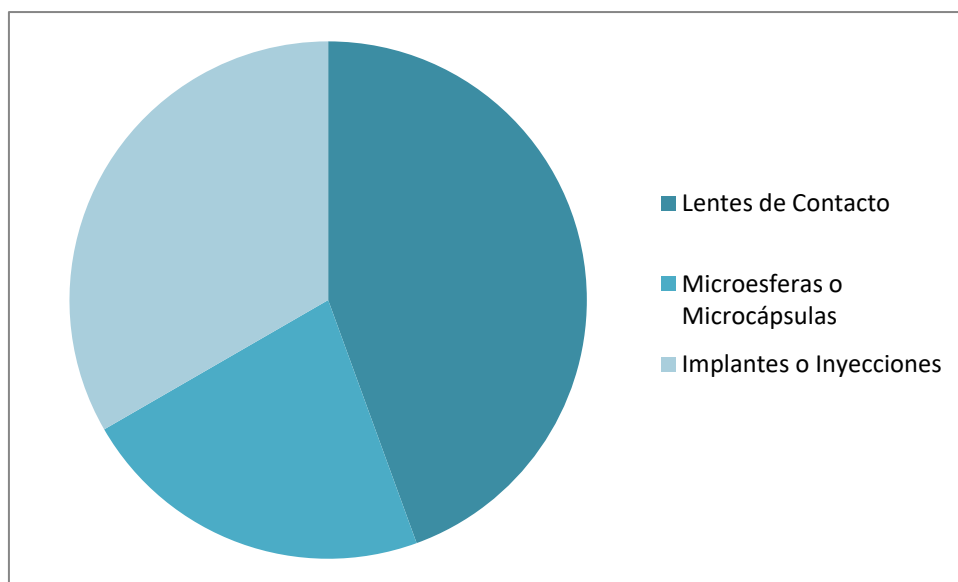
Tabla 18. Sistemas de liberación controlada de administración ocular

| Patente | Principio Activo | Características |
|------------|------------------------------|--|
| Posurdex® | Dexametasona | Dosis de 700ug, biodegradable, libera medicamento durante 1 mes. Estudios clínicos fase III para el tratamiento de edema macular, degeneración macular y uveítis. |
| Surodex® | Dexametasona | Dosis de 60ug, biodegradable, liberación por 7 días. Estudios clínicos fase III para el tratamiento de inflamación postoperatoria de filtración en ojos con glaucoma. |
| Ozurdex® | Dexametasona | Biodegradable, aprobado por FDA para edema macular |
| Ocusert® | Pilocarpina | No biodegradable, aprobado por FDA para tratamiento de glaucoma |
| Retisert® | Acetónido Fluocinolona | No biodegradable, aprobado por FDA para tratamiento de Uveítis. Liberación lenta a largo plazo. |
| Lacrisert® | Hidroxipropil celulosa (HPC) | Dosis administrada 5mg. Este implante está aprobado para signos y síntomas del ojo seco moderado a severo, incluyendo queratitis. Indicado en pacientes sintomáticos luego de terapia con lágrimas artificiales. |
| Iluvien® | Fluocinolona Acetonido | Aprobado por FDA, estudios en fase II, implante intravítreo |
| Vitrasert® | Ganciclovir | Aprobado por FDA, estudios en pacientes con retinitis por citomegalovirus |

Nota: Elaboración propia, basado en: Lee (2010), Achouri (2013), Kaczmarek (2013), Guzmán (2013), Xu (2013), Mundada (2008), Shen (2015), Bansal (2016), Balavant (2010), Mansoor (2009), Rodríguez (2010), Xie (2017).

Adicionalmente, es importante tomar en cuenta que, como parte de la evaluación de la funcionalidad de los sistemas de liberación controlada, los lentes de contacto representan la forma de administración más utilizada en los casos de ojo seco, queratitis bacteriana, conjuntivitis alérgica y glaucoma, mientras que, en el caso de los implantes o inyecciones, se han utilizado en uveítis, edema macular y retinitis. Finalmente, en la forma de microesferas o microcápsulas han sido utilizados en patologías como ojo seco y uveítis.

Figura 14. Uso de sistemas de liberación controlada en patologías oculares



Nota: Elaboración propia, basado en: Lee (2010), Achouri (2013), Kaczmarek (2013), Guzmán (2013), Xu (2013), Mundada (2008), Shen (2015), Bansal (2016), Balavant (2010), Mansoor (2009), Rodríguez (2010), Xie (2017).

Tabla 19. Uso de sistemas de liberación controlada en patologías oculares

| Forma de administración | Porcentaje |
|------------------------------|------------|
| Lentes de contacto | 45% |
| Implantes o Inyecciones | 33% |
| Microesferas o Microcápsulas | 22% |

Nota: Elaboración propia, basado en: Lee (2010), Achouri (2013), Kaczmarek (2013), Guzmán (2013), Xu (2013), Mundada (2008), Shen (2015), Bansal (2016), Balavant (2010), Mansoor (2009), Rodríguez (2010), Xie (2017).

Riesgos y beneficios de los colirios y los sistemas de liberación controlada en tratamiento ocular

Riesgos y beneficios en el tratamiento ocular

El sistema de administración ideal es aquel que mantiene concentraciones consistentes en un tiempo específico, por lo que se estudian factores claves para aumentar la biodisponibilidad de fármaco a nivel ocular. A través de los datos de estudio, se demuestra que el potencial de los sistemas oculares de administración de medicamentos es visible: mejora de la biodisponibilidad tópica, mejora de la penetración corneal, interacción con membranas, ausencia o baja toxicidad, eficacia clínica...

Un método de tratamiento común para superar los síntomas de malestar en el ojo seco es el uso de agentes rehumectantes aplicados como gotas para los ojos, debido a que varias moléculas como el Ácido Hialurónico o Hidroxipropil metilcelulosa trabajan como agentes rehumectantes, se han incluido en dispositivos como lentes de contacto donde pueden proporcionar una gran comodidad en los ojos secos y pueden ser particularmente valiosos para combatir el secado inducido por lentes de contacto (Achouri *et al.*, 2013, p.1611).

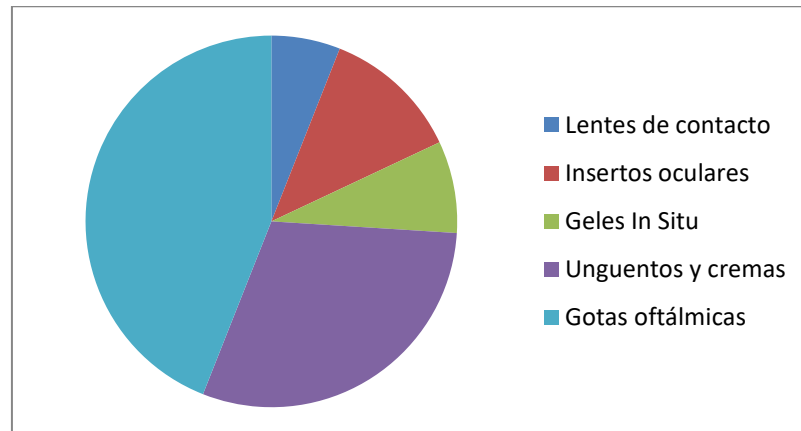
Para hacer el análisis de los estudios encontrados, es importante mencionar que un sistema ideal para la administración ocular es aquel que aumenta el tiempo de residencia del fármaco en el ojo, con el fin de evitar fluctuaciones en la concentración del producto al ser administrado, así como posibles efectos secundarios.

Tabla 20. Uso de los diferentes tipos de administración ocular

| Forma de administración | Porcentaje |
|-------------------------|------------|
| Lentes de contacto | 6% |
| Insertos oculares | 12% |
| Geles In Situ | 8% |
| Ungentos y cremas | 30% |
| Gotas oftálmicas | 44% |

Nota: (Achouri *et al.*, 2013)

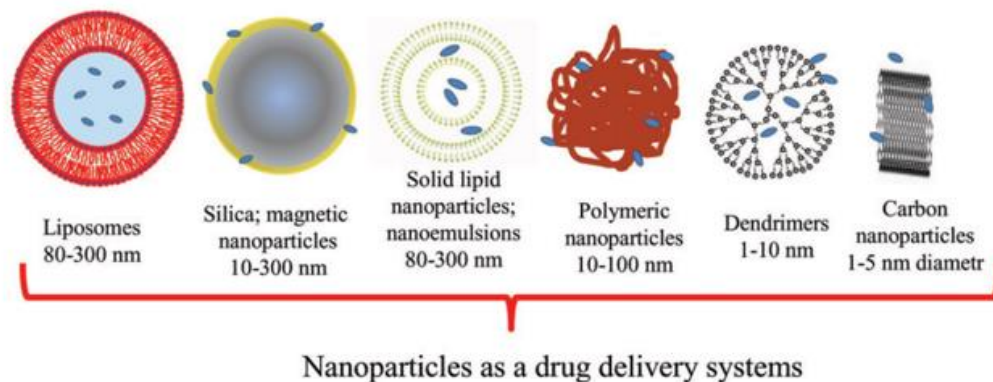
Figura 15. Diferentes tipos de administración ocular y su porcentaje de utilización.



Nota: (Achouri *et al.*, 2013)

El problema asociado con la administración ocular tópica por gotas para los ojos (colirios, suspensiones, ungüentos), donde se ha demostrado que la absorción por esta vía es entre 1 y 5-7% de la dosis administrada, ha llevado a la búsqueda de métodos alternativos a la administración de fármacos oftálmicos, siendo de gran uso los mucoadhesivos y vehículos viscosos de polímeros, nanopartículas, sistemas de gelificación *in situ*, entre otros que se analizarán a continuación (Guzmán, Colligris y Pintor, 2013, p.1, Achouri, *et al.*, 2013).

Figura 16. Nanopartículas como sistemas de Liberación de fármacos



Nota: Achouri, *et al.*, 2013

Para esta investigación, es importante profundizar acerca de la relación que existe entre la utilización de lentes de contacto y la administración de colirios, ya que el lente puede modificar los parámetros de biodisponibilidad y, por tanto la eficacia y/o toxicidad del fármaco administrado en forma de colirio. Por otra parte, el colirio puede actuar sobre la cosmética de la lente, disminuyendo su tolerancia o incrementando sus efectos indeseables sobre la superficie ocular (Guzmán, Colligris y Pintor, 2013).

Es importante tomar en cuenta algunos aspectos para este análisis, como por ejemplo, que los lentes de contacto viejos pueden tener restos proteicos y mucosos adheridos a ellos, lo que favorece que el producto se adhiera a ellos; en el caso de lentes blancas, una mayor tendencia a la absorción de sustancias considerando que puede haber afectación de la superficie ocular. Además de que el tiempo de exposición y el grosor del lente, entre otros factores, puede hacer que varíe la concentración del producto en el ojo, actuando, por ejemplo, como reservorio del fármaco, liberándolo más lentamente y con mayor riesgo de toxicidad.

Otro efecto a considerar en el empleo de colirios en usuarios de lentes de contacto es que se pueden favorecer las reacciones de hipersensibilidad al fármaco o modificar el grado de transparencia del lente. Además, algunos medicamentos presentan una hipertonicidad que induce a una sequedad relativa de la lente, dando lugar a molestias transitorias. Esta sequedad también puede estar ocasionada por colirios que induzcan hiposecreción lagrimal.

Guzmán, Colligris y Pintor (2013) revisaron diferentes técnicas para el suministro de medicamentos a través de lentes de contacto, centrado en sistemas de administración de fármacos oftálmicos, donde el mayor grosor de este lente de contacto podría complicar la aceptación del paciente y disminuir las permeabilidades al oxígeno y al dióxido de carbono. Sin embargo, esta desventaja se ha superado posteriormente, debido al nuevo diseño de un lente de contacto con una curva más delgada que integra la película de polímero de fármaco.

La mayoría de los estudios realizados para evaluar el medicamento para lentes de contacto como sistemas de liberación controlada de fármacos fueron ensayos *in vitro*, debido a que la validación *in vivo* de lentes de contacto terapéuticos no se ha estudiado tan ampliamente

y este aspecto merece mayor investigación. Recientemente, Guzmán, Colligris y Pintor (2013) estudiaron los lentes de contacto de hidrogel convencionales, en los cuales se incorporan ciprofloxacina encapsulada en nanosfera. Con este, se ha demostrado que se mantuvo la transparencia en estos lentes de contacto y la proliferación de bacterias añadida diariamente durante 3 días de cultivo se inhibió, demostrando el potencial de estos contactos lentes para proporcionar una actividad bactericida sostenida y efectiva.

Por otra parte, Venkatesh, Sizemore y Byrne (2007) manifiestan que, mientras que los ungüentos pueden conducir a un ligero aumento biodisponibilidad sobre las gotas, son difíciles de aplicar, incómodas de usar y reducen severamente la visión. La administración ocular eficiente depende de la mejora de la biodisponibilidad del fármaco, mejorando la retención del fármaco en la superficie ocular, lo que limita la pérdida por lagrimación, pérdida de volumen de lágrimas y drenaje. Por medio de este estudio, logan demostrar que los sistemas de liberación controlada tienen potencial de mantener cargas importantes de medicamento para ser liberadas durante períodos prolongados, donde el enfoque biomimético es de gran alcance para el tratamiento de patologías como conjuntivitis alérgica, bacteriana, inflamación, laceraciones y úlceras corneales.

En el mercado, hay una serie de productos de lágrimas artificiales que habitualmente se instilan 1-2 gotas en los ojos cada 4-6 h, pero, dependiendo de la severidad, pueden ser usados a intervalos más frecuentes. Es por este motivo que entre los objetivos de un dispositivo ideal de administración de medicamentos se encuentra que se libere el medicamento en tiempo y dosis deseada, eludir barreras oculares para mantener el nivel terapéutico constante, evitar efectos secundarios asociados con la administración sistémica e inyección intravítreas frecuentes, menor cantidad de medicamento durante el tratamiento y al, lograr estos objetivos, mejor cumplimiento de la pauta terapéutica por parte del paciente. A continuación, algunas limitaciones de las diferentes vías de administración que se debe tomar en cuenta para analizar los beneficios y riesgos que se tiene con las formas de administración de medicamentos oculares (Bansal, Garg, Sharma y Venkatesh, 2016):

Tabla 21. Limitaciones de la liberación a nivel ocular

| Método de Administración | Limitaciones |
|-----------------------------|--|
| Tópica | Captación limitada Dilución de lágrimas / lavado Actuación corta Deficiente adherencia a la terapia |
| Inyección intravítrea | Entrega dirigida Invasivo / incómodo / corto lasing Eventos adversos relacionados con la inyección |
| Sistémica | Penetración ocular limitada Toxicidad sistémica |
| Implantes No biodegradables | Cirugía invasiva Requiere remoción Eventos adversos relacionados con la implantación o cirugía de extracción |

Nota: (Bansal, Garg, Sharma y Venkatesh, 2016, p.135)

Guzmán, Colligris y Pintor (2013) expresan que la incorporación de partículas coloides cargadas con fármacos (nanopartículas, liposomas, microemulsiones, etc.) se da en la matriz del lente de contacto, donde estas atrapan una gran cantidad de fármaco y, luego, se dispersan en el material del lente durante la polimerización. Una ventaja de las nanocápsulas es que evitan la interacción de las moléculas del fármaco con la mezcla polimérica, proporcionando resistencia adicional a la liberación del fármaco, donde este primero debe difundirse a través de las nanopartículas y penetrar la superficie de la partícula para alcanzar la matriz del hidrogel.

Ante la situación de estos nuevos sistemas, es importante analizar que las desventajas relacionadas con la precisión de la dosis administrada y la visión borrosa de los hidrogeles preformados podrían ser superadas por la entrega de gel activado *in situ*. Los sistemas de formación de gel activados *in situ* pueden describirse como líquidos viscosos que después de la exposición a las condiciones fisiológicas, cambiarán a una fase de gel. Esto es de gran relevancia, ya que, en el estudio realizado por Abdelkader y Alany (2012), se demostró la

mejora en la biodisponibilidad de los medicamentos aplicados por vía tópica versus los nuevos sistemas de liberación, considerando entre sus motivos el gran tamaño de algunas moléculas que son difíciles de administrar debido a la solubilidad, permeabilidad y estabilidad.

Un gran porcentaje de los estudios utilizados mencionan que más del 90 % de las formulaciones oftálmicas se entregan en forma de soluciones o suspensiones, sin embargo, estas formas de administración convencionales muestran baja biodisponibilidad, debido a varios factores, como el lagrimeo reflejo y el parpadeo, el drenaje nasolagrimal, la relativa impermeabilidad de la córnea, entre otros.

Adicionalmente, en el estudio realizado por Pal y Kakkar (2014) se busca alternativas para la administración ocular diferentes a las inyecciones intravítreas, ya que son un método invasivo y demuestran que las gotas nanooculares combinan los beneficios de los sistemas de administración convencionales, es decir, la autoadministración, la conformidad del paciente, la conveniencia y los efectos secundarios minimizados con biodisponibilidad ocular mejorada, baja frecuencia de administración y acción prolongada sin ser invasiva o nociva para la integridad del tejido.

Los sistemas de administración de fármacos basados en polímeros biodegradables muestran una promesa considerable para el tratamiento de enfermedades oculares, pues son versátiles, de modo que permiten tratar una variedad de enfermedades de la parte frontal y posterior del ojo, pueden usarse medicamentos que son poco eficaces por vías convencionales. Esto fue demostrado en el estudio realizado por Lee, Hughes, Ross y Robinson (2010), donde se analizaron las características de los polímeros más utilizados en aplicaciones médicas, así como las propiedades farmacológicas, la seguridad y la eficacia clínica de los implantes de fármacos biodegradables para el tratamiento de enfermedades oculares.

Kaczmarek *et al.* (2013) indican que, debido a que la biodisponibilidad es muy baja, las gotas para los ojos requieren una dosificación frecuente, haciendo que el paciente tenga un desafío importante para la terapia tópica efectiva. Un estudio mostró que, durante un período

de 30 días, el 41 % de los pacientes omitió seis o más de sus dosis de gotas oculares, mientras que otro estudio mostró que más del 50 % de los pacientes olvidaron el 20 % de sus dosis.

Kaczmarek *et al.* (2013) demostraron la viabilidad de controlar la liberación de Dexametasona en lentes de contacto de silicona, mediante el ajuste racional de la composición y estructura del biomaterial, siendo capaz de lograr la liberación prolongada y controlada de Dexametasona durante hasta 60 días *in vitro*. Los lentes de contacto de hidrogel de silicona eran lo suficientemente claros a nivel óptico y altamente permeables al oxígeno, pero tenían pobres propiedades mecánicas para usar como lentes de contacto blandos.

Previamente, los sistemas de gel o hidrogel se encontraron para mejorar significativamente tiempo de residencia y proporcionar una mejor liberación sostenida del fármaco, sin embargo, estas formulaciones tienen algunas deficiencias, tales como fuerza mecánica débil y decaimiento rápido. Al mismo tiempo, los sistemas coloidales, incluidas las nanopartículas, microemulsiones, nanosuspensiones, liposoma, han sido explorados en los últimos años. En general, se acordó que las formulaciones de microcápsulas tienen la ventaja de ser de fácil administración y eficacia durante un tiempo de residencia prolongado, debido a sus microestructuras únicas (Xie, Wang, Ning y Gao, 2017).

Mansoor, Kuppermann y Kenney (2009) expresan que algunas enfermedades de la parte posterior no pueden ser tratadas con medicamentos convencionales como los mencionados anteriormente. La razón es que las drogas tópicamente aplicadas tienen baja biodisponibilidad. La córnea, el humor acuoso y el cristalino crean resistencia a la entrada de drogas en el segmento posterior. Aunado a esto, Balavant *et al.* (2010) manifiestan que las ventajas potenciales que ofrece las inserciones aumentan la residencia ocular, la dosificación precisa, reducción en los efectos secundarios sistémicos y mejor cumplimiento del paciente, debido a la frecuencia de administración reducida, y mayor estabilidad y vida útil. Algunas de las tecnologías disponibles, como Ocusert®, han demostrado ser capaces de disminuir la absorción sistémica del fármaco administrado a nivel ocular desde 1974. Sin embargo, a pesar de sus ventajas demostradas, una desventaja importante a considerar es la incomodidad inicial del movimiento alrededor del ojo.

En el estudio realizado con Ketotifeno, Dexametasona, Diclofenaco Sódico y Maletado de Timolol, se confirmó que el análisis cuidadoso de las condiciones de liberación es vital para el estudio adecuado de la liberación terapéutica de películas delgadas, como los lentes de contacto terapéuticos. Según manifiestan Tieppoa *et al.* (2014), los resultados demostraron que las condiciones experimentales utilizadas para estudiar la cinética de liberación de las películas de hidrogel terapéuticas tuvieron un efecto sustancial en el perfil de liberación, y es el volumen la variante experimental más significativa que afecta la liberación.

Tal y como manifiestan Kang, Dosmar, Liur y Mieler (2016), los polímeros sintéticos y biodegradables se utilizan comúnmente para sintetizar micro y nanoesferas, porque son biocompatibles e hidrolíticamente degradables con subproductos que puede ser metabolizado por el cuerpo humano. Como los polímeros son completamente biodegradables, no se requiere cirugía de extirpación una vez que se completa la liberación del medicamento.

De igual forma, existen otros tipos de sistemas, no biodegradables que utilizan polímeros para la liberación del fármaco, tal es el caso del primer sistema de liberación aprobado por FDA que es el Vitrasert®, según comentan Bansall, Garga, Sharma y Ventakesah (2016), este se ideó en 1996 para el tratamiento de retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA. Es usado en pacientes en los cuales no es posible utilizar la terapia sistémica de ganciclovir o que la enfermedad continúa progresando a pesar de la administración vía intravenosa. Este producto tiene 4.5mg de ganciclovir, y la tableta debe colocarse mediante un procedimiento de cuidado diurno y con anestesia local.

Los pacientes inmunocomprometidos corren mayor riesgo de desarrollar endoftalmitis, no obstante, el índice del riesgo por inyecciones intravítreo de antivirales es muy reducido. En un estudio fase III, en 188 pacientes con SIDA y retinitis por citomegalovirus, Bansal, Garg, Sharma y Ventakesh (2016) demostraron que, con el pasar del tiempo, la progresión de la enfermedad se redujo significativamente en pacientes con Vitrasert® versus aquellos que recibieron ganciclovir intravenoso. Es decir, en aquellos pacientes que reciben terapia

antirretroviral altamente activa, un dispositivo de ganciclovir en implante ocular es más efectivo y mejora la supervivencia del paciente.

Por otra parte, varios estudios han demostrado que Retisert, ayuda a reducir la recurrencia, mejora la visión y da un mejor control en la inflamación al ser comparado con la terapia sistémica. El más relevante es un ensayo aleatorizado y controlado está fase II y III donde se muestra una tasa de recurrencia de uveítis en pacientes que utilizan Retisert de 18.2 % en comparación con aquellos que recibían terapia sistémica con corticoesteroides 63.5 % (Bansal, Garg. Sharma y Ventakesh, 2016).

Wang, Wangy Zhang (2015) expresan que Retisert es un sistema de liberación de control que es implantado para lograr la entrega de medicamentos. Puede liberar Fluocinolona lentamente por 3 años. Con la retención de drogas a largo plazo, la Retisert efectivamente suprime la inflamación, reduce la recurrencia de uveítis y mejorar la visión. Sin embargo, entre los efectos adversos de gran relevancia reportados por el fabricante del producto se tienen ocular/hiperemia conjuntival, disminución de la agudeza visual y hemorragia conjuntival.

Adicionalmente, en el caso de administración vía transescleral, en un estudio analizaron la administración de Dexametasona, Atenolol y Albúmina sérica bovina por medio de un implante de adhesivo sensible a la presión de silicona, el cual es un polímero hidrofóbico y altamente cohesivo con baja energía de superficie, que puede prevenir la degeneración del fármaco inducida por la presión bajo compresión y mejorar la compatibilidad (Wen y Li, 2015).

Wen y Li (2014) manifiestan que este implante puede ser unido a la esclerótica o al tejido conectivo en la esclerótica por adhesión en lugar de tener que suturar. Estos implantes mostraron, además, la capacidad de acomodar varios principios activos de medicamentos con baja solubilidad como sistemas de liberación por tiempo prolongado. De igual forma, pudiendo ser utilizado en fármacos con alta solubilidad y macromoléculas como los péptidos.

Las inyecciones intravítreas pueden mejorar la administración ocular de fármacos, pero la necesidad de repetir el tratamiento y los posibles efectos secundarios relacionados con la

inyección limitan la utilidad de esta técnica y debe ser previamente evaluado por un profesional en el área la aplicación o no de esta técnica en el paciente evaluando el riesgo-beneficio y otras alternativas a utilizar para su mejor tratamiento. Sin embargo, es importante considerar que su administración resulta prácticamente indolora, gracias a la instilación de gotas anestésicas y es bien tolerado por los pacientes (Guzmán, Colligris y Pintor, 2013).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente capítulo, se exponen las conclusiones obtenidas a partir del análisis de la información suministrada por los autores citados en la investigación. Adicionalmente, se presentan las recomendaciones basadas en los objetivos de estudio dirigidos a estudiantes, profesionales de la salud y población en general.

Conclusiones

En la presente investigación, se tenía como objetivo el análisis de los efectos de los colirios y los sistemas de liberación controlada a base de polímeros en el tratamiento de patologías oculares, de este modo, cabe destacar que, luego de la lectura y el análisis de la información disponible para el análisis, se concluye que hay una clara necesidad de actualización en cuanto a los demás de fármacos oftalmológicos, los diferentes procesos y tiempos a cumplir.

En lo que respecta a comparar el proceso de funcionamiento de los colirios y los sistemas de liberación controlada para ser analizados como una alternativa en el tratamiento de patologías oculares se obtienen las siguientes conclusiones:

- El desarrollo de nuevos dispositivos terapéuticos a base de polímeros para el suministro de fármacos oftálmicos es una alternativa para mejorar la adherencia al tratamiento, la disminución en los efectos adversos sistémicos y alcanzar la biodisponibilidad deseada, debido a que están diseñados para tener una mayor capacidad mucoadhesiva, aumentando el tiempo de residencia del producto a nivel ocular.
- Los implantes biodegradables son una alternativa para la reducción de cirugías adicionales al tratamiento, ya que son degradados y absorbidos o eliminados del cuerpo. Es por ello que, gracias a las diferentes opciones de administración de implantes a base de polímeros, estos pueden ser directamente administrados en forma de gel, o bien, gelificarse a la temperatura ocular, demostrando que hay una mayor oportunidad de absorción.

- Los geles poliméricos son los más utilizados para los nuevos sistemas de administración de medicamentos oculares, ya que poseen grandes ventajas como el aumentar el tiempo de residencia del fármaco en el ojo, la disminución de pérdida del fármaco al ingresar al ojo, entre otros. Según los estudios consultados, el PLGA es el de más uso en estudios clínicos.

En cumpliendo con lo evaluado en el objetivo específico 2, el cual pretendía identificar los riesgos y beneficios de los colirios y los sistemas de liberación controlada a base de polímeros, con el fin de evaluar su rendimiento en el tratamiento de patologías oculares, se presentan las siguientes conclusiones:

- La versatilidad de los polímeros biodegradables permite la construcción de sistemas de liberación controlada capaces de llegar a zonas de difícil acceso para los colirios, como lo es el segmento posterior del ojo. Resulta de relevancia en caso de patologías en las que únicamente se cuenta con procedimientos invasivos para ser tratadas.
- Los sistemas de administración de medicamentos basados en polímeros para el uso de lentes de contacto aplican para el tratamiento de la superficie ocular y la cámara anterior ocular, pero también se ha sugerido su posible aplicación para el tratamiento posterior enfermedades del segmento. Aunque este punto todavía necesita una mayor investigación.
- Se concluye que el uso de lentes de contacto como sistemas de liberación controlada de fármacos en comparación con los colirios tiene un aumento en la biodisponibilidad del producto al tener una mejora de un 50 % en comparación con el 1-2 % correspondiente a las gotas oftálmicas.
- Los sistemas de liberación controlada que son biodegradables también se pueden usar para reutilizar drogas bien establecidas que puedan ser ineficaces por las rutas de administración convencionales, ya que, en el caso de la investigación, la información arrojó que los principios activos utilizados son parte de la terapia ocular actual, ya que, al proporcionar

una plataforma de liberación sostenida práctica y eficaz, contribuye a tratar enfermedades de los ojos.

- Acerca de los beneficios de los sistemas de liberación controlada a base de polímeros se podría mencionarse que, según la investigación, el tiempo de residencia del fármaco, la reducción en los efectos no deseados y la eficacia de los fármacos son fundamentales para analizar los estudios en relación con los diferentes sistemas, pues se pretende tener ventajas para su administración en pacientes con patologías oculares que tienen vías de administración y absorción complicadas.
- Los sistemas convencionales de dosificación pueden dar lugar a períodos alternativos de ineficacia o de toxicidad, hecho particularmente problemático si ambos niveles mínimos están muy próximos.
- En el caso de los polímeros, los efectos adversos también se evidencian en cuanto a toxicidad o falta de biocompatibilidad del material polimérico usado o necesidad de intervención quirúrgica en algunos casos para la aplicación de los implantes, por lo que es absolutamente necesaria una optimización de las diferentes aproximaciones.
- Se concluye la importancia de la continuación de la investigación en esta parcela del conocimiento para conseguir implementar el tratamiento en el mayor número de patologías posible con la máxima seguridad, calidad y eficacia.
- Dentro de los aspectos relevantes de la investigación, se puede mencionar que los polímeros tienen la facilidad de actuar como matrices que permiten la liberación controlada de la sustancia activa por diferentes mecanismos, ya que, sea de forma intacta desde la matriz o por medio de bioerosión o biodegradación del polímero, logran generar el efecto farmacoterapéutico deseado a nivel ocular.

Recomendaciones

A las investigaciones futuras

El tema de los sistemas de liberación controlada a base de polímeros es innovador y tiene una amplia posibilidad de ser investigado con más profundidad que esta investigación. Aunque los procesos de desarrollo e investigación están llevándose a cabo, tener la oportunidad de conocer más acerca de los factores que afectan la penetración del fármaco a nivel ocular, las concentraciones obtenidas y la mejora en la adherencia al tratamiento es una alternativa que los futuros profesionales en salud deben aprovechar para un buen manejo de las patologías oculares.

A los farmacéuticos

La administración de medicamentos oftalmológicos representa un tema de interés a nivel mundial y nacional, por lo que se recomienda a los farmacéuticos implementar como estrategia de atención primaria, actividades donde se promocióne el uso adecuado de los fármacos existentes hasta el momento en el país, ya que, el desconocimiento en la forma correcta de aplicación de los colirios aumenta el índice de pérdida de producto al ser administrado.

Algunos polímeros utilizados ofrecen una biocompatibilidad bien documentada y un perfil de seguridad ocular aceptable, mientras que otros polímeros están siendo investigados y se encuentran en diferentes etapas de desarrollo, por tanto, se recomienda a los farmacéuticos realizar mayor cantidad de estudios e investigación en torno al uso de estos nuevos sistemas de liberación y, sobre todo, a los diferentes polímeros, deben analizar tanto sus ventajas como sus desventajas.

Se debe tener en cuenta como parte de la atención farmacéutica, al igual que con cualquier medicamento y forma farmacéutica, los efectos adversos del producto y la relación riesgo-beneficio, de forma tal que la administración del producto sea productiva para el tratamiento de la patología del paciente, según sus características, tiempos de aplicación, entre otras.

A las empresas farmacéuticas

La versatilidad que ofrecen los nuevos sistemas de liberación controlada a base de polímeros es importante para el desarrollo farmacéutico de alternativas innovadoras, ya que esta permite adaptar la cinética de liberación de fármacos a las enfermedades oculares, haciendo fármacos seguros y efectivos, entre los cuales se incluyen diseños no biodegradables y biodegradables. Estos últimos ofrecen varias ventajas.

La actualización constante de nuevas técnicas de administración de fármacos oculares para disminuir las fallas terapéuticas por aplicación incorrecta del paciente o baja biodisponibilidad es un reto importante en esta área, debido a la gran cantidad de colirios en el mercado y a la gran oportunidad de crecimiento en cuanto a formas farmacéuticas con el uso de diferentes tipos de polímeros.

A la Universidad Internacional de las Américas

Se considera que promover el desarrollo de investigación en el campo de la oftalmología, desde el punto de vista farmacéutico, puede ser una gran oportunidad del desarrollo de sistemas de liberación controlada para diferentes patologías como las estudiadas en la investigación, y representaría una posible diversificación y especificidad de la terapia ocular.

La actualización constante de las bases de datos de artículos, tesis, revisiones, entre otras disponibles puede favorecer la investigación de los estudiantes de la universidad, ya que pueden acceder a información más actualizada y podrán profundizar en diferentes áreas del tema que haya sido electo para su investigación.

Hacer alianzas con instituciones o empresas que trabajen a nivel de nanotecnología puede facilitar el desarrollo de nuevos sistemas de liberación controlada a base de polímeros para ser estudiados a nivel experimental. Esto no solo es una oportunidad de desarrollo para la universidad y el estudiante que realiza la investigación, sino para el país en temas de tratamiento de patologías oculares, debido a que cada vez más personas se ven afectadas con las diferentes patologías.

A los estudiantes de farmacia

Conocer nuevas formas de administración ocular puede ser un factor determinante en el proceso de adherencia al tratamiento, ya que, al existir opciones que facilitan su administración, disminuyen las pérdidas y aumentan la cantidad de horas del fármaco en el ojo, los pacientes se ven beneficiados de forma directa, y es por este motivo que debe investigarse más a fondo el tema de la administración ocular con sistemas de liberación controlada a base de polímeros con el fin de obtener mayores beneficios para el paciente.

Realizar investigaciones más profundas del tema en cuestión, tanto a nivel de revisiones como experimental puede contribuir al desarrollo de nuevas tecnologías adaptadas a las necesidades del paciente que resulten eficientes en el tratamiento de patologías oculares, además, es de relevancia el diseño de estudios *in vitro* de lentes de contacto a base de polímeros, microesferas, nanoesferas, entre otras.

REFERENCIAS

- Abdelkader, H., y Alany, R. (2012). Controlled and Continuous Release Ocular Drug Delivery Systems: Pros and Cons. *Current Drug Delivery*, 9, Bentham Science Publishers, p. 420-430
- Achouri, D., Alhanout, K., Piccerelle, P. y Andrieu, V. (2013). Recent advances in ocular drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 39(11): p. 1599–1617.
- Alonso, M.J. y Cuvreus, P. (2012). Historical View of the Design and Development of Nanocarriers for Overcoming Biological Barriers. In *Nanostructured Biomaterials for Overcoming Biological Barriers* (eds M.J. Alonso N.S. Csaba & A. Martínez), pp. 644. Royal Society of Chemistry.
- Ambati J. Gragoudas E.S. Miller J.W., You T.T., MiyamotoK ., Delori F.C. y AdarnisA .P. (2000). Transsclerdael livery of bioactive protein to the choroid and retinal.n vest. *Ophthalmol. Vis.S ci*.41(5):)186-1191.
- Amrite AC, Kompella UB. Size-dependent disposition of nanoparticles and microparticles following subconjunctival administration. *J Pharm Pharmacol*; 57: 1555-1563.
- Arancibia J.A., Boldrini M.A., EscandeGr .M. (2000): Spectrofluorimetric determination of diclofenac in the presence of cr-cyclodextrinT.a lanta 52:261-268.
- Arrúa, M., Laspina,F., Samudio, M., Fariña N., Cibils, D., Sababria, R., Carpinelli, L. y Stanley, K. (2008). *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, Vol. 6(1), p.5-14.
- Balavant, P., Dandagi, P., Udupa, N., Gopal, S., Samata S., Jain, S., y Vasanth, S. (2010). release polymeric ocular delivery of Acyclovir. *Pharmaceutical Development and Technology*; 15(4): 369–378
- Bansal, P., Garg, S., Sharma, Y. y Venkatesh, P. (2016). Posterior Segment Drug Delivery Devices: Current and Novel Therapies in Development. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* Volume 32, Number 3, p. 135-145.
- Bascones, A., Vega, J.M., Olmo, N., Lizarbe, M.A. y Gavilanes, J.G. (1994) “Polymeric Biomaterials”, Dumitriu S. (editor), Marcel Dekker, Nueva York, pag. 277
- Bengani L, Hsu K, Gause S y Chauhan A. (2013). Contact lenses as a platform for ocular drug delivery. *Expert opinion on Drug Delivery*.;10(11):1483-1496.

- Cao X.T., Showkat A.M. y Lim K.T. (2015). Synthesis of nanogels of poly(ϵ -caprolactone)-bipoly(glycidyl methacrylate) by click chemistry in direct preparation. *Eur. Polym. J.*; 68: 267-277.
- Chalupa LM, Werner JS. (2003). *The visual neurosciences*. Cambridge (MA): The MIT Press,.
- Chen J.L. y Cyr G.N. (1970). Compositions producing adhesion through hydration. In: Manly R.S. (eds). *Adhesion in biological systems*. Academic Press, New York, pp 163-181.
- Ding, X., Alani, A. y Robinson, J. (2002). Extended-release and targeted drug delivery system, in: D.B. Troy (Ed.), *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Remington, Lippincott Williams & Wilkins, USA, pp. 939-964.
- Dixon P, Shafor C, Gause S, Hsu K, Powell K y Chauhan A. (2015). Therapeutic contact lenses: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents.*;25(10):1117-1129.
- Dumitriu, S. y Dumitriu D. en *Polymeric Biomaterials*, Dumitriu, S. (editor) Marcel Dekker, Inc., Nueva York, pag. 41 (1994).
- ElShaer, A., Ghatara, B., Mustafa, S., y Alany, R. (2014). Contact lenses as drug reservoirs & delivery systems: the successes & challenges. *Future Science Ltd. Ther. Deliv.* 5(10), p. 1085–1100.
- Findlay JM, Gilchrist ID. (2003). *Active vision: the psychology of looking and seeing*. Oxford: Oxford University Press.
- Fiorito F. (2006). *La Simulación como una herramienta para el manejo de la incertidumbre*. Universidad del CEMA – Master en Finanzas. P.1-8.
- García, B., De Juana, P., Hidalgo, F., y Bermejo, T. (2015). Capítulo 15: Oftamología, p.1227-1263.
- Garg A. (2001). Antiallergy therapy. En: Garg A. *Textbook of ocular therapeutics*. JP Medical Publishers. New Delhi; 105-159.
- Garhwal R, Shady S, Ellis E, Ellis J, Leahy C. y McCarthy S. (2012) Sustained Ocular Delivery of Ciprofloxacin Using Nanospheres and Conventional Contact Lens Materials. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 53 (3):1341.
- Guzman-Aranguéz A, Colligris B y Pintor J. (2013). Contact Lenses: Promising Devices for Ocular Drug Delivery. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*; 29(2):189-199.

- Guzmán, A., Colligris, B. y Pintor, J. (2013). Contact Lenses: Promising Devices for Ocular Drug Delivery. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* Volume 29, Number 2, p.1-12.
- Guía de Práctica Clínica. (2009). Diagnóstico y Manejo del Orzuelo y Chalazión. México: Secretaría de Salud, p.2-33.
- Guirao, G. y Silamani, J. (2015). Utilidad y tipos de revisión de literatura. *Revista de Enfermería*, 9(2) ISSN 1988 348X.
- Gross, L., (1985) .*Encyclopedia of Polymer Science Science and Engineering*, J.I. Krosschwitz (editor), Wiley & Sons, Nueva York, 2, pp. 24.
- Hamidi M., Azadi A. y Rafiei P. (2008). Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*; 60 (15): 1638-1649.
- Herrero-Vanrell R, Vicario de la Torre M, Andrés-Guerrero V, Barbosa-Alfaro D, MolinaMartínez I, Bravo-Osuna I. (2013). Nano and microtechnologies for ophthalmic administration, an overview. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*;23(2):75-102.
- Hepel, M. y Fijalek, Z. (1994). “Polymer Drugs and Drug Administration”, Ottenbrite, R.M. (editor), pp. 7.
- Hernández, R.; Fernández, C. y Baptista, M. (2014). *Metodología de la Investigación*. (6ª ed.) México D.F.: McGraw Hill.
- Holland, E. J., Mannis, M. J. y Lee, B. W. (2013). *Ocular surface disease: cornea, conjunctiva and tear film*. Philadelphia: Saunders Company.
- Hubel DH, Wiesel TN. (2004). *Brain and visual perception: the story of a 25-year collaboration*. Oxford: Oxford University Press.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2015). *Diagnóstico y tratamiento de conjuntivitis en el primer nivel de atención*. ISBN: 978607-8270-01-9.
- Jin Q., Liu G. y Ji J. (2010). Preparation of reversibly photo-cross-linked nanogels from pHresponsive block copolymers and use as nanoreactors for the synthesis of gold nanoparticles. *Eur. Polym. J.*; 46 (11): 2120-2128.
- Kaczmarek, J., Tieppo, A., White, C. y Byrne, M. (2013). Adjusting biomaterial composition to achieve controlled multiple-day release of dexamethasone from an extendedwear silicone hydrogel contact lens. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 25:1, p. 88-100.

- Kang, J., Dosmar, E., Liur, W. y Mieler, W. (2016). Extended ocular drug delivery systems for the anterior and posterior segments: Biomaterial options and applications, Expert Opinion on Drug Delivery. Taylor y Francis, p. 1-33.
- Kaufman PL, Alm A. (2002). Adler's physiology of the eye. USA: Saunders.
- Kelly, A. y Kinney, O. (1988). Detecting Drye Eye in Contact Lens Wearers. Contact Lens Spectr. 13, 21-28.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, ed. (2000). Principles of neural science. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies.
- Kreuter, J. (2004) Influence of the surface properties on nanoparticlemediated transport of drugs to the brain. J Nanosci Nanotechnol, 4, 484-488.
- Lang, J. C., Ocular drug delivery conventional ocular formulations. Adv. Drug Del. Rev., 1995, 16, 39-43.
- Lee, S., Hughes, P. Ross, A. y Robinson, .m (2010). Biodegradable Implants for Sustained Drug Release in the Eye. Pharm Res, 27: p.2043–2053.
- Magallón, A. (2014). Farmacoterapia Ocular Presente y Futuro. Academia de farmacia “Reino de Aragón”, p.28.
- Mansoor, S., Kuppermann, B. y Kenney, C. (2009). Intraocular Sustained-Release Delivery Systems for Triamcinolone Acetonide. Pharmaceutical Research, Vol. 26, No. 4, p.1-14.
- Martínez, V., Sanabria, R., Samudio, M., Bogado, M., Laspina, F., Melgarejo, D. y Miño, H. (2008). Frecuencia y sensibilidad antimicrobiana de agentes etiológicos de dacriocistitis. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, Vol. 6(2), p. 32-37.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. (2005). Monografías de formas farmacéuticas. Formas farmacéuticas. in: Real Farmacopea Española. 3ª Edición. Madrid, pp. 645.
- Mundada, A., y Shrikhande, B. (2008). Formulation and Evaluation of Ciprofloxacin Hydrochloride Soluble Ocular Drug Insert. Current Eye Research, 33, p. 469–475.
- Murube del Castillo, J. (1986). Dacriología Básica. In Sistema Lagrimal. Dacriología Básica: diagnóstico y tratamiento de sus afecciones (ed Weil Milder), pp. 21-6.
- Mitra, A. K. (2003). Ophthalmic drug delivery systems. 2nd. Edition. New York: Marcel Deerk.
- Nakhlband A y Barar J. (2011). Impacts of nanomedicines in ocular pharmacotherapy. Bioimpacts.;1 (1):7-22.

- Organización Mundial de la Salud. (2004). Formulario Modelo de la OMS. Segunda edición. Reino Unido: Royal Farmaceutical Society of Great Britain, p.362.
- Ossmwald, C y Kang, J. (2015). Controlled and Extended Release of a Model Protein from a Microsphere-Hydrogel Drug Delivery System. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 43, No. 11, p. 2609-2617.
- Pal, I., y Kakkar, S. (2014). 1 Nanotherapy for posterior eye diseases. University Institute of Pharmaceutical Sciences, UGC-Centre of Advanced Study Panjab University, India; p. 1-13.
- Pandian, S., Jeevanesan, V., Ponnusamy, C. y Natesan, S. (2011). Resveratrol Loaded Pegylated Chitosan Nanoparticles for efficient ocular delivery. Department of Biotechnology (DBT), Government of India, New Delhi; p. 1-24.
- Park K. y Robinson J.R. (1985). Phisico-chemical properties of water insoluble polymers important to mucin/epithelial adhesion. *J.Controll. Rel.* 2: 47-57.
- Peng C, Chauhan A. Extended cyclosporine delivery by silicone–hydrogel contact lenses. *Journal of Controlled Release*. 2011; 154 (3):267-274.
- Pérez, M., Cepero, M., Velázquez, N., Meneses, M. y Lazo, S. (2013). Chronic Canaliculitis by coagulase-negative staphylococcus spp. Two cases presentation.
- Prausnithz MR, Noonan JS. (1998). Permeability of cornea, sclera and conjunctiva: a literature analysis for drug delivery to the eye. *J Pharm Sci*; 87: 1479-1488.
- Purves D, Augustine GL, Fitzpatrick DF, *et al.* (2004). *Neuroscience*. 3th ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates, Inc.
- Ponchel G. (1996). Bioadhesión des formes dermiques. In: Seiller M. y Martini M.C. *Formes pharmaceutiques pour application locale*. Lavoisier, Tec. & Doc. Paris. pp. 367-393.
- Qaddoumi MG, Ueda H, Yang J, Davda J, Labhasetwar V, Lee VH. (2004). The characteristics and mechanisms of uptake of PLGA nanoparticles in rabbit conjunctival epithelial cell layers. *Pharm Res*; 21: 641-648.
- Raimond B., Seymour y Carraher C. (1995). *Introducción a la Químico de los polímeros*. Barcelona: Editorial Reverté. p.5
- Raiskup-Wolf F, Eljarrat-Binstock E, Reháč M, Domb A, Frucht-Pery J. (2007). Transcorneal and transscleral iontophoresis of the dexamethasone phosphate into the rabbit eye. *J Control Release*; 63: 360-368.

- Regan DM. (2000). Human perception of objects: early visual processing of spatial form defined by luminance, color, texture, motion, and binocular disparity. Sunderland (MA): Sinauer Associates.
- Rodrigues, G., Ligório, S., Camargo, R, Jorge, R. Y Da Silvia, A. (2010). Implants as drug delivery devices for the treatment of eye diseases. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 46, n. 3, p. 585-595.
- Rodríguez, G., Cerezo, A. y Salem, I. (2000). *Sistemas de Liberación Bioadhesivos*. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia Granada. *Ars Pharmaceutica*, 41: v1.
- Sáez, V., Heráez, E. y López, L. (2003). Liberación Controlada de Fármacos. *Aplicaciones Biomédicas*. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. Volumen 4(1). Universidad del País Vasco. España.
- Sahoo, S. K.; Dilnawaz, F.; Krishnakumar, S. (2008). Nanotechnology in ocular delivery. *Drug Discov. Today*, 13, p.144-151.
- Schneider, M., Windbergs, M., Daum, N., Loretz, B., Collnot, E. M., Hansen, S., Schaefer, U. F. y Lehr, M. (2013). Crossing biological barriers for advanced drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 84, 239-241.
- Secretaría de Salud. (2010). *Diagnóstico y Tratamiento de Blefaritis*. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, p. 2-36.
- Sellergren B, Allender C. (2005). Molecularly imprinted polymers: A bridge to advanced drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*;57(12):1733-1741.
- Shalicky, S. E. (2016). *Ocular and visual Physiology Clinical Application*. Sydney: Springer.
- Shen, H., Chan, E., Bee, Y., Lin, T, Dusting, G. y Liu, G. (2015). Nanocarriers for treatment of ocular neovascularization in the back of the eye: new vehicles for ophthalmic drug delivery. *Nanomedicine (Lond.)* (2015) 10(13), p. 2093–2107.
- Squire LR, Bloom FE, McConnell SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond MJ. (2003). *Fundamental neuroscience*. USA: Academic Press-Elsevier Science.
- Stein, H., Slatt, B., Stein, R. y Freeman, M. (2002). Fitting guide for rigid and soft contact lenses: A practical approach. *Optom. Vis. Sci.* 79, 281-282.

- Sunkara G, Kompella UB. (2003). Membrane transport processes in the eye. In: Mitra AK. Drugs and the pharmaceutical science. Ophthalmic drug delivery systems. New York: Marcel Dekker, Inc.; 13-58.
- Tamargo, J. y Delpón, E. (2011). I. Farmacología de los Bloqueantes de los receptores Beta-Adrenérgicos, p.9-24.
- Tamura A., Oishi M. y Nagasaki Y. (2010). Efficient siRNA delivery based on PEGylated and partially quaternized polyamine nanogels: enhanced gene silencing activity by the cooperative effect of tertiary and quaternary amino groups in the core. *J. Control Release*; 146 (3): 378-387.
- Tempest, S., Joshi, L., Dick, A. y Taylor, S. (2013). Local therapies for inflammatory eye disease in translation: past, present and future. Tempest-Roe *et al.* *BMC Ophthalmology*, 13:39, p.1-8.
- Tieppo, A., Boggsa, A., Pourjavada, P., y Byrne, M. (2014). Analysis of release kinetics of ocular therapeutics from drug releasing contact lenses: Best methods and practices to advance the field. *British Contact Lens Association*. Published by Elsevier Ltd, p. 1-9.
- Tieppo, A., Pate, K., Byrne, M. (2012). In vitro controlled release of an anti-inflammatory from daily disposable therapeutic contact lenses under physiological ocular tear flow. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 81, p. 170–177.
- Toro, O., Pachón, D., Salazar, J. y Parra, A. (2017). Diagnosis and treatment of uveitis by non-ophthalmologist physicians. *NOVA*. 2017; 15 (28): 99-114
- Urtti A. (2006). Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 58(11):1131-1135
- Venkatesh, S., Sizemore, S. y Byrne, M. (2007). Biomimetic hydrogels for enhanced loading and extended release of ocular therapeutics. *El Sevier, Biomaterials* 28, p. 717–724
- Viswanathan, S., Han, C. y Kelvin, W. (2010) Nanotechnology in biomedical applications: a review. *Int. J. of Nano and Biomaterials*, 3, 119-139.
- Wang, X., Wang, S., y Zhang, Y. (2015): Advance of the application of nano-controlled release system in ophthalmic drug delivery, *Drug Delivery*. Taylor & Francis Group, p. 1-5.
- Watsky, M. A., Jablonski, M. M. y Edelhauser, H. F. (1988). Comparison of conjunctival and corneal surface areas in rabbit and human. *Curr. Eye Res*; 7, 483-6.

- Wen, H. y Li, K. (2015). Characterization of silicone pressure-sensitive adhesive episcleral implant for drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm*; 42(1): 107–115.
- Xie, J., Wang, C., Ning, Q. y Gao, C. (2017). A new strategy to sustained release of ocular drugs by one-step drug-loaded microcapsule manufacturing in hydrogel punctal plugs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Germany: Springer-Verlag GmbH, p. 1-14.
- Xu, X., Weng, Y., Xu, L., y Chen, H. (2013). Sustained release of avastin® from polysaccharides cross-linked hydrogels for ocular drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules* 60, p. 272– 276.