



APLICACIÓN DE NANOPARTÍCULAS EN LA TERAPIA DE ENFERMEDADES OCULARES

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Julia Barrero Rodríguez



APLICACIÓN DE NANOPARTÍCULAS EN LA TERAPIA DE ENFERMEDADES OCULARES

UNIVERSIDAD DE SEVILLA, FACULTAD DE FARMACIA.

TRABAJO FIN DE GRADO. BIBLIOGRÁFICO.
DODLE GRADO EN FARMACIA Y EN ÓPTICA Y
OPTOMETRÍA

Julia Barrero Rodríguez

Sevilla, 3 de Julio. Facultad de Farmacia, sala de juntas

Departamento de Química Inorgánica

Prof. Dr. José Manuel Córdoba Gallego

Prof. Dra María Dolores Alcalá González

APLICACIÓN DE NANOPARTÍCULAS EN LA TERAPIA DE ENFERMEDADES OCULARES

Julia Barrero Rodríguez, Facultad de Farmacia, C/Prof. García González s/n.
Prof. Dr. José Manuel Córdoba Gallego, Prof. Dra. María Dolores Alcalá González.
Dpto. de Química Inorgánica, Facultad de Química, C/Prof. García González s/n.

RESUMEN

La presente revisión bibliográfica está centrada en el uso de nanopartículas (NPs) para el tratamiento de enfermedades oculares. Las NPs se están mostrando como sistemas de liberación de fármacos muy prometedores y con una gran amplitud de posibilidades por sus múltiples ventajas. La encapsulación de fármacos convencionales podría dar solución a muchos inconvenientes actuales. Su uso aumenta la estabilidad de principios activos, ayuda en el diagnóstico de enfermedades, e incluso alcanza lugares de acción donde es difícil llegar con los medicamentos convencionales. La enorme variedad de enfermedades oculares, unido a la especificidad de cada paciente, hace que el uso de la nanomedicina, y con ella las nanopartículas, sea uno de los caminos más prometedores para mejorar los tratamientos existentes, tanto con principios activos ya comerciales, como aquellos aún en fases experimentales, con el fin de aumentar la eficacia, especificidad, y hacer terapias más duraderas y menos invasivas.

Palabras clave: Nanotecnología, nanomedicina, ocular, tratamientos.

APPLICATION OF NANOPARTICLES IN THE OCULAR DISEASES THERAPY

Julia Barrero Rodríguez, Facultad de Farmacia, C/Prof. García González s/n.
Prof. Dr. José Manuel Córdoba Gallego, Prof. Dra. María Dolores Alcalá González.
Dpto. de Química Inorgánica, Facultad de Química, C/Prof. García González s/n.

ABSTRACT

The present literature review focuses on the use of nanoparticles (NPs) for the treatment of ocular diseases. NPs are being shown as very promising drug delivery systems and with a wide range of possibilities because of their many advantages. Encapsulation of conventional drugs could provide solution to many current drawbacks. Its use increases the stability of active principles, helps in the diagnosis of diseases, and even reaches places of action very difficult to reach with conventional medicines. The enormous variety of eye diseases, coupled with the specificity of each patient, makes the use of nanoparticles, one of the most promising ways to improve existing treatments, both with active and commercial principles, as well as those even in experimental phases, in order to increase efficacy, specificity, and to make therapies more durable and less invasive.

Key words: Nanotechnology, nanomedicine, ocular, treatments.

ÍNDICE

1. Introducción
 - 1.1. Nanotecnología y nanomedicina
 - 1.2. Nanopartículas
 - 1.3. Aplicación de las nanopartículas en enfermedades oculares
2. Objetivos de la revisión
3. Metodología
4. Resultados y Discusión
 - 4.1. Glaucoma
 - 4.1.1. Tratamiento farmacológico del glaucoma
 - 4.2. Uveítis
 - 4.2.1. Tratamiento farmacológico de la uveítis
 - 4.3. Enfermedades de la córnea
 - 4.4. Enfermedades de la retina
5. Conclusión
6. Glosario
7. Acrónimos
8. Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Nanotecnología y nanomedicina

Richard Feymann, usó por primera vez la palabra nanotecnología en su charla de 1959, "Plenty of Room at the Bottom". Desde entonces, el concepto nanotecnología ha sido descrito y plasmado de distintas formas por un amplio número de investigadores. De todas estas formas de definirlo, quizás la más sencilla y la que engloba mejor los distintos aspectos del concepto, es la que se encuentra en la Real Academia Española (RAE), la cual define el término nanotecnología como la "Tecnología de los materiales y de las estructuras en la que el orden de magnitud se mide en nanómetros, con aplicación a la física, a la química y la biología."

Dicha definición, nos puede saber a poco cuando pensamos en las oportunidades y el avance que nos proporciona una palabra simple, pero que a la vez engloba una complejidad extraordinaria, una ciencia que nos da la oportunidad de explorar un mundo de posibilidades en diversos ámbitos de la vida, empezando por el campo de la electricidad, agricultura, cosmética entre otros, y terminando por el ámbito de la medicina. Una llave, que abre la puerta para terapias curativas a enfermedades que hasta ahora, parecían condenadas a solo paliar sus consecuencias. Junto con la genómica, la aplicación de la nanotecnología a la medicina, es decir, la nanomedicina, pueden generar pronto la tan esperada medicina individualizada (Oropesa-nu and Italiano 2012).

La nanotecnología, cubre un amplio espectro en el campo de la investigación, y requiere verdaderos esfuerzos interdisciplinarios y multidisciplinarios. En general, la nanotecnología puede entenderse como una tecnología de diseño, fabricación y aplicación de nanoestructuras y nanomateriales (Cao 2004). Pero, ¿a qué nos referimos exactamente? Es fundamental, comprender que hablamos de materiales invisibles al ojo humano. Para que entendamos en el rango de dimensiones en el que nos situamos, es como si un metro se dividiese en mil millones, y es esa milmillonésima parte la que formarán esos sistemas. Estos son una clase de materiales, donde por lo menos una de sus dimensiones se encuentra entre 1 y 100 nm. Ese tamaño, hace que el material tenga propiedades distintas a las que tendría si tuviese dimensiones de sólido volumétrico (Gutiérrez 2005).

1.2 Nanopartículas

Las nanopartículas (NPs) pueden imitar o alterar procesos biológicos, por lo que su uso en la medicina podría dar solución a viejos problemas asociados con la solubilidad, biodisponibilidad, inmunocompatibilidad y citotoxicidad de muchos de los medicamentos de uso tradicional (Oropesa-nu and Italiano 2012).

El tamaño de las NPs puede estar entre los 2 y los 1000 nm, aunque normalmente, no se suelen usar partículas mayores de 200 nm porque pueden provocar activación del sistema inmunitario, al ser reconocidas por el mismo como extrañas (Ortega 2015).

Existen distintos tipos de NPs para las formulaciones farmacéuticas puesto que, dependiendo del fármaco que queramos transportar se diseñarán de una manera u otra. Incluso las NPs se pueden usar también, como portadores de genes vectores virales (por ejemplo lentivirus, retrovirus, adenovirus) sin embargo, aparecen riesgos como la inmunogenicidad y la **mutagénesis** (Zarbin et al. 2010b), lo cual desestabiliza la balanza beneficio riesgo a favor de estos últimos, así que se opta por otras alternativas que evitan estos efectos no deseados y que se describen a continuación (fig. 1).

- Los liposomas son vesículas esféricas compuestas por fosfolípidos **anfifílicos** y colesterol, generalmente inferiores a 400 nm. Son muy útiles para el transporte de medicamentos muy hidrofóbicos, que no se puedan estabilizar en otros sistemas (Oropesa-nu and Italiano 2012). A su envoltura se le pueden añadir anticuerpos (Ac), para hacerlos más específicos, así como moléculas de polietilenglicol (PEG), es lo que se conoce como **pegilación** (Zarbin et al. 2010b), con ello se consigue modificar la farmacocinética de la NP, aumentando su absorción, facilitando la liberación de su contenido y por tanto, disponer del fármaco libre en su lugar de acción.
- Las micelas, por otro lado, son partículas **coloidales** nanométricas, generalmente esféricas, en las que se conjuga una parte interior apolar y una parte exterior polar. Su tamaño no suele superar los 50 nm y es una alternativa segura para la administración de fármacos poco solubles en agua (Vladimir P.T. 2006).
- Los dendrímeros son una clase única de macromoléculas, sintetizadas mediante una serie de reacciones sucesivas de adición llevadas a cabo sobre un núcleo polifuncional, pudiéndose controlar completamente la masa molecular final deseada y el tamaño de partícula. Los dendrímeros utilizados en la administración de fármacos tienen generalmente de 10 a 100 nm de diámetro (Oropesa-nu and Italiano 2012). Han sido

explorados como vehículos para el suministro controlado de fármacos para el tratamiento contra el cáncer, y la inhibición del **Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)** (Zarbin et al. 2010b). La mayoría de los sintetizados hasta la fecha, son de poliaminoamida (PAMAM) y han sido capaces de tratar el retinoblastoma murino, cargados con **carboplatino**, reduciendo la carga tumoral de los ojos tratados (Bisht et al. 2017).

- Los puntos cuánticos, son nanocristales coloidales semiconductores que tienen un diámetro de 2 a 10 nm y están formados por átomos de los grupos II a IV (CdSe o ZnSe por ejemplo) y III a V (InP) de la tabla periódica. Pueden usarse para monitorizar la supervivencia, distribución y diferenciación de las células madre *in vivo*, así como, para acoplarse a las proteínas del **sistema del complemento** o a constituyentes moleculares asociados a enfermedades oculares, como la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). Esta utilidad, debida a su función como agentes de contraste, proporciona una resolución mayor que los actuales tintes fluorescentes, emitiendo luz a distintas longitudes de onda (400 a 1350). Pero este tipo de NPs presenta algunos desafíos, como el hecho, de que sin los ligando apropiados, los nanocristales pueden agregarse, perder sus propiedades y ser tóxicos (Oropesa-nu and Italiano 2012; Zarbin et al. 2010b).
- Los nanotubos, han despertado un gran interés debido a su estructura flexible y a sus diversas aplicaciones, que ofrecen múltiples opciones a la hora de suministrar fármacos, ya que por su estructura pueden portar una gran cantidad de activos. Los más conocidos, son los nanotubos de carbono, cuyo principal inconveniente es la solubilidad de los mismos en medio acuoso (Oropesa-nu and Italiano 2012)

Otras NPs sólidas, son aquellas que están formadas por biopolímeros, los más usados están compuestos por poliacrilatos, polialquilcianoacrilatos, ácido poliláctico (PLA), la combinación de ácido poliláctico y glicólico (PLGA), ácido hialurónico (HA), quitosano (CS), colágeno y gelatina entre otros (Diebold and Calonge 2010), obteniéndose principalmente con forma esférica y un tamaño entre los 25 y 250 nm. Estas NPs, se encuentran formando soluciones coloidales, cuyo interior puede contener el fármaco y también anticuerpos (Ac). Estas soluciones coloidales, se utilizan terapéuticamente en preparados inyectables de actividad retardada (Voigt R., Bornschein M. 1982).

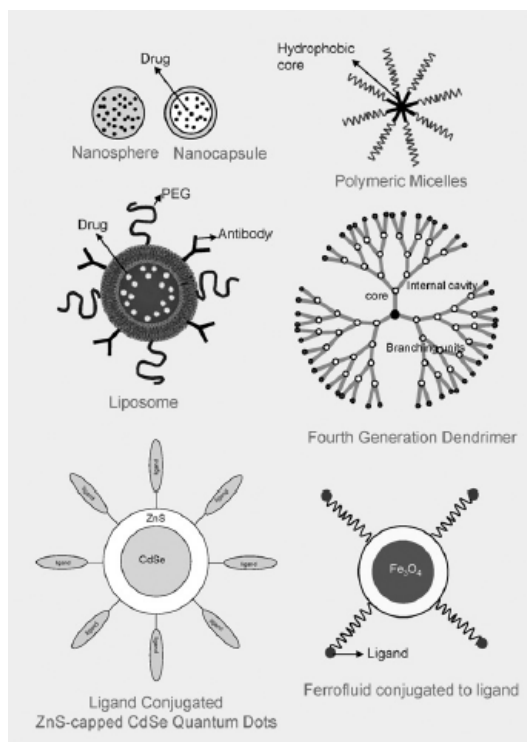


Fig. 1. Esquema de los diferentes sistemas nanotecnológicos de liberación de fármacos. (Zarbin et al. 2010b).

1.3 Aplicación de las nanopartículas en enfermedades oculares

El objetivo del empleo de las NPs como transportadoras de fármacos de liberación oftálmica, es lograr una liberación sostenida y una actividad terapéutica prolongada del fármaco (Garg A. et al 2009). Es por ello, que resulta interesante este tipo de formulaciones en enfermedades oculares crónicas puesto que, no solo mejorarían la eficacia del tratamiento, sino que también, conllevarían a una ventaja en la posología para el paciente, ya que disminuyen el número de instilaciones del fármaco. Cuando se habla de enfermedades oculares crónicas, se hace referencia a patologías como glaucoma, uveítis, o edema retiniano (atribuible a oclusión venosa o a **neovascularización** coroidea), así como, a tumores intraoculares y otras dolencias asociadas con la proliferación celular, como la fibrosis capsular después de una operación de cataratas y la **vitreoretinopatía proliferativa** (Zarbin et al. 2010b).

Algunos estudios *in vivo*, ya han demostrado la ventaja que presenta introducir las moléculas activas en sistemas vehiculares antes de ser suministradas. Un ejemplo de ello, fue una investigación llevada a cabo en 2005 por Marano y colaboradores (Marano et al. 2005), donde se administraron dendrímeros que transportaban un oligonucleótido anti-VEGF en los

ojos de ratas, a las cuales, se les había inducido la formación de neovasos coroideos mediante láser. Este estudio se comparó con aquellas ratas, a las que se le administró el mismo oligonucleótido pero de forma libre. Observándose que, el complejo dendrímero-oligonucleótido inhibió el crecimiento de neovasos coroideos, a diferencia de los ojos a los que solo se les había suministrado el oligonucleótido libre (Zarbin et al. 2010b).

En definitiva, en los últimos años la nanotecnología se ha constituido como un moderno campo de estudio que ofrece muchas oportunidades y nuevas perspectivas. En este sentido, como dijo el Premio Nobel de Química del año 2016 *“El sueño es diseñar robots diminutos que se pueden inyectar en un tejido e introducir fármacos en una célula determinada o detectar células cancerígenas”*.

2. OBJETIVO

En esta revisión bibliográfica, se pretende recopilar la información más relevante acerca de las NPs, y su aplicación como procedimiento terapéutico para controlar, o bien diagnosticar enfermedades oculares. Se centra en describir el uso de la nanotecnología y la nanomedicina, en el desarrollo de tratamientos de última generación, para enfermedades tan extendidas como el glaucoma, enfermedades corneales como la queratitis, y otras, como uveítis e incluso enfermedades de la retina; y así demostrar, que según las investigaciones recopiladas, los fármacos que se están utilizando pueden ejercer un mayor efecto terapéutico si son administrados como NPs, mejorándose el pronóstico de la enfermedad a tratar. Esto llevaría a facilitar la posología del tratamiento por un lado, así como a favorecer la llegada del fármaco activo, en concentraciones adecuadas, a lugares de acción hasta ahora inalcanzables.

3. METODOLOGÍA

El método que se ha empleado a la hora de hacer la revisión bibliográfica es deductivo, es decir, se parten de conceptos generales de los que se van determinando premisas particulares. La revisión comienza con la recopilación de artículos que hablan de los términos de nanopartícula, nanotecnología y nanomedicina. Poco a poco, se enfoca a sus múltiples aplicaciones en el campo de la oftalmología. Para ello, se empezó con una búsqueda en distintas bases de datos como Fama, PubMed y Scopus, introduciendo como palabras clave nanotechnology, nanomedicine, nanoparticles... También buscamos en google académico artículos en español introduciendo en el buscador Nanotecnología en medicina. A partir de los primeros artículos reunidos fuimos enfocando la búsqueda sobre la bibliografía de estos, recopilando más artículos de las bases de datos ya nombradas.

A continuación, se muestra una gráfica (Fig. 2) donde se observa que la búsqueda en google académico poniendo en el buscador nanotecnología en medicina dio un resultado de 11.300 artículos, el cual disminuye considerablemente al focalizar la búsqueda en otras palabras claves como nanopartículas enfermedades oculares.

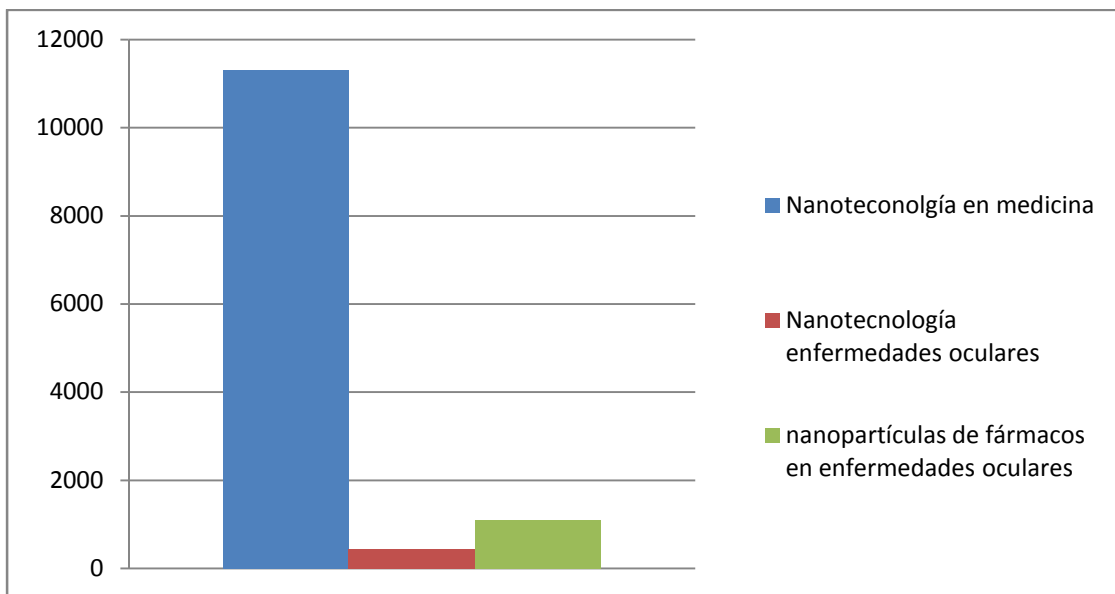


Fig. 2 Número de publicaciones por palabra clave buscada

En la revisión bibliográfica, también se hace referencia a recursos electrónicos y a libros en papel obtenidos en la biblioteca CRAI Antonio de Ulloa, que han servido para contrastar información obtenida en otros artículos científicos, así como para entender de manera más general las NPs.

La búsqueda se complementó con páginas de internet específicas en medicina como MedLinePlus enciclopedia médica (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>), así mismo, en distintos libros de medicina oftalmológica de la editorial Elsevier como el *Kanski, Oftalmología Clínica* en su última edición por Brad Bowling. Igualmente productiva fue la búsqueda en el *Texto y Atlas en color* de Gerhard K. Lang y colaboradores, que ayudó a comprender mejor estas enfermedades que han llevado a diversos científicos a estudiarlas como diana para la aplicación de NPs.

Además, se han elaborado un listado de acrónimos y un glosario con aquellas palabras que están señaladas en el texto en **negrita+cursiva** porque puedan ser desconocidas para el lector.

Finalmente, se ha usado el software Turnitin para comprobar y corroborar que el trabajo elaborado no ha sido plagiado a otros autores.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las NPs se pueden usar para el tratamiento de diversas enfermedades de distinta índole, en esta revisión se pretende explicar su aplicación en patologías como el glaucoma, enfermedades corneales, uveítis y retinopatías entre otras, siendo el descubrimiento de estas terapias, con estudios *in vitro* e *in vivo* que avalan su eficacia, un enorme adelanto para el tratamiento de esas enfermedades.

4.1 Glaucoma

Su definición engloba a un grupo diverso de trastornos, pero todos los glaucomas tienen en común una típica neuropatía óptica potencialmente progresiva, que se asocia a pérdida de campo visual a medida que avanza la lesión, y en la que la presión intraocular (PIO) es un factor modificable fundamental.

Se entiende por glaucoma primario aquel que no es causado por ninguna otra afectación ocular y el glaucoma secundario al que aparece como consecuencia de otra patología o como efecto secundario de alguna medicación o de otras medidas terapéuticas. El glaucoma puede ser de ángulo abierto o cerrado dependiendo de la configuración del ángulo de la cámara anterior (CA) del ojo, siendo la forma más común el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) (Brad Bowling 2017).

Prácticamente, todos los tipos de glaucoma se pueden atribuir a un aumento de la resistencia del flujo de salida del **humor acuoso**. Cuando el humor acuoso pasa a la CA sale del ojo por tres rutas (fig. 3), la trabecular, por la que se drena aproximadamente el 90%, pasando a las venas episclerales por el canal de Schlemm, el otro 10% del humor acuoso se drena por la vía uveoescleral por la circulación venosa del cuerpo ciliar, la coroides y la esclera, y por último, hay una pequeñísima parte del humor acuoso que se drena en el iris. La PIO media normal que nos podemos encontrar es de 16 mmHg, aunque nos movemos en un margen de normalidad entre 11 y 21 mmHg (Gerhard K. Lang et al. 2002).

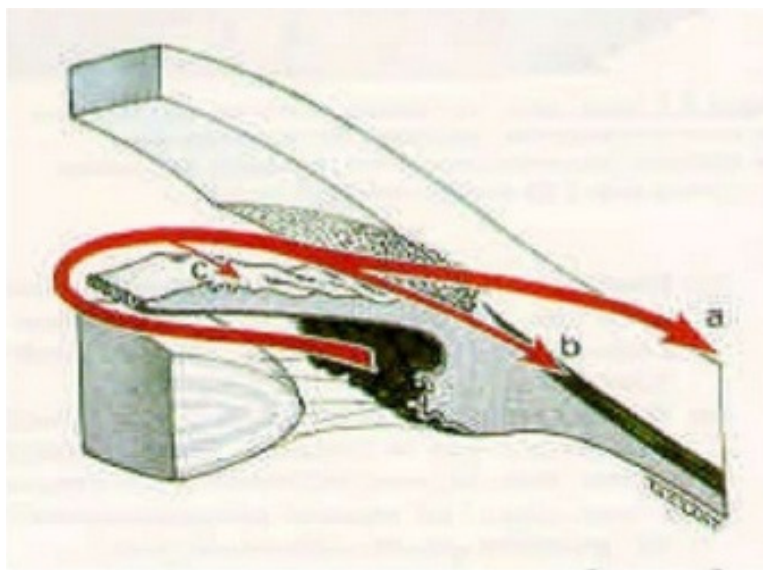


Fig. 3. Rutas de drenaje de humor acuoso. a, trabecular; b, uveoescleral; c, iris.

El glaucoma es la segunda causa más frecuente, detrás de la diabetes mellitus (DM), de ceguera en los países desarrollados, cuyo diagnóstico precoz es primordial para evitar la ceguera. Para ello es necesario comprobar la presencia de defectos glaucomatosos del campo visual en los estadios iniciales. En este sentido, la labor de los ópticos optometristas cobra un papel muy importante, puesto que pueden ser capaces de reconocer esos defectos característicos que aparecen en el campo visual paracentral nasal superior, como los **escotomas relativo**, y poder derivarlos al oftalmólogo lo antes posible para que inicie el tratamiento.

4.1.1 Tratamiento farmacológico del glaucoma

Actualmente el tratamiento del glaucoma más usado es el farmacológico, pero cuando se produce un mal cumplimiento del mismo o una intolerancia a los fármacos y también, para casos más graves, existen un conjunto de técnicas quirúrgicas, como es la **trabeculoplastia** con láser (TPL), para los distintos tipos de ángulo abierto como el GPAA y la **iridotomía** con láser para el CAP principalmente.

Más tarde se mencionará la investigación de una nueva ruta de administración prometedora, mediante inyección subconjuntival de un preparado de liberación retardado con

liposomas, que se administraría de forma convencional y podría ejercer un efecto de disminución de la PIO durante varios meses, pero antes se pasará a describir brevemente los tratamientos convencionales usados actualmente para el tratamiento de glaucoma, administrados como colirios en solución (Brad Bowling pág.330-35) ya que muchas de dichas moléculas son estudiadas y otras podrían ser objeto de estudio para su encapsulación en NPs:

- a) Derivados de prostaglandinas (PGs): Su principal mecanismo de acción es el aumento del drenaje uveoescleral del humor acuoso. Suele usarse como primera opción porque tiene menos efectos secundarios sistémicos. Encontramos dentro de este grupo por ejemplo al Latanoprost, Travoprost.
- b) β -bloqueantes: Reducen la PIO porque disminuyen la producción de humor acuoso, pero debido a que los receptores beta son responsables de numerosas funciones en distintos tejidos del organismo, su uso provoca efectos secundarios sistémicos.
- c) Agonistas α -2: La estimulación de estos receptores tiene dos efectos, por un lado disminuyen la producción de humor acuoso, y por otro aumenta el drenaje uveoescleral. Existen por ejemplo la brimonidrina y apraclonidina.
- d) Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC): Reducen la PIO inhibiendo la secreción de humor acuoso, se suelen usar 3 veces al día en monoterapia y dos veces al día en terapia combinada. Por ejemplo Dorzolamida como IAC tópico y acetazolamida como IAC sistémico en glaucomas agudos.
- e) Mióticos: Son agonistas colinérgicos y se usan sobre todo para el cierre angular facilitando el drenaje por la malla trabecular al separar el iris periférico. Por ejemplo tenemos a la Pilocarpina y carbachol.
- f) Combinaciones de fármacos: Además de ser más económicos, mejoran la comodidad y el cumplimiento del paciente. Están por ejemplo el Cosopot® (timolol y dorzolamida). Xalacom®(timolol y latanoprost) o Duotrav®(timolol y travoprost) entre otros.
- g) Agentes osmóticos: Se emplean cuando se requiere una disminución rápida de la PIO. Su mecanismo de acción consiste en generar un gradiente osmótico que hace que pase el agua desde el vítreo al torrente sanguíneo.

Conocida la acción de los principios activos usados en colirios para el glaucoma, la pregunta que cabe responder es, si esos fármacos mejorarían su estabilidad y eficacia si en lugar de en solución estuvieran introducidos en NPs; pues bien, una investigación realizada en 2002 por el departamento de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Anadú, Turquía, estudió el efecto que se conseguiría encapsulando la pilocarpina, que como ya dijimos es un **agonista** colinérgico, con el fin de mejorar la

farmacodinamia y la estabilidad del fármaco, que hasta ahora, viene usándose de manera tópica en colirios 3-4 veces al día debido a la poca duración de su efecto farmacológico. El trabajo se centró en la preparación de NPs por el método de evaporación del disolvente, con un polímero lipídico estable que contuviera pilocarpina. Se usó el Eudragit®RS 100 debido a su elevada eficiencia de encapsulación o también Gelucire® 44/14. Ambos son polímeros y sólidos lipídicos que aumentan la estabilidad del fármaco y lo hacen viable para la formulación ocular. Además de usar uno de estos polímeros como matriz, se usó el lípido octadecilamina como agente catiónico. La formulación se llevó a cabo meticulosamente para no provocar irritación y lagrimeo ajustándole un pH de 6. Se observó que las NPs poliméricas lipídicas, cargadas con fármacos, ofrecían varias características biológicas favorables, tales como biodegradabilidad, no toxicidad, y muco-adhesividad mejores que los colirios convencionales (Geng Lütfi and Demirel Müzeyyen 2002).

De la misma manera en otra investigación, se formularon NPs de lípidos sólidos modificados en la superficie que contenían en este caso mealeato de hidrógeno de timolol, con una grasa natural de Theobroma cacao y un fosfolípido. El timolol, como ya se mencionó, es un fármaco betabloqueante muy usado en el tratamiento de GPAA, y estas NPs lipídicas modificadas con la grasa de Theobroma cacao con o sin el Phospholip®90G, se formaron con emulsión a alta presión. Las NPs mostraron un tamaño promedio inferior a 50 nm y una estrecha distribución del tamaño de partícula. Los estudios evaluados de transporte de fármaco a través de la córnea usando una *célula de difusión modificada de Franz*, muestran que las NPs modificadas podrían proporcionar una manera eficiente de mejorar la biodisponibilidad ocular (Sánchez-López et al. 2016).

Otro fármaco muy usado en la reducción de la PIO es el β -bloqueante Betaxolol, pero debido a su poco tiempo de retención en la córnea y a sus efectos secundarios, se consideraron las NPs un sistema idóneo para la administración de este fármaco, con lo cual, se elaboró una NP lipídica que contuviera al fármaco, la cual estaba formada por fosfatidil-colina, monoesterato de glicerol, Tween® 80 y PEG 400. Se formó mediante el método de evaporación de una emulsión a baja temperatura para su solidificación, consiguiendo un tamaño medio de partícula de 150 nm, adecuado para la atravesar la córnea (Sánchez-López et al. 2016).

La metazolamida (MTZ) es un IAC que tiene numerosos efectos secundarios por vía sistémica, y pocos efectos terapéuticos disuelto en forma de colirio, pero se comprobó que en una matriz lipídica, formando NPs (MTZ-SLN), tenía una mayor eficacia a dosis más bajas que las usadas como fármaco en disolución. Los estudios farmacodinámicos compararon la

disminución de la PIO producida por la MTZ-SLN, en comparación con la disolución de MTZ, demostrando una mayor disminución de la PIO con el uso de las primeras (Sunmin Jiang et al. 2013; Sánchez-López et al. 2016).

Los fármacos utilizados para el desarrollo de la NPs son activos, y tienen una eficacia relativa reconocida por estudios clínicos para el tratamiento del glaucoma. Lo que se pretende con el desarrollo de las NPs, es aumentar esa eficacia y hacerlos más seguros y específicos, conseguir que sean más estables y por último, y no menos importante, hacer desaparecer algunas de las quejas más frecuentes por parte de los pacientes con glaucoma, que es la de veces que se tienen que instilar el colirio a lo largo del día en algunos casos, así como el precio elevado de los mismos y la estabilidad tan corta una vez abiertos, lo que resulta muy incómodo para su vida diaria y con lo que tienen que convivir ya de por vida, puesto que es una enfermedad crónica. Con el uso de las NPs evitaríamos estos problemas, puesto que el medicamento sería liberado de manera prologada y una dosis sería suficiente para mantener una PIO normal durante varios meses, además la propia formulación hace, que el principio activo esté protegido al estar encapsulado, lo que aumentaría su estabilidad.

Es cierto que todavía no existen suficientes estudios clínicos en humanos como para poder comercializar este tipo de fármacos pero ya se mencionó al principio de este apartado que la inyección subconjuntival de liposomas podría disminuir la PIO durante varios meses, es de hecho este estudio, el que presenta actualmente datos en humanos, gracias a una investigación piloto en 6 pacientes después de conseguir resultados increíbles en ratones, a los cuales, con tan solo una inyección se disminuyó su PIO durante 120 días. La formulación nanoliposomal, que recibió el nombre de *Lipolat*, contiene en el interior de los liposomas latanoprost. Los resultados en humanos fueron muy esperanzadores ya que se consiguió disminuir la PIO durante 3 meses una media de un 30% (Lama et al. 2010).

4.2 Uveítis

En las recomendaciones del Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group sobre terminología de las uveítis, apoyadas por el International Uveitis Study Group (IUSG), se clasifica anatómicamente la uveítis como (Fig. 4):

- a) Anterior: La cámara anterior es la localización primaria de la inflamación.

- b) Intermedia: Inflamación primaria del vítreo; incluye la parsplanitis.
- c) Posterior: Retina y/o coroides.
- d) Panuveítis: Están afectadas todas las estructuras uveales.

También se emplea una clasificación clínica del IUSG basada en la etiología:

- a) Infecciosa: bacteriana, vírica, micótica, parasitaria y de otro tipo.
- b) No infecciosa: asociada o no a una enfermedad sistémica conocida.
- c) Síndromes de enmascaramiento: neoplásicos y no neoplásicos.

La actividad inflamatoria se puede describir dependiendo de su comienzo, que puede ser brusco o paulatino, por su duración, limitada (3 meses o menos) o persistente y por último, por su evolución clínica, aguda, que se refiere a un comienzo repentino y de duración limitada, recurrente, con episodios repetidos separados por periodos inactivos sin tratamiento, o crónica, de duración persistente con recaídas antes de 3 meses tras la suspensión del tratamiento.

La remisión se define como la ausencia de actividad, sin células visibles durante 3 meses o más.

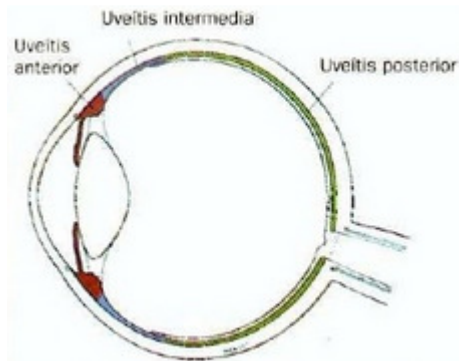


Fig. 4 Clasificación anatómica de las uveítis. Imagen tomada del libro de Oftalmología Clínica. Brad Bowling. p. 396.

La revisión se centra en el tratamiento de la uveítis anterior, ya que con diferencia es la forma más habitual de uveítis, donde está afectada la capa uveal anterior (iris, parte anterior del cuerpo ciliar). La uveítis anterior aguda (UAA) es la presentación más extendida, y tanto las formas idiopáticas como las relacionadas con el **HLA-B₂₇** constituyen la mayor parte de los casos, pero no son los únicos, ya que también encontramos UAA relacionadas con traumatismos incluidos los quirúrgicos, o por infecciones como herpes simple.

El pronóstico suele ser bueno en la mayoría de las UAA idiopáticas y en asociadas a HLA-B₂₇ si el tratamiento es correcto, sin embargo, en la de tipo crónico o secundaria a otra patología el pronóstico es mas variable.

Los síntomas de la UAA consisten en la aparición brusca de dolor unilateral, fotofobia, enrojecimiento y secreción acuosa, a veces precedidos por un leve malestar ocular durante pocos días, a diferencia de la UAC que puede ser de instauración lenta o paulatina, y puede permanecer asintomática hasta la aparición de complicaciones como cataratas.

4.2.1 Tratamiento farmacológico de la uveítis

Las estrategias para el tratamiento de la UA consisten en la vía tópica, periocular, intraocular y sistémica de fármacos, todas con sus ventajas e inconvenientes.

Para el tratamiento no infeccioso de la UA existen distintos fármacos:

- a) Corticoides: Son la opción principal para tratar la inflamación ocular porque inhiben la formación de proteínas inflamatorias, estabilizando los mastocitos, linfocitos y las membranas extracelulares. En definitiva, inhiben el desarrollo de la histamina y del ácido araquínóico, molécula fundamental en el proceso de la inflamación. Su forma farmacéutica, suele ser el colirio principalmente o ungüento. La principal desventaja de los corticoides es que su tratamiento prolongado tiene efectos secundarios importantes, como el aumento de la PIO, glaucoma o desarrollo de cataratas. (Preeti K. Suresh et al. 2014).

En concreto, la dexametasona es ampliamente prescrita en todo el mundo para tratar diversas patologías a nivel ocular, debido a que es un glucocorticoide con una gran capacidad antiinflamatoria, gracias a su capacidad de disminuir la expresión de citoquinas y de citocinas (Bian et al. 2016; Coursey et al. 2015). Sin embargo, su tiempo de vida media en humor vítreo es corto, por lo tanto requiere de numerosas instilaciones (Rodríguez Villanueva et al. 2017).

- b) AINE: Son conocidos como los inhibidores de la COX, destacan la indometacina, diclofenaco sódico y flubiprofeno. Los AINE tienen como principal ventaja que no provocan efectos secundarios potencialmente importantes, pero sí puede aparecer queratitis, e irritación ocular. Su poder antiinflamatorio es menor que el que aportan los corticoides (Preeti K. Suresh et al. 2014).

- c) Midriáticos/Ciclopéjicos: Son antagonistas colinérgicos y actúan bloqueando la neurotransmisión en el sitio receptor del esfínter del iris y el músculo ciliar, pero mantienen el movimiento de las pupilas impidiendo la formación de sinequias. Son un tratamiento de apoyo y su función es evitar el dolor, impedir un aumento de la PIO por formación de sinequias y por último, estabilizar la barrera hematoacuosa previniendo fuga de proteínas. (Preeti K. Suresh et al. 2014; Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, et al. 2010)
- d) Inmunosupresores: El metrotexato y la azatioprina son representantes de este grupo usados en la UAA que no responden al tratamiento con corticoides. (Preeti K. Suresh et al. 2014; Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, et al. 2010)

Como se puede observar, la vía tópica es la que predomina también en el caso de la UAA. Esas formulaciones, son formas de dosificación ampliamente extendidas en el mercado global para la terapéutica ocular, especialmente para los trastornos anteriores por la penetración directa del fármaco en la cámara anterior. Esta ruta también evita los efectos secundarios asociados con la absorción sistémica (Preeti K. Suresh et al. 2014). Pero presenta limitaciones, como la producción de lágrima refleja al instilar los colirios, que hace que muy poca cantidad de fármaco llegue al lugar de acción. Además de la incomodidad del paciente por la borrosidad de la visión e irritación ocular, sobre todo, con el uso de los AINE.

Hasta ahora, se han dedicado esfuerzos enormes para maximizar la administración localizada, y el direccionamiento de productos farmacéuticos. Todo ello usando hidrogeles, micro y/o nanopartículas y formulaciones liposomales. Según los estudios, se reconoce que las nanosuspensiones de piroxicam y de metilprednisolona pueden controlar la uveítis inducida por una endotoxina en conejos. Se usó Eudragit®RS100 para formular las nanosuspensiones del fármaco mediante una emulsión simple. Debido a la carga que presenta el polímero catiónico queda unido a la mucina de la lágrima, la cual tiene carga negativa, permaneciendo durante un tiempo más prolongado el fármaco en el ojo (Nakhlband and Barar 2011).

El modelo de liberación del fármaco estudiado, fue ya descrito por Dillen (2006), cuyo trabajo demostró que la liberación seguía el modelo de la cinética de Higuchi, quien lo describió en 1963, concluyendo que la fracción de fármaco liberado, es función de la raíz cuadrada del tiempo (Fernández et al. 2009; Nakhlband and Barar 2011). La propuesta de Higuchi se define con la siguiente ecuación:

$$Mt/M_{\infty} = K \cdot t^{1/2}$$

Donde: M_t/M_∞ es la fracción de soluto que se ha liberado a un tiempo t y K es la constante de velocidad de liberación.

Además de una cinética favorable, y una liberación más controlada y homogénea del fármaco, evitando el *“burst effect”*, las NPs parecen haber resuelto el problema de baja solubilidad de principios activos como peroxicam, metilprednisolona, dexametasona (Nakhlband and Barar 2011).

Kassem et al. (2007) ya estudiaron la diferencia de biodisponibilidad de fármacos como los corticoides introducidos en vehículos de distinto tamaño. Compararon la biodisponibilidad de los corticoides administrados como NPs y micro-partículas. El estudio, realizado en ratones albinos, concluyó que los corticoides en NPs presentaban mayor biodisponibilidad que los que iban en las micropartículas (Nakhlband and Barar 2011).

Otro fármaco anteriormente nombrado muy importante para el tratamiento de patologías oculares, como la uveítis, es la dexametasona. La Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado el uso de unos implantes de este fármaco para el tratamiento de las uveítis posteriores no infecciosas y para el edema macular producido por la oclusión venosa retiniana.

En 1985, Wood y colaboradores (Casiraghi J. 2012) demostraron la capacidad intrínseca de las nanopartículas de adherirse a la superficie ocular e interactuar con el epitelio, fue entonces, cuando se multiplicaron los esfuerzos para utilizar herramientas nanotecnológicas en la mejora de la farmacoterapia oftalmológica.

Más allá de las aplicaciones relativamente simples, como la vehiculización de fármacos solubles, la atención se ha centrado en desafíos más importantes y de mayor impacto, como la administración de fármacos para patologías del segmento posterior (Casiraghi J. 2012).

En la última década, los esfuerzos se han focalizado en optimizar sistemas de liberación de fármacos, como los nanoparticulados, para que sean una alternativa a las inyecciones intravítreas o periorbitales. Sin embargo, la capacidad de lograr una liberación a largo plazo en retina y tejidos cercanos, con el objetivo de reducir el número de inyecciones intraoculares, parece inviable hasta el momento. Pero aun así, la investigación no cesa, y se siguen diseñando sistemas para la vehiculización de moléculas activas.

Se puede ver que gracias a estas investigaciones, el avance en este campo da resultados cada vez más prometedores, y que consecuencia de la inversión de universidades, y

de laboratorios farmacéuticos interesados en la producción de nuevos fármacos, se pueden llevar a cabo estudios *in vitro*, e *in vivo* poco a poco. Aunque queda mucho por avanzar para poder comercializar estos novedosos medicamentos, es cierto que existen tratamientos experimentales de micropartículas y NPs para tratar enfermedades del segmento posterior ocular, como los liposomas de ganciclovir. Aunque se reconoce su eficacia, son medicamentos que de momento no son comercializables, debido a las dificultades de esterilización y su alto coste (Akula et al. 1994), pero no cabe duda, de que un futuro cada vez más próximo al presente, patologías como la uveítis serán fácilmente tratadas con este tipo de sistemas.

4.3 Enfermedades de la córnea

La córnea es una estructura compleja (fig.5) que, además de cumplir una misión protectora, es responsable de tres cuartas partes de la potencia óptica del ojo. La córnea normal carece de vasos sanguíneos (vvss); el humor acuoso por detrás y las lágrimas por delante, se encargan de abastecerla de nutrientes y de retirar los productos metabólicos. La córnea es el tejido corporal con mayor densidad nerviosa, por lo que trastornos como las abrasiones y la queratopatía bullosa se asocian a intenso dolor, fotofobia y lagrimeo; existen dos plexos nerviosos, uno subepitelial y otro estromal profundo, inervados ambos por la primera división del trigémino (Brad Bowling, pág.168).

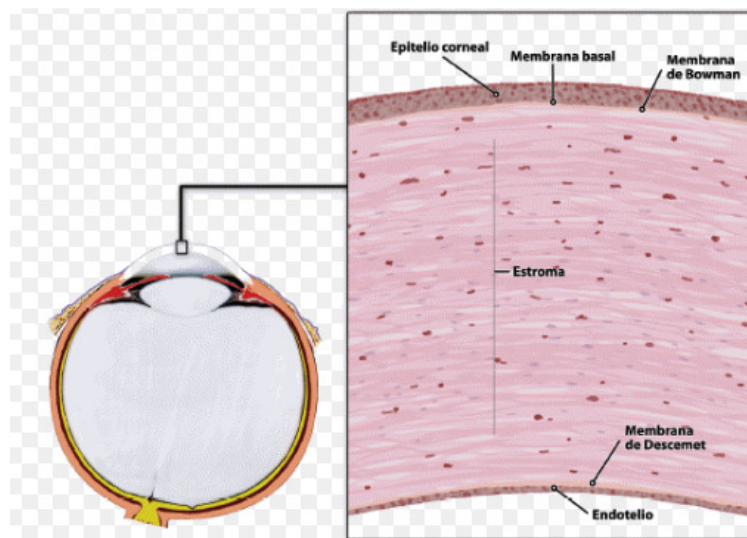


Fig. 5 Imagen histológica córnea normal

Entre de las enfermedades corneales se pueden distinguir muchos tipos, pero sin duda, una infección bacteriana causada por un mal uso de las lentillas, por ejemplo, puede acabar con la visión de un paciente, es por ello que atajar las infecciones oculares es muy importante, de tal manera que hay que buscar tratamientos efectivos.

El moxifloxacino es una fluoroquinolona de nueva generación que tiene una buena penetración ocular, por tanto no sería una locura pensar en la investigación de sistemas nanoparticulados de liberación prolongada, para el tratamiento de infecciones oculares graves. Además, las resistencias a una gran cantidad de antibióticos por numerosas causas, como el mal uso de los mismos, hace que los investigadores estén en continua alerta, buscando tratamientos novedosos que hagan más difícil a las bacterias protegerse frente a las armas que tenemos para defendernos de ellas. El mal uso de los colirios antibióticos puede provocar resistencias, ya que la concentración de activos en ellos no es demasiado alta y deben aplicarse numerosas veces a lo largo del día. Si los pacientes no cumplen rigurosamente la pauta establecida por el médico, es muy probable que el efecto que deba provocar el antibiótico sea insuficiente y el traspaso genético de unas bacterias a otras, hace posible la resistencia a los mismos.

Dejando a un lado las infecciones bacterianas, hay otro tipo de infecciones que son incluso más difíciles de tratar, son las infecciones virales, es por eso que para el tratamiento local de infecciones por citomegalovirus (CMGV), algunos antivirales (como aciclovir y ganciclovir) han sido asociados a NPs para su administración. Las nanoesferas han sido diseñadas usando PLA, y se demostró que aquellas NPs que estaban pegiladas tenían mayor eficacia. El inconveniente era que las numerosas inyecciones hacían peligroso el tratamiento, y por ello, se pensó en usar NPs como reservorio de antiviral, de manera que con una sola inyección, el tratamiento fuera prolongado. Se elaboraron NPs de albúmina, que contenían en su interior ganciclovir y se determinó la actividad antiviral en fibroblastos de estroma de córnea humano, obteniéndose muy buenos resultados (Irache 2009).

Por último y no menos importante, una infección corneal preocupante y cada vez más común, es la que está relacionada con otro microorganismo que no es bacteria ni virus; hablamos de la provocada por *Acanthamoeba*, un protozoo que vive en ambientes acuosos, precisamente crece en aguas contaminadas, y no es de extrañar que por una mala higiene de las lentes de contacto pueda crecer fácilmente sobre la superficie de estas, provocando graves infecciones debido a la agresividad con la que actúa sobre la córnea, y por lo tardío que suele ser su diagnóstico, ya que suele confundirse con otro tipo de infecciones que son bacterianas y víricas.

Actualmente, se usa para su diagnóstico la técnica de amplificación de cadenas de ADN por PCR. Un método caro y que requiere de manos muy especializadas; es por ello, que hay una alternativa que usa las NPs. La técnica emplea la inmunocromatografía como método de diagnóstico y se conoce como *Immunochromatographic assays* (ICGA), la cual completa el diagnóstico en 30 minutos, y no requiere de equipo especializado (Fig.6). La prueba consiste en coger una muestra del paciente mezclarlo con Ac monoclonales de *Acanthamoeba*, los cuales están anclados a NPs de sílice fluorescentes; de tal manera, que si la muestra del paciente contiene antígenos del protozoo, quedará unido al anticuerpo que a su vez, al pasar por la tira del kit, quedará unido a los anticuerpos de anclaje que hay en ella. Finalmente, se observa el resultado en un microscopio de fluorescencia (Toriyama et al. 2015).

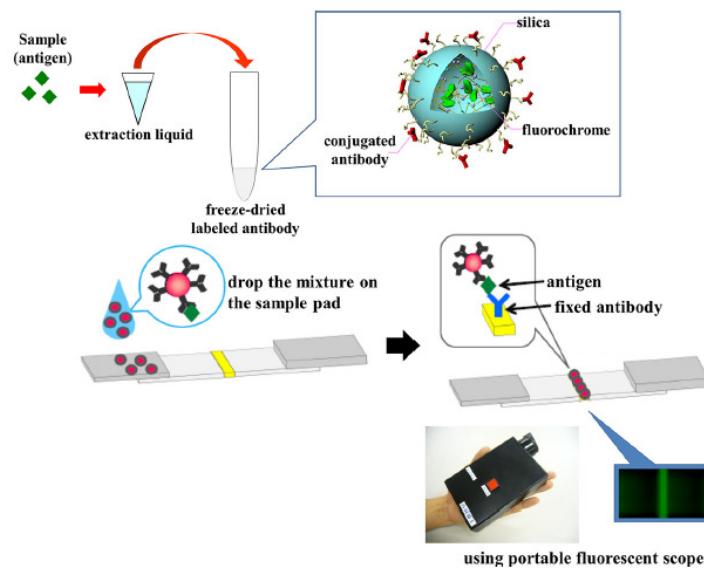


Fig. 6 Immunochromatographic assays (Toriyama et al. 2015).

Normalmente se habla de aplicación de NPs para tratar enfermedades, pero se ha visto, que puede ser de gran utilidad para el diagnóstico temprano de las mismas y poder actuar en consecuencia lo antes posible. Y es que, la confusión en el diagnóstico lleva a un empeoramiento de pronóstico por un tratamiento inadecuado; cadena de errores que se pueden evitar gracias al uso de las NPs como agentes de diagnóstico.

4.4 Enfermedades de la retina

Las enfermedades retinianas como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la retinopatía diabética (RD), la retinosis pigmentaria (RP) entre otras, son causantes de ceguera irreversible, y las formulaciones oftálmicas convencionales como los colirios, no liberan la cantidad suficiente de fármaco en los tejidos retinianos debido a las numerosas

barreras que tienen que superar para llegar a su diana, por ello el uso de implantes o de inyecciones intravítreas supone un adelanto, aunque también un gran riesgo y efectos secundarios debido a que son métodos muy invasivos, sobre todo aquellos implantes no biodegradables que haya que quitar una vez que hagan su función. Precisamente el campo de la nanotecnología brinda la oportunidad de superar la mayoría de las barreras oculares, y administrar fármacos más eficazmente en la parte posterior del ojo. Sus propiedades fisicoquímicas favorables, tales como el tamaño pequeño y las propiedades superficiales modificables, las hacen ventajosas para dirigir fármacos a la retina (Bisht et al. 2017).

Muchas de las enfermedades retinianas son consecuencias de enfermedades sistémicas, como por ejemplo la retinopatía diabética (RD), que puede aparecer con el tiempo en los pacientes que padecen diabetes, sobre todo en aquellos que sufren la diabetes tipo I. En la RD se puede apreciar cambios en la membrana retiniana y pueden aparecer exudados, pero sobre todo, cursa con una grave microangiopatía. La pared de los vasos se daña por los altos niveles de glucosa, y se puede producir edema y neovasos, lo que termina deteriorando la visión del paciente llegando a producir ceguera. La RD es una de las causas más comunes de ceguera en todo el mundo (Brad Bowling, pág 520).

La formación de neovasos no es de extrañar, puesto que se sabe que hay un incremento del Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y se ha demostrado que la inhibición de la angiogénesis patológica mediada por este factor, mejora la visión de pacientes con RD (Amadio et al. 2016). Por tanto, además de los tratamientos convencionales como la fotocoagulación con láser, se investiga en el desarrollo de fármacos que tengan como diana terapéutica el VEGF.

Según los estudios hay una proteína ribosomal, la HuR que se une al ARNm que codifica el VEGF, aumentando la expresión proteica del mismo y contribuyendo al aumento anormal de dicho factor en la retina de ratas diabéticas. Esa proteína, podría ser silenciada si se inyecta en el ojo un ARN silenciador de HuR, pero tiene que estar vehiculizado, debido a los problemas de degradación que presenta si no lo está; se pensó en las NPs de lípidos catiónicos como vector, ya que no mostraron respuesta inmune por parte del paciente (Amadio et al. 2016).

El estudio, que se publicó en 2016, llegó a la conclusión de que aquellas ratas a las que se le había inducido la RD inyectándole **estropozocina** (STZ), pudieron disminuir los efectos dañinos en la retina con inyecciones intravítreas de unos preparados liposomales, que

contenían en su interior el silenciador de HuR. Se comparó con la inyección intravítrea del silenciador desnudo (sin vehiculizar), observándose que en este último no había reparación de la retina de las ratas, a pesar de disminuir la transcripción de VEGF. Este hecho se debe a su rápida degradación por las nucleasas. Gracias a un análisis micrográfico se vio el daño inducido por la STZ y la reparación de ese daño gracias a los preparados liposomales (Fig. 7) (Amadio et al. 2016).

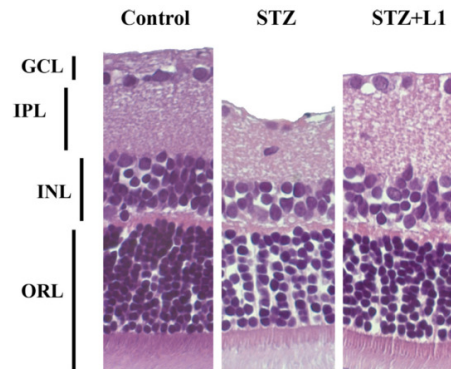


Fig 7. Micrografías de retina de grupo de ratas control (normales), grupo STZ (diabéticas) y el grupo STZ+L1 (diabéticas tratadas con NPs con silenciador de HuR). A la izquierda de la imagen se observan las diferentes capas retinianas (Amadio et al. 2016)

Actualmente se pueden encontrar tratamientos basados en la nanotecnología para tratar la DMAE, un trastorno degenerativo que afecta a la mácula. Se caracteriza por la presencia de hallazgos clínicos específicos, incluyendo drusas y cambios en el epitelio pigmentario retiniano (Brad Bowling, pág. 598), lo que hace perder de manera irreversible la visión de los pacientes. Los novedosos tratamientos consisten en unos liposomas de tamaño nanométrico que contienen en su interior Veteporfin, un derivado monoácido de la benzoporfirina y que se administra vía intravenosa. Este medicamento, que recibe el nombre de *Visudyne*, hay que activarlo con luz de láser, que se aplicará sobre la retina (Bisht et al. 2017).

Uno de los retos a los que se enfrentan los investigadores cuando se habla de enfermedades en el segmento posterior ocular, es cómo hacer llegar a esa zona los fármacos adecuados, y sobre todo en las concentraciones idóneas, evitando en la medida de lo posible, los efectos secundarios sistémicos que pudieran provocar. En un estudio publicado en 2010, se desarrollaron micelas basadas en surfactantes no iónicos, que llegaron a la retina por difusión pasiva a través de la conjuntiva y esclera, en lugar de por vía corneal. No se mostraron daños en la retina después de la múltiple dosificación de esa solución micelar (Bisht et al. 2017; Mitra et al. 2010).

La nanotecnología, posee un gran potencial para resolver las deficiencias existentes a la hora de hacer llegar fármacos a la retina. Hasta ahora, numerosos sistemas han sido estudiados, y muchos otros están en fases avanzadas de investigación, con el objetivo de frenar enfermedades, hasta ahora incurables y de devolver la esperanza en un futuro, por qué no, a pacientes que creían su vista perdida de manera irreversible.

5. CONCLUSIÓN

En la presente revisión bibliográfica se muestra como la nanotecnología puede ser aplicada en el campo de la oftalmología con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen enfermedades oculares.

Gracias a numerosos estudios se ha demostrado que la encapsulación de diversos fármacos ayuda a mejorar la eficacia del principio activo ante una determinada patología, en comparación con la acción del mismo activo libre. Ello debido a que lo protege y lo vehiculiza, aumentando su biodisponibilidad y por tanto, la concentración en el lugar de acción para ejercer el efecto correspondiente.

Aún queda mucho por avanzar en este campo, puesto que son muy pocos los fármacos actualmente disponibles en esta formulación para tratar muchas de las enfermedades comentadas en la revisión, pero bajo mi punto de vista, solo es cuestión de tiempo poder aumentar tanto el número como la efectividad de los mismos, ya que muchos están en fases de estudio clínico avanzado obteniéndose resultados muy esperanzadores.

El principal inconveniente para un mayor desarrollo de estos fármacos es su alto precio, pero bajo mi perspectiva las autoridades sanitarias deberían favorecer mayores inversiones en este tipo de investigaciones, ya que supondría, invertir en la ilusión y la felicidad de muchas personas que han perdido, o que temen perder el sentido de la vista, uno de los 5 sentidos más valorado.

Donde sí parece que no hay que esperar para el uso de las NPs, es en el diagnóstico de algunas enfermedades, ya que se ha visto que es una manera rápida y económica de conseguir resultados fiables.

Por último concluir que, aunque lo económico y lo fiable en muchos casos no van unidos de la mano, son dos requisitos indispensables para la calidad y la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario. Es por ello que se debe invertir, tanto en investigación básica como aplicada. En palabras de Albert Einstein: *“plantear nuevas preguntas, nuevas posibilidades y estudiar los viejos problemas desde un nuevo ángulo, marca un avance real en la ciencia”*.

6. GLOSARIO

- **Agonista:** Fármaco capaz de interactuar con el receptor gracias a su afinidad y especificidad por él y generar un efecto farmacológico.
- **Anfifílico:** Producto que contiene en su molécula conjuntamente uno o varios grupos hidrófilos y uno o varios grupos lipófilos.
- **Bursteffect:** Es lo que se conoce como una liberación del fármaco descontrolada y rápida de la forma farmacéutica que lo contenía.
- **Célula de difusión modificada de Franz:** Sistema que permite la evaluación de la liberación de los compuestos biológicamente activos. Está compuesta por dos cámaras una dadora y otra aceptora separadas por una membrana de origen animal, humana o sintética que permite evaluar la difusión del activo de una cámara a otra (Baena et al. 2011).
- **Coloidal:** Sistema formado por dos o más fases, normalmente una líquida y otra dispersa en forma de partículas generalmente sólidas muy finas.
- **Edema macular cistoide:** Formación de quistes alrededor de la mácula en forma de pétalos de flor como consecuencia de procesos inflamatorios oculares y que producen disminución de la agudeza visual.
- **Escotoma:** Zona de ceguera parcial, temporal o permanente. Puede ser fisiológico, como lo es el punto ciego, o debido a una lesión de la retina o nervio óptico. El absoluto se refiere a una pérdida total de un área del campo visual y el relativo a pérdida parcial.
- **Estroptozocina:** Antibiótico obtenido del hongo *Streptomyces achomogenes* con propiedades antitumorales y que posee acción citotóxica sobre las células beta del páncreas.
- **Fenómeno de Raynaud:** Enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos, sobre todo a los periféricos que hace que se contraigan cuando la persona siente frío o estrés.
- **HLA-B₂₇:** Proteína que se denomina antígeno leucocitario humano B27. Son proteínas que ayudan al sistema inmunitario del organismo a diferenciar entre sus propias células y sustancias extrañas y dañinas.
- **Humor acuoso:** Líquido fisiológico que se haya en la cámara anterior del globo ocular.
- **Iridotomía:** Procedimiento quirúrgico realizado con láser dirigido al iris para tratar problemas como el glaucoma de ángulo cerrado.
- **Malla trabecular:** Tejido poroso situado entre la córnea y el iris que drena el humor

acuoso desde la cámara anterior hacia el canal de Schlemm.

- **Mutagénesis:** Producción de mutaciones en el ADN.
- **Neovascularización:** Formación de vvss nuevos como consecuencia de isquemia.
- **Pegilación:** Proceso químico que consiste en la unión de PEG a otra molécula.
- **Sinequias:** Afección ocular en la que el iris presenta adherencias bien a la córnea (sinequia anterior) o bien al cristalino (sinequia posterior).
- **Sistema del complemento:** Proteínas que se encuentran disueltas en el plasma que son las encargadas de la defensa innata y adquirida de nuestro organismo y que ayudan por lo tanto a combatir infecciones.
- **Trabeculoplastia:** Procedimiento quirúrgico realizado con láser Argón que consiste en disminuir la PIO aplicando el láser justo en la zona de filtración del ojo.
- **VEGF:** Proteína señalizador implicada en la formación del sistema circular embrionario y en el crecimiento de vvss provenientes de vasos ya existentes.
- **Vitreoretinopatía proliferativa:** Retracción o contracción de la membrana vitreoretiniana que, fundamentalmente es secundaria a la proliferación de células epiteliales del pigmento retiniano y de células gliales.

7. ACRÓNIMOS

- **Ac:** Anticuerpos
- **AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo
- **BHE:** Barrera Hematoencefálica
- **CA:** Cámara anterior
- **CAP:** Cierre angular primario
- **CMGV:** Citomegalovirus
- **COX:** EnzimaCiclooxygenasa
- **CS:** Quitosano
- **DMAE:** Degeneración Macular Asociada a la Edad
- **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **FNT:** Factor de Necrosis Tumoral
- **GPAA:** Glaucoma primario de ángulo abierto
- **HA:** Ácido hialurónico
- **IAC:** Inhibidores de la anhidrasa carbónica
- **ICGA:** método inmunocromatográfico
- **IL:** Interleuquinas
- **MTZ:** Metazolamida
- **NPs:** Nanopartículas
- **PEG:** Polietilenglicol
- **PGs:** Prostaglandinas
- **PIO:** Presión intraocular
- **PLA:** Ácidopoliláctico
- **PLGA:** Ácido poliláctico y glicólico
- **ROS:** Especies reactivas de oxígeno
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **STZ:** Estroptozocina
- **TPL:** Trabeculoplastia con láser
- **UAA:** Uveitis anterior aguda
- **UAC:** Uveitis anterior crónica
- **VEGF:** Factor de crecimiento endotelial

8. BIBLIOGRAFIA

- Akula SK, Ma PE, Peyman GA, Rahimy MH, Hyslop Jr NE, Janney A, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal injection of liposome encapsulated ganciclovir in a patient with AIDS. *British Journal of Ophthalmology*. 1994;78:677–80.
- Amadio M, Pascale A, Cupri S, Pignatello R, Osera C, D'Agata V, et al. Nanosystems based on siRNA silencing HuR expression counteract diabetic retinopathy in rat. *Pharmacol*. 2016;111:713–20.
- Baena Y, Dallos LJ, Manzo RH, Ponce D'león LF. Standardization of Franz cells to evaluate drugs release from drug- polyelectrolyte complexes. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*. 2011;40(2):174–88.
- Bian F, Shin CS, Wang C, Pflugfelder SC, Acharya G, de Paiva CS. Dexamethasone drug eluting nanowafers control inflammation in alkali-burned corneas associated with dry eye. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2016;57(7):3222–30.
- Bisht R, Mandal A, Jaiswal JK, Rupenthal ID. Nanocarrier mediated retinal drug delivery: overcoming ocular barriers to treat posterior eye diseases. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol*. 2017;1–21.
- Brad Bowling. *Oftalmología Clínica*. Octava Edición. Elsevier. p. 307. 2016
- Cao G and Wang Y. *Nanostructures and nanomaterials: Synthesis, Properties and Applications*. Ed. Imperial college press. 2004.
- Casiraghi J. *Oftalmología clínica y experimental*. ISSN 1851 2658. Ed. Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología. Vol. 5 núm. 3. 2012.
- Coursey TG, Henriksson JT, Marcano DC, Shin CS, Isenhardt LC, Ahmed F, et al. Dexamethasone nanowafer as an effective therapy for dry eye disease. *J. Control. Release*. 2015;213:168–74.
- Diaz-Llopis M., Chipont E., Sanchez, et al. Intravitreal foscarnet for cytomegalovirus retinitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Ophthalmol*. 1992;114:742-47.
- Diebold Y, Calonge M. Progress in Retinal and Eye Research Applications of nanoparticles in ophthalmology. *Prog. Retin. Eye Res*. 2010;29(6):596–609.
- Fernández JA, Santos RG, Estévez GF. Cinética de liberación de cefalexina desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. *An. la Real Acad. Nac. Farm*. 2009;75(3):345–63.
- Garg A., Sheppard J.D., Donnenfeld E.D., Friedlander M.. Tratamiento antibiótico

y antiinflamatorio en oftalmología. Panamericana; 2009.

- Gerhard K. Lang, Amann J, Gareis O, Gabriele E. Lang, Recker D, Spraul C.W, Wagner P. Oftalmología. Texto y atlas en color. Manson, S.A. 2002. p.234-35 .
- Gutiérrez CEW. Las NANOPARTÍCULAS: pequeñas estructuras con gran potencial ¿Por qué el interés en estos materiales? ¿Qué aplicaciones tienen? Contacto Nucl. 2005;24-29.
- Irache JM. 10. Otras aplicaciones farmacoterapéuticas. Nanotecnología Farm. Real. y Posibilidades Farmacoter. 2009;345–410.
- Khosro A, Mohammad R.S.S, Ali N., Alireza J., Mohammad B., Jaleh B., Ghobad M., Yadollah O. Piroxicam nanoparticles for ocular delivery: Physicochemical characterization and implementation in endotoxin-induced uveitis. Int. J. Journal of Drug Targeting. 2008;15(6):407-16
- Lama A., Cioffi G., Dana M. Paper Abstracts. Journal of the American Geriatrics Society. 2010;58:1-246
- Marano RJ, Toth I, Wimmer N, Brankov M, Rakoczy PE. Dendrimer delivery of an anti-VEGF oligonucleotide into the eye: a long-term study into inhibition of laser-induced CNV, distribution, uptake and toxicity. Gene Ther. 2005;12(21):1544–50.
- Nakhband A, Barar J. Impacts of nanomedicines in ocular pharmacotherapy. BiolImpacts. 2011;1(1):7–22.
- Oropesa-nu R, Italiano I. Nanoparticles as drug carriers: characteristics and perspectives. Nanoparticles as drug carrier. 2016; 2012: 43
- Ortega M. A. Desarrollo y Validación de una Plataforma Optofluídica Ultrasensible para la Detección Específica y Selectiva de Marcadores Tumoraes relevantes en Oncología. Tesis. Universidad Politécnica de Cataluña. 2015
- Preeti K, Abhishek K. Nanocarriers for ocular delivery for possible benefits in the treatment of anterior uveitis: focus on current paradigms and future directions. J. Expert Opinion on Drug Delivery. 2014; 11: 1747-68
- Prow T, Grebe R, Merges C, Smith JN, McLeod DS, Leary JF, et al. Nanoparticle tethered antioxidant response element as a biosensor for oxygen induced toxicity in retinal endothelial cells. Mol. Vis. 2006;12:616–25.
- Rodríguez Villanueva J, Rodríguez Villanueva L, Guzmán Navarro M. Pharmaceutical technology can turn a traditional drug, dexamethasone into a first-line ocular medicine. A global perspective and future trends. Int. J. Pharm. 2017;516(1–2):342–51.

- Sánchez-López E, Espina M., Doktorovova S, Souto EB, García ML. Lipid nanoparticles (SLN, NLC): Overcoming the anatomical and physiological barriers of the eye – Part I - Barriers and determining factors in ocular delivery Barriers and determining factors in ocular delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2016;110:70–75.
- Sunming J., Wang F., Zhu S., Zhang X., Guo Z., Li R., Xu Q. Preformulation study of methazolamide for topical ophthalmic delivery: Physicochemical properties and degradation kinetics in aqueous solutions. *Int. J. Pharm.* 2013;448(2):390-93.
- Toriyama K., Suzuki T., Inoue T., Eguchi H., Hoshi S., Inoue Y., et al. Development of an immunochromatographic assay kit using fluorescent silica nanoparticles for rapid diagnosis of *Acanthamoeba keratitis*. *J. Clin. Microbiol.* 2015;53(1):273–77.
- Rupesh V.A., Somasheila M., Virender S., Jyotirmay B. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *J. Indian Journal of Ophtalmology.* 2010;58(1):11-19.
- Vladimir P.T. Multifunctional nanocarriers. *Adv. Drug Delivery. Rev.* 2006; 58:1532-55.
- Voigt R., Bornschein M. *Tratado de Tecnología Farmacéutica.* Acribia, Zaragoza; 1982.
- Zarbin M.A., Montemagno C., Leary JF, Ritch R. Nanotechnology in ophthalmology. *Can. J. Ophthalmol.* 2010a;45(5):457–76.
- Zarbin M.A., Montemagno C., Leary J.F., Ritch R. Nanomedicine in ophthalmology: The new frontier. *Am. J. Ophthalmol.* 2010b;150(2):144–62.