



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: NUEVOS SISTEMAS DE  
ADMINISTRACIÓN DE AGENTES  
ANTIINFLAMATORIOS EN EL TRATAMIENTO  
DE PATOLOGÍAS OCULARES DEL SEGMENTO  
POSTERIOR**

Autor: David García Herranz

Tutor: María del Rocío Herrero Vanrell

Convocatoria: Junio 2017

## **RESUMEN**

Las patologías del segmento posterior del ojo tienen consecuencias devastadoras en la visión y afectan a un gran número de personas en todo el mundo. Algunas cursan con inflamación, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la retinopatía diabética (RD), el edema macular diabético (EMD), el glaucoma y la uveítis, entre otras. La vía de administración tópica es la más utilizada para el tratamiento las patologías oftálmicas. Sin embargo, la dificultad de acceso de la sustancia al interior del globo ocular unido a la rapidez con la que los mecanismos de defensa del ojo eliminan la formulación administrada, hacen que se acuda al empleo de otras vías de administración, como la vía intraocular. A pesar de sus ventajas, las inyecciones intraoculares no están exentas de efectos adversos, y su principal inconveniente es que una única administración en *bolus* de la sustancia activa no es suficiente para el tratamiento. Por esta razón, desde hace algunos años se desarrollan sistemas intraoculares de liberación controlada de fármacos, capaces de mantener concentraciones de la sustancia activa en el lugar de acción durante periodos de tiempo prolongados. Gracias a estos dispositivos se puede reducir el número de inyecciones y, en consecuencia, los efectos adversos asociados.

### **1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

#### **1.1 ANATOMÍA OCULAR**

El aparato visual es un conjunto de elementos cuya función es la visión. Dichos elementos son los siguientes<sup>1</sup>:

- Globo ocular. Es un órgano receptor compuesto por una membrana sensible a la luz (retina) y de un sistema óptico que conduce direccionalmente los haces luminosos hasta ella.
- Vía óptica. Sistema de conducción encargado de transportar los impulsos nerviosos generados en la retina hasta la corteza visual cerebral para sus análisis y correlación.
- Sistema muscular extraocular. Permite el movimiento de los ojos para ampliar su campo de recepción.
- Anejos oculares. Elementos de sostén, protección y alojamiento del globo ocular.

El globo ocular (figura 1) es un órgano par, esférico, ubicado en las cavidades oculares. En su interior se alojan tres medios oculares: cristalino, humor acuoso y humor vítreo. Se encuentra formado por dos segmentos de esfera de diámetros diferentes: un segmento de

esfera pequeña en el 1/6 anterior y un segmento de esfera de mayor diámetro en los 5/6 posteriores. El primero recibe el nombre de segmento anterior y el segundo el de segmento posterior<sup>1</sup>.

- Segmento anterior. Situado entre la córnea y el cristalino. Está relleno por el humor acuoso y se divide en dos cámaras comunicadas por la pupila (cámara anterior y cámara posterior)<sup>1</sup>:
  - Cámara anterior. Delimitada por la córnea y el iris.
  - Cámara posterior. Delimitada por la parte posterior del iris, el cristalino y la zónula.
- Segmento posterior. Se encuentra entre el cristalino y la esclera. Está relleno por el humor vítreo.

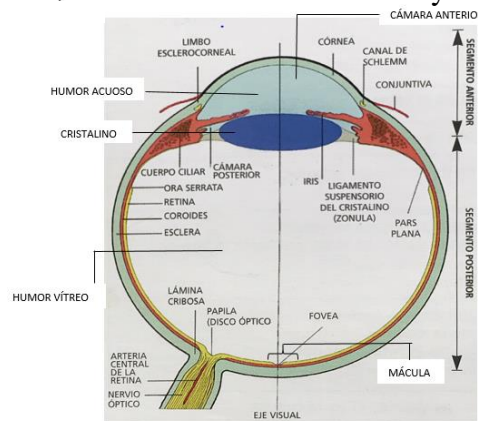


Figura 1. Principales estructuras del globo ocular. Imagen tomada de Honrubia FM, Oftalmología General.1ª Edición. Zaragoza; EboLibro SL: 2001.

Además, el ojo se compone de tres túnicas o capas concéntricas que, del exterior al interior, son<sup>1</sup>:

- Túnica externa fibrosa. Es una capa fibroelástica que sirve de soporte exterior del globo ocular y ayuda a mantener su forma esférica. En esta capa se distinguen dos zonas anatómicas: la córnea, situada en la parte anterior, y la esclera, situada en la parte posterior. La zona de unión entre la esclera y la córnea se denomina limbo esclerocorneal.
- Túnica media vascular o úvea. La úvea se compone principalmente de vasos (arterias y venas), tejido conectivo, fibroblastos y abundantes melanocitos. Se encuentra separada de la esclera por la lámina fusca (membrana supracoroidea) que es una delgada capa de tejido conectivo laxo y vascular, con abundantes fibroblastos. La función principal de la úvea es nutricia y anatómicamente se divide en iris, cuerpo ciliar y coroides.
- Túnica interna nerviosa o retina (figura 2). La retina es el estrato sensorial neural del globo ocular. Su función principal es la captación del estímulo luminoso y su



La retina está protegida por dos barreras: la barrera hematorretiniana (figura 3), dividida a su vez en barrera hematorretiniana externa e interna, y la barrera hematoacuosa. La barrera hematorretiniana externa está constituida por el EPR (concretamente por las uniones estrechas entre las células pigmentadas) y la barrera hematorretiniana interna, compuesta a su vez por las células endoteliales de los capilares retinianos, que tienen también uniones estrechas intercelulares limitando así la difusión de sustancias a la retina.

La barrera hematoacuosa (figura 3) evita la difusión libre desde los vasos del iris y ciliares al humor acuoso. Existen uniones estrechas intercelulares entre las células endoteliales de los vasos del iris y, aunque los vasos ciliares tienen un endotelio fenestrado, existe un epitelio no pigmentado con complejos de unión estrechos<sup>2</sup>.

Todas estas células adquieren una compleja organización funcional e histológica, y se organizan de la siguiente forma: (Figura 2):

(1) Epitelio pigmentario de la retina (EPR). Es la capa más externa y reposa sobre la membrana de Bruch, que la separa de la coroides. (2) Capa de conos y bastones. Formada por los segmentos externos de los fotorreceptores. (3) Membrana limitante externa. No es una verdadera membrana, sino una línea de uniones intercelulares entre los fotorreceptores y las células de Müller. (4) Capa nuclear externa. Contiene los cuerpos celulares de los fotorreceptores. (5) Capa plexiforme externa. Contiene las conexiones sinápticas entre los axones de los fotorreceptores y las neuronas integradoras. (6) Capa nuclear interna. Contiene los cuerpos celulares de las células integradoras (células bipolares, horizontales y amacrinas) y células de sostén (células de Müller). (7) Capa plexiforme interna. Contiene las conexiones sinápticas entre las células integradoras y las células ganglionares. (8) Capa de células ganglionares. Contiene los cuerpos celulares de las células ganglionares. (9) Capa de fibras nerviosas. Formada por los axones de las células ganglionares que convergen en la papila para formar el nervio óptico. (10) Membrana limitante interna. Formada por prolongaciones internas de las células de Müller. Limita la zona más interna de la retina del cuerpo vítreo.

## **1.2 PATOLOGÍAS QUE AFECTAN A LA RETINA RELACIONADAS CON LA INFLAMACIÓN**

### **1.2.1 DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD**

La degeneración macular asociada a la edad (**DMAE**) es la causa principal de ceguera irreversible en los países desarrollados y se caracteriza por una pérdida de visión central<sup>3</sup>.

Se trata de una patología relacionada con la edad (la probabilidad de padecerla aumenta a partir de los 50 años) que disminuye la calidad de vida de los pacientes afectados ya que les impide realizar sus actividades cotidianas; llegando incluso a la pérdida de independencia de los individuos afectados. Aparte de la edad hay otros factores relacionados con la aparición de la enfermedad, aunque los resultados son contradictorios. Dentro de estos hay que destacar el tabaco, alcohol, la obesidad y la diabetes<sup>4</sup>.

Se distinguen **dos tipos de DMAE: seca o no exudativa y húmeda o neovascular**. La **DMAE seca** es la más común (85% de los casos), con una evolución más lenta que la neovascular. La causa de esta patología es la formación de pequeños depósitos a nivel subretiniano, de color amarillo, llamados drusas o irregularidades del epitelio pigmentario de la retina (EPR) como hiperpigmentación o hipopigmentación<sup>4</sup>.

Actualmente, no existe un tratamiento eficaz para la DMAE seca. Se utilizan antioxidantes y modificaciones en los estilos de vida para evitar una pérdida total de visión y la progresión a DMAE húmeda<sup>4</sup>.

La **DMAE neovascular** es menos común (15% de los casos) y se caracteriza por un proceso de neovascularización coroidea (NVC) (proceso multifactorial que implica la formación de nuevos vasos sanguíneos bajo la retina y la mácula). La membrana neovascular coroidea puede sufrir fugas de fluido o sangre al espacio epitelial subpigmentario o al espacio subretiniano provocando una pérdida de la visión<sup>4</sup>. Además, una vez que se presenta la NVC en un ojo, el otro adquiere un riesgo relativamente alto de sufrir el mismo proceso<sup>5</sup>.

A nivel histopatológico, la NVC depende de varios factores de crecimiento, entre ellos el Factor de crecimiento endotelial vascular (conocido en inglés como *vascular endothelial growth factor* (VEGF)). La neovascularización se origina bajo el EPR o lo traspasa a través de desgarros en la membrana de Bruch. Además, es frecuente la presencia de linfocitos, macrófagos, fibroblastos y microfibroblastos<sup>4</sup>.

Atendiendo a los procesos **inflamatorios** que tienen lugar en la DMAE, se ha visto que se encuentran relacionados con el proceso de angiogénesis. De hecho, se ha demostrado

que la ciclooxigenasa inducible (COX-2) está presente en las membranas de las células neovasculares coroides y se cree que es un promotor de la angiogénesis<sup>6</sup>.

También hay que tener en cuenta que cuando se produce una patología retiniana, tiene lugar el proceso llamado **gliosis reactiva**. Dicho proceso implica la proliferación de astrocitos como respuesta a un trauma, daño isquémico, neuroinflamación o neurodegeneración; dando lugar a alteraciones morfológicas y funcionales en las células gliales para intentar mantener la homeostasis retinal. Este proceso, cuando no funciona de manera correcta se considera patológico. En el caso concreto de la DMAE los astrocitos hipertróficos y reactivos se encargan de fagocitar los restos de células ganglionares que han muerto mediante necrosis o apoptosis. Durante la DMAE (y otras patologías como retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana o retinitis prematura) los astrocitos exacerbaban la enfermedad mediante la producción del VEGF aumentando así la permeabilidad vascular y la neovascularización<sup>7</sup>.

### 1.2.2 RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética es una patología asociada principalmente a una hiperglucemia mantenida en el tiempo; aunque también influyen factores genéticos. La principal característica de la enfermedad son las **lesiones vasculares**<sup>8</sup>.

La retinopatía diabética se clasifica en dos etapas: temprana **no proliferativa** y avanzada **proliferativa** (neovascularización).

La **Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)** se caracteriza por cambios microvasculares intrarretinianos; dando lugar a microaneurismas y anomalías intrarretinianas que se forman por la alteración de la permeabilidad vascular de la retina y el cierre de los vasos retinianos. Es precisamente el cierre de dichos vasos lo que produce hipoxia, hemorragias y anomalías venosas y microvasculares retinianas<sup>8</sup>.

Además, a medida que aumenta la formación de microaneurismas, se produce un aumento de la permeabilidad vascular de los capilares retinianos, lo que suele causar edemas retinianos (normalmente en el área macular). El líquido edematoso que sale de los capilares no tiene consecuencia sobre la visión, pero los depósitos de lípidos que suelen acompañar al edema sí pueden dañar la retina y llevar a pérdida de visión<sup>8</sup>.

La fase más avanzada de la enfermedad es la conocida como **retinopatía diabética proliferativa (RDP)**. El origen de la neovascularización tiene su origen en la hipoxia de

las capas internas de la retina; siendo el principal factor de crecimiento responsable el VEGF. Los neovasos formados no proporcionan a la retina el flujo sanguíneo adecuado. Además, la excesiva proliferación fibrovascular que se produce da lugar a hemorragias intravítreas e incluso desprendimiento de retina. Las complicaciones de la RDP son múltiples y pueden ser muy graves<sup>9</sup>.

Está demostrado que en la retinopatía diabética hay alteraciones moleculares y fisiológicas típicas de la inflamación que se relacionan con la respuesta inmune de tipo innata. Las alteraciones moleculares más importantes son las siguientes<sup>10</sup>:

- **Óxido nítrico (NO).** La enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) presenta una actividad exagerada en las primeras fases de la retinopatía diabética; quedando demostrado mediante modelos animales que el exceso de NO da lugar a cambios estructurales y funcionales.
- **Eicosanoides y lípidos.** Los eicosanoides son metabolitos de ácido araquidónico mediadores de la inflamación. Diferentes estudios con inhibidores de la COX-2 han demostrado el papel de dicha enzima en la retinopatía diabética; no solo en la producción de PGs, sino también en la inducción del VEGF y en el aumento de TNF $\alpha$ .
- **Moléculas de adhesión e integrinas.** La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) permite la adhesión de leucocitos a la pared endotelial mediante el CD-18 de monocitos y neutrófilos. La ICAM-1 se encuentra sobreexpresada en la diabetes mediante diferentes mecanismos, como el estrés oxidativo o el VEGF.
- **Citoquinas.** Se ha visto que en animales diabéticos los niveles de IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  se encuentran elevados en la retina. Estas alteraciones junto con otras como la activación del complemento o la activación de factores de transcripción como el NF- $\kappa$ B dan lugar a cambios en la retina como alteraciones de la permeabilidad o leucostasis; pudiendo llegar como última consecuencia a una pérdida de visión<sup>10</sup>.

### 1.2.3 EDEMA MACULAR DIABÉTICO

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de pérdida de visión en la población diabética<sup>11</sup>.

A nivel fisiopatológico, el EMD es consecuencia de una disfunción de la barrera hematorretiniana (BHR). El aumento de la permeabilidad vascular se produce como consecuencia de la hiperglucemia crónica, los radicales libres, la activación de la proteína

quinasa C (PKC) y la producción de VEGF (principalmente VEGF-A), entre otros. Las fugas de líquido a la retina neurosensorial suelen producirse por la barrera interna y, dependiendo de cómo sea el flujo, se produce acumulación en las capas de la mácula<sup>11</sup>.

El VEGF también produce una estimulación de la ICAM-1 (que a su vez da lugar a una respuesta inflamatoria), ya que la ICAM-1 es capaz de producir leucostasis mediante la unión al CD18 de monocitos y neutrófilos<sup>11</sup>.

#### 1.2.4 GLAUCOMA

Glaucoma es un término utilizado para referirse a un grupo de neuropatías ópticas caracterizadas por una degeneración progresiva de células ganglionares, que puede tener como última consecuencia la pérdida de visión. Las bases biológicas del glaucoma apenas se conocen y no se han caracterizado totalmente los factores que lo producen; aunque sí se conoce la relación directa que existe entre el aumento de presión intraocular y la muerte de células ganglionares<sup>12</sup>. Es importante destacar que no todos los pacientes con glaucoma manifiestan un aumento de la presión intraocular.

Es la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial y se estima que solo entre el 10% y el 50% de los pacientes son conscientes de que padecen la enfermedad. En la mayoría de los casos, los síntomas suelen no suelen aparecer hasta que los daños neuronales son importantes; momento en el que la pérdida de visión es grave y conlleva una pérdida de calidad de vida.

El único método que ha demostrado ser útil para el tratamiento del glaucoma es la reducción de la presión intraocular. La diana debe elegirse teniendo en cuenta el menor número de administraciones posible y la reducción de efectos adversos<sup>12</sup>.

Hay varios tipos de glaucoma, los más frecuentes son el glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado<sup>12</sup>.

El **glaucoma primario de ángulo abierto** se basa en la resistencia al flujo de líquido a través de la malla trabecular que se traduce en un aumento de la presión intraocular, con la consecuente compresión, deformación y remodelación de la lámina cribosa; llevado todo ello a un daño axonal de las células ganglionares retinianas<sup>12</sup>.

El **glaucoma primario de ángulo cerrado** se caracteriza porque el ángulo, el sitio por el que sale el flujo acuoso, se encuentra obstruido por aposición del iris, dando como

resultado un ángulo anatómicamente cerrado (al menos 270° del ángulo están obstruidos). Es también una patología normalmente asintomática hasta que ya se ha producido la pérdida de visión<sup>12</sup>.

La causa de este tipo de glaucoma suelen ser alteraciones en el iris, la lente o las estructuras retrolenticulares. El bloqueo pupilar es el mecanismo más común de cierre de ángulo y se debe a una resistencia al flujo del humor acuoso desde la cámara posterior hasta la cámara anterior en la pupila; acumulándose el humor acuoso detrás del iris y causando el cierre del ángulo. El glaucoma de ángulo cerrado también puede deberse a factores fisiológicos como un incremento en el volumen del iris con dilatación de la pupila y derrame coroideo<sup>12</sup>.

La inflamación es un factor importante en esta patología. La inflamación ocular (uveítis) puede dar lugar a glaucoma, pero paradójicamente, el tratamiento de la inflamación con corticoesteroides puede dar lugar también a glaucoma. El glaucoma debido a uveítis se denomina glaucoma uveítico y se debe a la obstrucción de las estructuras de drenaje del segmento anterior del ojo como consecuencia de la inflamación<sup>13</sup>.

El hecho de que tanto la inflamación como la terapia antiinflamatoria con corticoesteroides pueden causar glaucoma junto con la ausencia de infiltración linfocitaria importante en dicha patología hacían creer que la inflamación no formaba parte de la patogénesis del glaucoma. Sin embargo, hay evidencias que indican lo contrario; como por ejemplo las pequeñas hemorragias del disco óptico que se encuentran durante exploraciones oftálmicas de un número importante de pacientes. Esas hemorragias implican necesariamente una rotura de la barrera hematorretiniana, permitiendo que las células del sistema inmune entren en la retina incluida la capa del nervio óptico donde están situados los axones dañados en el glaucoma. Por lo tanto, las hemorragias pueden ser la prueba de un evento inflamatorio<sup>13</sup>.

También se sabe que en el glaucoma tienen lugar los dos eventos celulares principales que indican neuroinflamación: astrogliosis y microgliosis. Además, en algunos glaucomas, se observa otro signo clásico de la neuroinflamación, la infiltración de monocitos en la retina<sup>13</sup>.

Se sabe que la neuroinflamación en el glaucoma puede ocurrir en diferentes partes de la anatomía ocular, como por ejemplo en los compartimentos posteriores del ojo, en el tracto óptico y a nivel periférico (médula ósea, sangre u otros tejidos). A nivel celular, los

astrocitos, las células de Müller y las células de la microglía son las poblaciones que realizan las funciones de la inmunidad innata en la retina y, por lo tanto, son importantes en la neuroinflamación<sup>13</sup>.

### **1.2.5 UVEÍTIS**

La uveítis es un término que engloba a un grupo de enfermedades caracterizadas por una inflamación de cualquiera de los tres elementos que componen la úvea: iris, cuerpo ciliar y coroides. También pueden verse afectados tejidos adyacentes como la esclera y la retina<sup>14</sup>. Esta inflamación puede llevar a una disfunción visual, incluso a ceguera. (es la tercera causa de ceguera en países desarrollados<sup>15</sup>).

Es una enfermedad que afecta a todas las edades y a ambos géneros por igual, siendo una causa importante de morbilidad ocular. Es responsable de muchas complicaciones, como edema macular quístico, cataratas, glaucoma y desprendimiento de retina. Aproximadamente la mitad de los pacientes requieren cirugía. Los factores de riesgo son diversos y no están completamente identificados, pero se sabe que pueden ser genéticos, geográficos, medioambientales y raciales<sup>14</sup>.

Según la localización de la inflamación, la uveítis puede clasificarse en anterior, intermedia o posterior y, dentro de esos tres tipos, se suele utilizar un término concreto para indicar el tejido afectado (por ejemplo, coriorretinitis hace referencia a retina y coroides). Cuando la inflamación se produce en el segmento anterior, vítreo, retina y coroides, se utiliza el término panuveítis<sup>15</sup>.

La uveítis puede estar causada por factores autoinmunes, infecciones (que suelen proceder de otra parte del cuerpo) o, de manera menos habitual, por un trauma; aunque el 50% de los casos son idiopáticos. Todas las uveítis tienen en común una brecha en la barrera hematorretiniana; aunque la fisiopatología concreta sí que depende del tipo de uveítis. En cualquier caso, la inflamación es responsable de la disfunción de la BHR, produciéndose la infiltración de células sanguíneas y proteínas plasmáticas en el globo ocular. La inflamación, si se produce de manera sostenida en el tiempo, da lugar a un daño en el tejido en el cual se produce<sup>16</sup>.

## **2 OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es explicar la necesidad de utilizar **nuevas formulaciones oculares de liberación controlada de agentes antiinflamatorios para el tratamiento de patologías oculares del segmento posterior que cursan con inflamación**. Para ello, se hace un resumen de los agentes antiinflamatorios empleados en el tratamiento de este tipo de patologías; seguido de una revisión de los sistemas de liberación controlada comercializados y de los que están aún en fase de investigación.

## **3 METODOLOGÍA**

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los tratamientos con agentes antiinflamatorios para las patologías explicadas, incidiendo en los nuevos sistemas de liberación controlada que ya están comercializados y en los que están aún en fase de investigación. Para ello, se han consultado diversos artículos recogidos en bases de datos como Pubmed; así como diversos manuales de Oftalmología, Farmacología Ocular y Tecnología Farmacéutica que se recogen en la bibliografía.

## **4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1 TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS OCULARES DEL SEGMENTO POSTERIOR CON AGENTES ANTIINFLAMATORIOS.**

Las patologías descritas tienen consecuencias devastadoras sobre la visión de los individuos que las padecen. Por esa razón, es primordial establecer un tratamiento lo antes posible logrando mantener concentraciones terapéuticas en el lugar de acción durante el mayor tiempo posible. El principal problema es que el acceso de la sustancia activa a la zona afectada se encuentra limitado y esto dificulta el tratamiento<sup>17</sup>.

#### **Vías de administración oculares**

La administración ocular se puede dividir según la zona concreta de la anatomía ocular en la que se deposita la formulación<sup>18</sup>:

- Administración tópica. La formulación se administra sobre la superficie ocular. Se trata de una vía no invasiva que resulta cómoda para el paciente. A pesar de sus ventajas, las resistencias que ofrecen la córnea, el cristalino y las barreras hematoacuosa y hematorretiniana hacen que, en muchos casos, el tratamiento sea

ineficaz ya que las concentraciones de fármaco alcanzadas en el vítreo, la retina o la coroides son muy bajos.

- Administración periocular. Se administra la formulación en los tejidos pericoulares. Dependiendo de la zona de administración se subdivide en subconjuntival (bajo la conjuntiva), sub-Tenon anterior (en referencia al espacio entre la cápsula de Tenon, una capa de tejido conjuntivo que rodea al globo ocular, y el propio globo), sub-Tenon posterior e inyección retrobulbar (detrás del globo ocular).
- Administración intracameral. La formulación se administra directamente en la cámara anterior del ojo.
- Administración intravítrea. La administración se lleva a cabo en el vítreo.

El número de inyecciones administradas depende de la semivida del fármaco. La administración intravítrea se asocia a efectos adversos como hemorragias intravítreas, cataratas o desprendimiento de retina, entre otros<sup>17</sup>.

### **Fármacos antiinflamatorios en el tratamiento de patologías del segmento posterior con componente inflamatorio**

- **Corticoesteroides**

Los **corticoesteroides** se emplean en determinados casos para el tratamiento de patologías con componente inflamatorio. Además, este grupo de fármacos es también útil para el tratamiento de la NVC<sup>19</sup>. Dentro de estos agentes se encuentra el acetónido de triamcinolona; que ha demostrado su actividad en la reducción de la neovascularización en pacientes con NVC asociada a DMAE. Sin embargo, la utilización de agentes antiinflamatorios esteroídicos se ha asociado a un aumento de la presión intraocular, pudiendo causar glaucoma<sup>20</sup>. El incremento de la presión intraocular es más o menos marcado según el corticoesteroide utilizado. Se cree que el mecanismo por el cual se produce es el incremento de la resistencia al drenaje del humor acuoso en la malla trabecular hacia el canal de Schlemm. No se sabe exactamente el motivo por el cual aumenta esta resistencia, aunque podría ser por la formación de glicosaminoglicanos polimerizados como consecuencia de la alta concentración de receptores glucocorticoides en la malla trabecular y la úvea<sup>21</sup>. A esto hay que añadir otro efecto adverso habitual de los corticoesteroides como las cataratas. Aunque el mecanismo (o mecanismos) de formación de las cataratas por acción de los glucocorticoides no está claro, si se sabe que la presencia de un receptor

glucocorticoide alfa en células de las lentes oculares, cuya activación modifica la expresión génica<sup>22</sup>.

- **Antiinflamatorios No Esteroidicos (AINEs)**

La inhibición farmacológica con AINEs de la COX-2, además de producir un efecto antiinflamatorio, parece reducir la expresión del VEGF en células del endotelio pigmentario de la retina y también se ha visto que suprime el VEGF en modelos de angiogénesis retinal inducidos por trauma e isquemia<sup>23,24</sup>. En estudios *in vitro* (cultivos de células de Müller), se ha visto que la PGE<sub>2</sub> incrementa el VEGF y el agonismo o antagonismo del receptor de dicha prostaglandina (receptor EP<sub>4</sub>) incrementa o reduce la producción del VEGF<sup>23</sup>. Además, en animales de experimentación, se ha demostrado que la inhibición de la COX-2 vía AINEs reduce o evita la NVC<sup>25,26</sup>; mientras que en humanos todavía no se ha conseguido una evidencia consistente del beneficio de utilizar AINEs tópicos en la DMAE<sup>27,28</sup>.

#### **4.2 NUEVAS FORMULACIONES DE AGENTES ANTIINFLAMATORIOS PARA EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS DEL SEGMENTO POSTERIOR. SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA**

Dentro de los sistemas intraoculares de liberación modificada de fármaco, destacan los implantes intraoculares, y las micro y nanopartículas. En función del biomaterial empleado, dichos sistemas podrán ser biodegradables o no biodegradables. En cualquier caso, el polímero empleado siempre deberá ser biocompatible y tolerable<sup>17</sup>.

Según su origen, los polímeros biodegradables pueden clasificarse en<sup>29</sup>:

- Polímeros biodegradables de origen natural. La gelatina, el quitosano, el colágeno la albúmina, los alginatos, el ácido hialurónico son algunos ejemplos de polímeros que se pueden utilizar. Desde el punto de vista fisicoquímico, los polímeros mencionados son solubles en agua.
- Polímeros biodegradables de origen sintético. La poli ε-caprolactona (PCL), el ácido poli-láctico (PLA), el ácido poli-glicólico (PLG) y el copolímero de los dos anteriores, el ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA), se emplean con mucha frecuencia en la elaboración de sistemas de cesión controlada. Todos ellos son hidrófobos.

Los polímeros no biodegradables empleados para la elaboración de sistemas intraoculares de cesión controlada son de origen sintético como el etilvinil acetato (EVA), la fibra

capilar de polisulfona (PCF), el alcohol polivinílico (PVA) o el polimetilmetacrilato (PMMA)<sup>29</sup>.

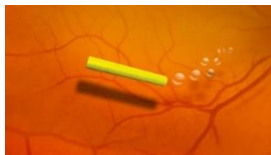
Según el tamaño de los sistemas, se pueden clasificar en implantes oculares, micropartículas y nanopartículas.

Los **implantes oculares** son dispositivos de tamaño superior a 1 mm compuestos por una matriz polimérica (biodegradable o no biodegradable) que permiten la liberación de fármaco durante periodos prolongados de tiempo (meses o incluso años).<sup>30,31</sup>.

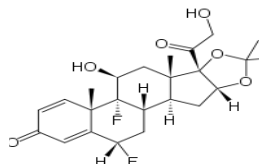
Los micro y nanopartículas constituyen sistemas de gran versatilidad. Las **micropartículas** tienen un tamaño comprendido entre 1 y 1000  $\mu\text{m}$  y las **nanopartículas** tienen un tamaño comprendido entre 1 y 1000 nm. En función de su estructura reciben el nombre de en micro y nanocápsulas (sistema reservorio con cubierta polimérica y sustancia activa en el interior) y micro y nanoesferas (sistema con una matriz polimérica en cuyo interior se encuentra el fármaco). En el caso de las nanopartículas, el propio tamaño puede dificultar la determinación de si es un sistema capsular o matricial<sup>32</sup>.

#### 4.3 SISTEMAS COMERCIALIZADOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

- **Implante Iluvien®.** Es un implante no biodegradable en forma de cilindro de tamaño 3,5 mm x 0,37 mm (figura 4). Contiene 190  $\mu\text{g}$  de acetónido de fluocinolona (figura 5). En la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) la única indicación que figura su uso para el tratamiento del deterioro visual asociado al edema macular diabético crónico (EMD), cuando la respuesta a las terapias disponibles se considera insuficiente<sup>33</sup>. Está diseñado para liberar el fármaco durante 3 años y se administra mediante inyección intravítrea con una aguja de calibre 25<sup>30,34-35</sup>.



**Figura 4. Implante Iluvien®.** Imagen tomada de <http://iluvien.com/iluvien-diabetic-macular-edema/#iluvien-for-dme-how>

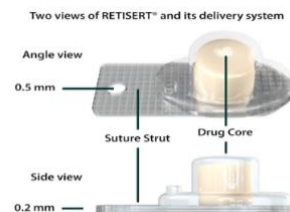


**Figura 5. Acetónido de fluocinolona.** Imagen tomada de <http://www.chemicalbook.com/>

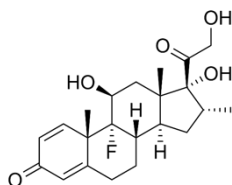
- **Implante Retisert®.** Es un implante no biodegradable intravítreo que contiene 0,59 mg de acetónido de fluocinolona, liberando dicho fármaco a lo largo de dos años y medio. Está indicado por la FDA únicamente para el tratamiento de la uveítis posterior crónica no infecciosa; pero dicho fármaco es especialmente útil para el tratamiento del EMD, como se ha explicado en el implante Iluvien®<sup>30</sup>. El implante en sí se

compone de un núcleo central de acetónido de fluocinolona comprimido con un diámetro de 1,5 mm y requiere cirugía para su implantación. Se trata de un sistema reservorio formado por un comprimido que se encuentra a su vez recubierto por una capa de elastómero de silicona con un orificio para la liberación. Una membrana de PVA semipermeable recubre el comprimido dentro del depósito de la copa cerca del orificio de liberación, creando así barrera adicional (entre comprimido y orificio) para la liberación del fármaco (figura 6)<sup>30</sup>.

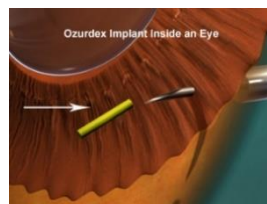
**Figura 6. Implante Retisert®.** Imagen tomada de <http://www.bausch.com/ecp/our-products/rx-pharmaceuticals/rx-pharmaceuticals/retisert-fluocinolone-acetonide-intravitreal-implant-059-mg>



- **Implante Ozurdex®.** Es un implante intravítreo biodegradable que contiene 0,7 mg de dexametasona (figura 7). La estructura polimérica es de PLGA (en proporción 50:50). Se administra con una aguja de calibre 22, no requiere cirugía. (figura 8)<sup>30</sup>. La EMA lo autoriza para el deterioro de la visión debido a edema macular diabético (EMD) en pacientes pseudofáquicos, en pacientes que presentan una respuesta insuficiente, o en los que no es apropiada la terapia no-corticoidea. También se incluye como indicación el edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR) y la inflamación del segmento posterior del ojo que se presenta como uveítis no infecciosa. Aproximadamente libera fármaco durante cuatro meses<sup>36</sup>.



**Figura 7. Dexametasona.** Imagen tomada de <http://www.chemicalbook.com/>



**Figura 8. Implante Ozurdex®.** Imagen tomada de <http://www.ozurdex.com/>

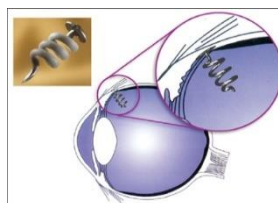
#### **4.4 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE AGENTES ANTIINFLAMATORIOS EN EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS DEL SEGMENTO POSTERIOR EN FASE DE INVESTIGACIÓN**

##### **4.4.1 Implantes**

- **Implante I-Vation®.** Este sistema se encuentra en ensayos clínicos (fase I)<sup>37,38</sup>. Es un implante no biodegradable formado por una bobina helicoidal de titanio recubierta por dos polímeros (PMMA y EVA) (figuras 9.1 y 9.2). Contiene 0,925 mg de acetónido de triamcinolona y se prevé que pueda liberar fármaco durante dos años<sup>30</sup>.



**Figura 9.1** Implante I-Vation®. Imagen tomada de <https://www.reviewofophthalmology.com/article/ novel-approaches-to-diabetic-macular-edema>



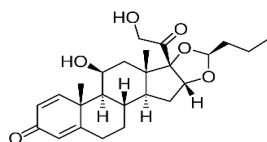
**Figura 9.2** Implante I-Vation®. Imagen tomada de <http://www.retinalphysician.com/issues/2009/may-2009/rps-from-the-podium-to-the-practice>

#### 4.4.2 Micropartículas y nanopartículas

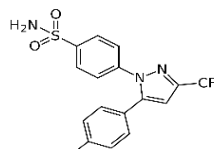
- **Microesferas de PLGA.**

Las microesferas de PLGA presentan un gran interés en el tratamiento de patologías del segmento posterior ya que permiten su administración como una inyección convencional y, al ser biodegradables, desaparecen del lugar de administración tras la liberación del principio activo. Estos sistemas de administración se han ensayado para el tratamiento de distintas patologías como la uveítis, retinopatía diabética, edema macular y glaucoma, entre otras. Las microesferas cargadas con agentes antiinflamatorios han sido ensayadas en distintos modelos animales, como las de PLGA (en proporción 50:50) cargadas con dexametasona (141 µg de dexametasona /mg microesferas) para el tratamiento de la uveítis<sup>39</sup> en un modelo animal de inflamación (conejos a los que se les inyectó lipopolisacárido) (figura 8). En dicho estudio se observó que en el grupo que recibió 10 mg de la formulación de microesferas cargadas con dexametasona (1,41 mg), la inflamación producida por el lipopolisacárido resultó significativamente menor con respecto al grupo que recibió microesferas blanco.

Microesferas cargadas con budesonida (figura 10) y el AINE celecoxib (figura 11) se han ensayado en modelos animales de retinopatía diabética. En el estudio con budesonida, se procedió a la comparación de una solución de fármaco libre (50 o 75 µg), y **nanoesferas y microesferas** cargadas con 50 y 75 µg de fármaco (respectivamente) administradas en ojos de rata a nivel subconjuntival<sup>40</sup>. Las concentraciones de fármaco después de los 7 y 14 días de su administración resultaron más elevadas en los ojos que habían recibido microesferas comparadas con los tratados con solución de fármaco y los tratados con nanopartículas. En el estudio con celecoxib la administración subconjuntival de microesferas de PLGA (en proporción 85:15), cargadas con 750 µg de dicho AINE, resultó útil para inhibir la elevación de VEGF, prostaglandina E2 (PGE2) y las fugas en la barrera hematorretiniana en un modelo de rata diabética<sup>41</sup>.



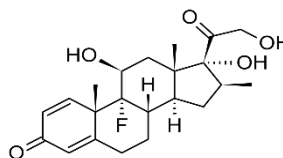
**Figura 10. Budesonida.** Imagen tomada de <http://www.chemicalbook.com/>



**Figura 11. Celecoxib.** Imagen tomada de <http://www.chemicalbook.com/>

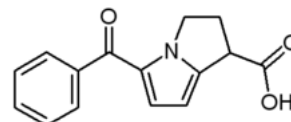
También se ha llevado a cabo la administración intravítrea de microesferas de PLGA en pacientes. En el primer caso microesferas de PLGA cargadas con 1 mg de acetónido de triamcinolona dieron lugar a una mejora en la agudeza visual durante que se prolongó durante doce meses<sup>42</sup>. Otro estudio habla de microesferas cargadas con el corticoesteroide betametasona (figura 12) para el tratamiento del edema macular diabético. Esta formulación se encuentra aún en ensayos clínicos (fase II/III)

**Figura 12. Betametasona. Imagen tomada de**  
<http://www.chemicalbook.com/>



Los AINEs también han demostrado su utilidad en el tratamiento del glaucoma cuando se liberan a partir de microesferas de PLGA (en proporción 85:15)<sup>44</sup>. En dicho estudio, se vio que el ketorolaco (figura 13) era capaz de proteger las células ganglionares cuando se administra de manera previa a la lesión axonal. Al tratarse de una lesión aguda, el efecto resultó superior en el caso del ketorolaco administrado en solución (57,15 µg de AINE en ambos casos).

**Figura 13. Ketorolaco. Imagen tomada de**  
<http://www.chemicalbook.com/>



## 5 CONCLUSIONES

Los sistemas de liberación controlada suponen un gran avance en el tratamiento de patologías oculares del segmento posterior que cursan con inflamación. Esto es así porque con una única administración se consiguen concentraciones de fármaco en el lugar de acción durante periodos prolongados, controlando así la progresión de la enfermedad y, por lo tanto, evitando la pérdida de visión. En definitiva, se conseguiría el mismo efecto con una administración de estos nuevos sistemas que con varias inyecciones de preparados convencionales, evitando así gran cantidad de efectos adversos.

## 6 BIBLIOGRAFÍA.

1. Honrubia F. Oftalmología General. 1st ed. Zaragoza: Ebrolibro, S.L; 2002 p.19-28.
2. Gómez Ledesma I. Reactividad Glial en Retina Lesionada de Rata. [tesis doctoral en Internet]. Salamanca: Universidad de Salamanca. [citada 20 mayo 2017]. p. 20-21.
3. Barcelonamaculafound.org. [Internet]. Barcelona: Barcelona Macula Foundation [actualizado 19 mayo 2017; citado 20 mayo 2017]. Disponible en: <https://barcelonamaculafound.org/es/patologias/dmae-degeneracion-macular-asociada-la-edad/>
4. Ryan SJ, Schachat AP. Ryan RETINA. 4th ed. Nueva York: Elsevier Inc.; 2009. p.917-980
5. Macular.org. [Internet]. Northampton: American Macular Degeneration [citado 20 mayo 2017]. Disponible en: <https://www.macular.org/>

6. Schoenberger SD, Kim SJ. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Retinal Disease. *Int J Inflam.* 2013; 2013:281981.
7. De Hoz R, Rojas B, Ramírez AI, Salazar JJ, Gallego BI, Triviós A, et al. Retinal Macrogial Responses in Health and Disease. *Biomed Res In.* 2016; vol. 2016 (2016): 13 páginas.
8. Ryan SJ, Schachat AP. *Ryan RETINA.* 4th ed. Nueva York: Elsevier Inc.; 2009. p.1143-1191
9. Oftalmo.com [Internet] España. Ruiz-Casas D, Cabarga-Nozal C, Muñoz-Negrete FJ. Glaucoma neovascular [citado 20 mayo 2017] Disponible en <http://www.oftalmo.com/studium/studium2010/stud10-4/10d-02.htm>
10. Tang J., Kern TS. Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2011; 30(5): 343–358.
11. Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes.* 2011; 2(6): 98-104
12. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA.* 2014; 311(18): 1901–1911.
13. Williams PA, Marsh-Armstrong N, Howell GR. Neuroinflammation in glaucoma: A new opportunity. *Exp Eye Res.* 2017; 157:20-27.
14. Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF. *Retinal Pharmacotherapy.* 1<sup>st</sup> ed. SAUNDERS Elsevier; 2010. p.152-153
15. Tan HY, Agarwal A, Lee CS, Chhablani J, Gupta V, Khatri M et al. Management of noninfectious posterior uveitis with intravitreal drug therapy. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1983-2020.
16. Mustafa M, Muthusamy P, Hussain SS., Shimmi SC, Sein MM. Uveitis: Pathogenesis, Clinical presentations and Treatment. *IOSR Journal Of Pharmacy.* 2014; 4(12):42-47.
17. Rincón Alarcón A, Molina Martínez IT. Sistemas de cesión controlada por vía intraocular. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006; 81: 57-60
18. Bartlett JD, Jaanus SD. *Clinical Ocular Pharmacology.* 2nd ed. Stoneham, MA. 1989. p. 51-56
19. Ryan SJ, Schachat AP. *Ryan RETINA.* 4th ed. Nueva York: Elsevier Inc.; 2009. p.889-890.
20. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(5):667-73.
21. Grehn F., Stamer R. *Glaucoma.* 3<sup>rd</sup> ed. Berlin: Springer; 2009. p. 51
22. James ER. The etiology of steroid cataract. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23(5):403-20.
23. Yanni S. E., Barnett J. M., Clark M. L., Penn J. S. The role of PGE2 receptor EP4 in pathologic ocular angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(11):5479-86.
24. Amrite AC, Ayalasomayajula SP, Cheruvu NP, Kompella UB. Single periocular injection of celecoxib-PLGA microparticles inhibits diabetes-induced elevations in retinal PGE2, VEGF, and vascular leakage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(3):1149-60.
25. Kim SJ, Toma HS, Barnett JM, Penn JS. Ketorolac inhibits choroidal neovascularization by suppression of retinal VEGF. *Exp Eye Res.* 2010;91(4):537-43.
26. Kim SJ, Toma HS. Inhibition of choroidal neovascularization by intravitreal ketorolac. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(5):596-600.
27. Wilson HL, Schwartz DM, Bhatt HR, McCulloch CE, Duncan JL. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(4):615-24.

28. Wang JJ, Mitchell P, Smith W, Gillies M, Billson F. Systemic use of anti-inflammatory medications and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2003;10(1):37-48.
29. Sharma AK, Arya A, Sahoo PK, Majumdar DK. Overview of biopolymers as carriers of antiphlogistic agents for treatment of diverse ocular inflammations. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016;67:779-91.
30. Jervis LP. A Summary of Recent Advances in Ocular Inserts and Implants. *J Bioequiv Availab.* 2017;9(1)
31. Kesarwani RK, Harikumar SL, Rana AC, Kashyap C, Kaur A, Seth N. Ocular Implants: a novel approach to ocular drug delivery review. *IJDFR* 2011 volume 2 Issue 5.
32. Mitra AK. *Ophthalmic Drug Delivery Systems.* 1<sup>st</sup> ed. Nueva York: Marcel Dekker. Inc.; 2009. p.275-276.
33. Aemps.gob.es. [Internet] España; 2013 [actualizado 13 octubre 2015; citado 20 mayo 2017]. Disponible en [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76832/FichaTecnica\\_76832.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76832/FichaTecnica_76832.html.pdf)
34. Iluvien.com. [Internet] USA: Alimera Sciences, Inc. [actualizado 2017; citado 20 mayo 2017] Disponible en <http://iluvien.com/iluvien-diabetic-macular-edema/#iluvien-for-dme-how>
35. Haritoglou C, Neubauer AS, Kernt M. Fluocinolone acetonide and its potential in the treatment of chronic diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2013;7: 503–509.
36. Ema.europa.eu. [Internet] EU. [citado 20 mayo 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001140/WC500095499.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001140/WC500095499.pdf)
37. Dugel PU, Elliott D, Cantrill HL, Mahmoud T, Avery R, et al. I-Vation<sup>TM</sup>. TA: 24-month Clinical Results of the Phase I Safety and Preliminary Efficacy Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50: 4332.
38. Xu X, Al-Ghabeish M, Rahman Z, Krishnaiah YS, Yerlikaya F, et al. Formulation and process factors influencing product quality and *in vitro* performance of ophthalmic ointments. *Int J Pharm.* 2015;493(1-2):412-25.
39. Barcia E, Herrero-Vanrell R, Díez A, Alvarez-Santiago C, López I, Calonge M. Downregulation of endotoxin-induced uveitis by intravitreal injection of polylactic-glycolic acid (PLGA) microspheres loaded with dexamethasone. *Exp Eye Res.* 2009;89(2):238-45.
40. Kompella UB, Bandi N, Ayalasomayajula SP. Subconjunctival nano- and microparticles sustain retinal delivery of budesonide, a corticosteroid capable of inhibiting VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(3):1192-201.
41. Amrite AC, Ayalasomayajula SP, Cheruvu NP, Kompella UB. Single periocular injection of celecoxib-PLGA microparticles inhibits diabetes-induced elevations in retinal PGE<sub>2</sub>, VEGF, and vascular leakage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(3):1149-60.
42. Cardillo JA, Souza-Filho AA, Oliveira AG. Intravitreal Bioerudivel sustained-release triamcinolone microspheres system (RETAAC). Preliminary report of its potential usefulness for the treatment of diabetic macular edema. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006;81(12):675-7, 679-81.
43. Yasukawa T, Tabata Y, Kimura H, Ogura Y. Recent advances in intraocular drug delivery systems. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2011;5(1):1-10.
44. Nadal-Nicolás FM, Rodríguez-Villagra E, Bravo-Osuna I, Sobrado-Calvo P, Molina-Martínez I, et al. Ketorolac Administration Attenuates Retinal Ganglion Cell Death After Axonal Injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(3):1183-92.