



Universidad de Valladolid

Área de Óptica y Optometría

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA DE TRABAJO DE FIN DE GRADO

NUEVAS APLICACIONES DE LAS LENTES DE CONTACTO

Presentado por: Patricia Blanco Menéndez

Tutelado por: Mario Crespo Moral

Tipo de TFG: Revisión bibliográfica

En Valladolid a, 26 de Julio de 2017

Índice

1	Introducción	4
2	Justificación y objetivos del proyecto	4
2.1	Objetivos del proyecto	4
2.2	Justificación.....	4
3	Material y métodos.....	5
3.1	Material	5
3.2	Método	5
	CAPITULO 1.....	6
4	Lente de contacto con sensor para la monitorización de la PIO	6
4.1	Glaucoma.....	6
4.2	Sistemas actuales de medición de PIO	7
4.3	Lentes de contacto con sensor para la monitorización de la PIO	7
4.3.1	Resumen y objetivos del estudio.....	8
4.3.2	Materiales y método.....	8
4.4	Limitaciones del estudio	9
	CAPÍTULO 2.....	10
5	Lentes de contacto para medición de los niveles de glucosa	10
5.1	Diabetes	10
5.2	Método actual para control de la diabetes	10
5.3	Lente de contacto para la monitorización de la diabetes	10
5.3.1	Monitorización de los niveles de glucosa en la lágrima mediante determinación espectroscópica	11
5.3.2	Monitorización de los niveles de glucosa en la lágrima mediante determinación electroquímica.....	12
5.4	Limitaciones de los estudios.....	14
	CAPITULO 3.....	15
6	Lentes de contacto para la administración de fármacos.....	15
6.1	Formas convencionales de administración de medicamentos. .	15
6.2	Nuevas formas de administración de medicamentos.....	15
6.3	Materiales en estudio	16
6.3.1	Geles poliméricos.....	16
6.3.1.1	Geles preformados	16

6.3.1.2 Geles activados que se forman in situ.....	16
6.3.2 Sistemas coloidales	17
6.3.2.1 Liposomas	17
6.3.2.2 Nanopartículas.....	17
6.4 Limitaciones del estudio	18
7 Otros posibles usos de las lentes de contacto.	19
8 Conclusiones	19
Bibliografía	20

1 Introducción

La primera aproximación a una lente de contacto fue realizada por Leonardo da Vinci (1452-1519) en uno de sus esquemas sobre la refracción de la luz, en él se observan una semiesfera de vidrio llena de agua córnea y un rostro sumergido.

Años más tarde René Descartes (1596-1650) escribió *“Si uno aplicase sobre el ojo un tubo lleno de agua, en cuyo extremo hay un vidrio en forma exactamente igual a la piel (córnea) no existiría refracción alguna a la entrada del ojo”*

Posteriormente Philippe de la Hire (1640-1718) sugirió utilizar un vidrio cóncavo, con la forma de la córnea, sobre el globo acular.

Pero fue Thomas Young el primero en pensar en 1801 sobre la modificación de la refracción del ojo mediante un sistema dióptrico aplicado a la cornea con un mecanismo conocido como hidrodiascopio.

Eugen Fick (1853-1937) sostuvo que lo que se necesitaba era sustituir la superficie irregular de la córnea por otra más regular y con el queratómetro desarrollado por Emile Javal (1839-1907) y Hjalmar Schiötz (1850-1927) se pusieron de manifiesto irregularidades de la superficie. Fick fue el primero en acuñar el término “lentes de contacto” ⁽¹⁾.

A partir de este momento se han realizado muchas investigaciones sobre todo en materiales (desde el metil-metacrilato a los hidrogeles de silicona de nueva generación) geometría, reemplazo y diseño de la lente de contacto. Debido a esto actualmente podemos encontrar una gran cantidad de materiales y de lentes de contacto existentes en el mercado, que sobre todo están diseñadas para el control de ametropías e irregularidades corneales.

2 Justificación y objetivos del proyecto

2.1 Objetivos del proyecto

En este proyecto se intentará hacer una revisión de las nuevas aplicaciones para las que se están utilizando diferentes lentes de contacto y se comentarán las líneas de investigación que están siendo desarrolladas en la actualidad tanto para uso clínico, sanitario o tecnológico.

2.2 Justificación

Actualmente se quiere dar un paso más en el campo de la clínica de lentes de contacto y se están realizando estudios para seguimiento y monitorización de patologías con una elevada prevalencia (glaucoma, diabetes mellitus, etc) de una forma no invasiva mediante el uso de bio-sensores, este va a ser el punto que más se va a centrar este Trabajo de Fin de Grado.

La administración de fármacos sistémicos y oculares es un campo de gran interés que está siendo investigado actualmente, por ello uno de los problemas que nos hemos encontrado es que muchos de los estudios se

encuentran todavía en proceso de validación para su aplicación, ya que aún no hay resultados completamente fiables.

3 Material y métodos

3.1 Material

Para la elaboración de este trabajo de revisión bibliográfica se ha realizado un estudio de la información contenida en varios artículos de investigación publicados en revistas científicas encontradas a partir de búsquedas específicas en la base de artículos PubMed.

Las palabras clave más utilizadas para llevar a cabo la búsqueda han sido: “contact lens”, “intraocular pressure (IOP)”, “drug delivery”, “non-invasive”, “biosensor”, “diabetes mellitus” entre otras.

Los artículos y revistas utilizados han sido descargados a través de la red Wi-Fi de la Universidad de Valladolid, la cual permite el acceso a estas y su posterior descarga.

Ha sido también de interés para la realización de este proyecto el seminario impartido por la Dr. Carmen Álvarez Lorenzo en el IOBA y las consultas realizadas a profesores de la titulación de Óptica y Optometría de la Universidad de Valladolid, incluido el tutor de este proyecto Mario Crespo Moral.

3.2 Método

Búsqueda sistemática de artículos científicos y análisis bibliográfico. Descripción de las patologías estudiadas, de los sistemas utilizados y los resultados obtenidos en estos estudios.

CAPITULO 1

4 Lente de contacto con sensor para la monitorización de la PIO

4.1 Glaucoma

El glaucoma fue definido por Hans Oldmann como “serie de estados patológicos consecutivos a un aumento de presión intraocular (PIO), la no regulación de la presión intraocular conduce a la ceguera.”⁽²⁾

Según la OMS ⁽³⁾ hay 285 millones de personas con alguna discapacidad visual; 39 millones son ciegas y 246 tienen problemas de baja visión (siendo el 82% personas mayores de 50 años). El glaucoma es la tercera causa más frecuente de discapacidad visual y es el responsable del 2% de todos los casos solo superado por los errores refractivos no corregidos y las cataratas. Se estima que el 50% de las neuropatías glaucomatosas no están diagnosticadas.

El humor acuoso se produce en los procesos del cuerpo ciliar, aproximadamente se secretan en torno a 2µl cada 100 minutos ⁽⁴⁾ se encarga de nutrir al cristalino y a las capas más internas de la córnea. Su circulación parte de la cámara posterior, bordea el iris y accede a la cámara anterior por la pupila. La eliminación se produce en el ángulo irido-corneal a través de la malla trabecular que comunica con el canal de Schlemm hacia la circulación venosa del ojo; existe otra vía para la eliminación conocida como vía uveo-escleral (a través de la coroides) pero el volumen de evacuación es menor en este segundo caso representando un 20% del total. ⁽²⁾

La PIO es regulada por el equilibrio dinámico entre la secreción y el drenaje del humor acuoso. El valor medio aceptado es de 16±2mmHg y el rango se encuentra entre los 7-21 mmHg⁽⁵⁾ (valores por encima de 21mmHg pueden ser preocupantes). Las variaciones de la PIO están afectadas por el ritmo circadiano, la producción del humor acuoso es menor por la noche debido a menores niveles de catecolaminas. En pacientes con glaucoma sin tratamiento se ha observado una producción de humor acuoso mayor a lo normal durante la noche. ⁽⁷⁾

Al aumentar la PIO, se produce una compresión del globo ocular, acompañada de varias alteraciones, como procesos isquémicos que afectan a las células ganglionales de la retina o la disminución de la perfusión de la cabeza del nervio óptico, lo que origina un daño en la capa de fibras nerviosas existentes de la retina y en el nervio óptico⁽⁵⁾. Esto produce una pérdida del campo visual que suele manifestarse en forma de escotoma arciforme.

Es una patología asintomática y al inicio tiene pocos signos por lo que un diagnóstico precoz es vital para evitar ese deterioro en las fibras y células.

4.2 Sistemas actuales de medición de PIO

La técnica Gold-Estándar de evaluación de la PIO es la manometría; en este caso, se canaliza el segmento anterior en cadáveres humanos. Esta técnica es un método invasivo que no se puede utilizar en clínica y sirve solo para estudios de laboratorio. A través de esta técnica se han calibrado el resto para medir la PIO de forma indirecta. ⁽⁶⁾

La más utilizada en clínica es la tonometría de aplanación de Goldman que se basa en la ley de Imbert-Fick que indica que la presión dentro de una esfera es igual a la fuerza necesaria para aplanarla dividido entre el área aplanada, esta teoría es aplicable a esferas perfectas, secas y delgadas, criterios que no sigue una córnea convencional. Estos tonómetros están calibrados para un espesor corneal de 550 micras por lo que la medida requiere un factor de conversión ⁽⁷⁾ si el espesor corneal del paciente se aleja de ese valor. Además está sujeto a más errores como pueden ser el acumulo de fluoresceína en la película lagrimal, la posición del ojo, el error que pueda cometer el observador, etc.

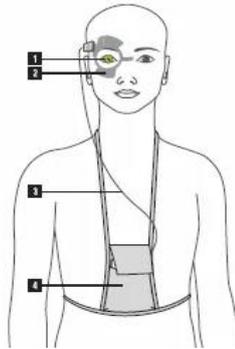
En nuestros días la medición de la PIO se realiza en momentos puntuales, por lo que solo se toman datos de ciertos momentos del ritmo circadiano y pueden pasar desapercibidos picos de presión elevada. ⁽⁸⁾

4.3 Lentes de contacto con sensor para la monitorización de la PIO

Actualmente se está investigando para conseguir una monitorización precisa y continua de la medida de la PIO y para conseguir medir esos cambios de presión que se producen a lo largo del día, esto nos serviría para definir un tratamiento exitoso de la enfermedad.

En este momento solo había una técnica para la monitorización de la PIO pero requería un ingreso hospitalario del paciente para obtener la curva tensional de 24h pero es una técnica muy cara e incómoda para el paciente. ⁽⁹⁾

Esta técnica utiliza Triggerfish® que es una lente de contacto blanda que tiene incorporado un sensor circunferencial compuesto de platino y titanio, para su adaptación se encuentra disponible con tres radios base diferentes. Esta lente tiene un microprocesador incorporado que trasmite la señal de salida hacia una antena inalámbrica adhesiva que va fijada a la superficie periocular. Esta antena recarga el microprocesador y a su vez recibe los datos de forma continua. Estos datos se envían por cable a un dispositivo que va grabandolos. Cada paquete de datos consiste en 288 medidas ⁽⁵⁾ tomadas durante 24h.



4-1 Esquema del sistema de monitorización de la PIO con la lente Triggerfish (Tesis doctoral Dra. Irene Sanchez Pavón)

Los sensores desarrollados en el instituto de Ciencia de los materiales de Barcelona que son capaces de monitorizar la PIO de forma no invasiva se basan en que un cambio en la PIO de 1mmHg varía la curvatura de la córnea en 3 micras (siendo el radio medio de 7.8mm). Este sensor ha sido desarrollado en España ⁽⁵⁾ mediante una película flexible de policarbonato piezoresistivo con moléculas metálicas adheridas que son sensibles a los cambios de presión.

4.3.1 Resumen y objetivos del estudio

Los cambios que se producen en la PIO pueden ser medidos con una lente de contacto en la que venga instalado un nanosensor estructurado que llegue a medir la PIO y permita una monitorización en seres humanos.



4-2 prototipo de lente de contacto sensora con el sensor y cables de conexión incorporados. . (Tesis doctoral de la Dra. Irene Sanchez Pavón)

4.3.2 Materiales y método

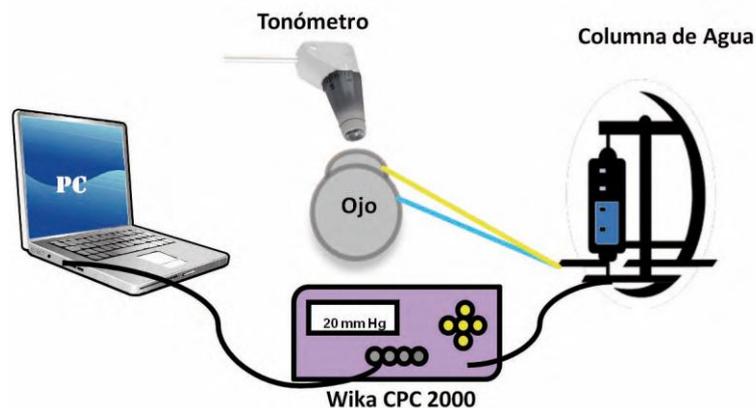
Este tipo de lentes con nanosensor están fabricados con una lente de contacto rígida permeable a los gases de geometría inversa de la empresa Conoptica con características para su adaptación en un ojo de cerdo ya que es el más similar al ojo humano.

Se utiliza la geometría inversa porque es importante que el sensor este próximo al ápex de la córnea.

A la lente se le realizó un orificio en el centro para colocar el sensor nanoestructurado y se incorporaron los cables para la conexión a un transductor de bajas presiones WIKA CPC 2000 que emite aire a través de un conducto que se comunica con una botella de cristal de Ringer lactato, la presión en la botella hace fluir el líquido por otro conducto que llega a la cámara del globo ocular (ver esquema en la siguiente página).



4-3 LCRPG semiterminada con el orificio de 3,0 mm en su zona central. . (Tesis doctoral de la Dra. Irene Sanchez Pavón)



4-4: Representación esquemática del diseño experimental para calcular la relación entre la presión en el interior del globo ocular y la medida de la PIO con el tonómetro Perkins. (Tesis doctoral de la Dra. Irene Sanchez Pavón)

También se realizaron procedimientos experimentales in vivo, en las que se instiló un anestésico en la superficie ocular del sujeto (Colircusi de Alcon) y se registró la variación de la PIO producida por el parpadeo, los movimientos oculares, al realizar la maniobra de Valsalva y aplicando una presión sobre el globo.

La presión inducida por el transductor está relacionada con la medida del tonómetro Perkins (fórmula)

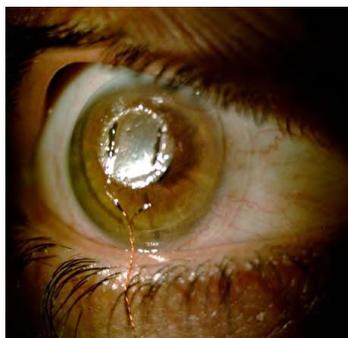
$$\text{Perkins} = -7,476 + 0,730\text{Transductor}$$

Este dispositivo se conectó al ordenador vía Bluetooth para que el sujeto se pudiese mover libremente.

4.4 Limitaciones del estudio

Se observó la incomodidad que supone tener cables entre la lente de contacto y el sistema de almacenamiento de datos, por lo que se busca una transmisión inalámbrica de los datos para que resulte más discreto y cómodo para el paciente.

Otro problema es encontrar un sistema de transmisión de energía que sea capaz de otorgar la potencia suficiente al sistema.



4-5 Imagen de la lente sensora tomada con lámpara de hendidura. (Tesis doctoral de la Dra. Irene Sanchez Pavón)

CAPÍTULO 2

5 Lentes de contacto para medición de los niveles de glucosa

5.1 Diabetes

La diabetes es una enfermedad crónica y podemos encontrarla en dos formas: La diabetes tipo 1 que se caracteriza porque el páncreas no produce insulina, y la diabetes tipo 2 en la que el organismo no es capaz de utilizar la insulina de una forma eficaz, esta condición puede agravarse por un exceso de peso o por falta de ejercicio físico, y se recomienda también dejar de fumar.

La insulina es una hormona que regula el nivel de azúcar en sangre, por lo que el efecto de la diabetes no controlada es una hiperglucemia (aumento de azúcar en la sangre), la glucosa no entra en las células y la cantidad continúa elevándose, lo cual daña especialmente los nervios y los vasos sanguíneos.

La diabetes es una causa importante de ceguera, insuficiencia renal, ataques cardíacos, derrame cerebral y amputación de miembros inferiores, por lo que si no se trata puede ser mortal.

El número de personas con diabetes ha aumentado desde 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014 y la prevalencia ha aumentado del 4,7% en 1980 hasta 8,5% en 2014.

El tratamiento de esta enfermedad consiste en una dieta saludable acompañada de actividad física, además del uso de insulina para el control de la enfermedad. ⁽¹⁰⁾

5.2 Método actual para control de la diabetes

El diagnóstico de la diabetes necesita de una medición del nivel de glucosa en ayunas, no hay métodos para poder medir el nivel de glucosa de forma no invasiva, por lo que hay que realizar una extracción de sangre, el dispositivo más utilizado solo nos da idea del nivel de glucosa en un momento determinado por lo que se está intentando desarrollar un dispositivo capaz de hacer mediciones continuas de la glucosa, siendo uno de ellos una lente de contacto que permita medirlo directamente de la lágrima.

5.3 Lente de contacto para la monitorización de la diabetes

El primer sensor para la glucosa fue diseñado en 1962 por Clark and Lyons ⁽¹¹⁾, desde entonces se han ido desarrollando mejoras tecnológicas con el propósito de obtener un control glucémico continuo.

Por el momento solo se encuentran biosensores que se implantan por debajo de la piel ⁽¹²⁾ para la monitorización continua de la glucosa, esto nos permitiría obtener información en momentos cruciales del día como puede ser antes y después de hacer ejercicio, a mitad de la noche, antes de conducir, etc. El problema que se encuentra es que hay que realizar una operación quirúrgica en estos pacientes por lo que no está exento de complicaciones.

Existen otras técnicas como son la espectroscopia Raman en el humor acuoso ⁽¹³⁾ o la espectroscopia de infrarojo ⁽¹⁴⁾ pero tienen el problema de que

los espectroscopios han de ser calibrados con mucha frecuencia, incluso dos veces al día.

Con todo esto se está intentando conseguir afinar un sensor que haga una medición continua, sin dolor y sin molestias para el paciente, ya que como se ha comentado, la diabetes es un problema crónico y estas mediciones han de hacerse de por vida.

La alternativa a medir la glucosa con el test del pinchazo en el dedo podría ser el hacer estas mediciones en fluidos corporales más accesibles como la orina, la lágrima, la saliva, el moco...pero la principal desventaja es la naturaleza intermitente de estos fluidos, por lo que no se podría hacer una monitorización de forma continuada. Se ha descubierto que con la lágrima los problemas de accesibilidad e interferencia son menores por lo que se están desarrollando varios sensores capaces de darnos esta información.

Los primeros estudios sobre la lágrima aparecieron en 1930 y a partir de ese momento ha habido varias investigaciones para ver la relación entre la glucosa de la lágrima y la glucosa en sangre, comprobándose que el nivel de glucosa en lágrima llega a ser casi cinco veces mayor en diabéticos que en sujetos sanos.⁽¹⁵⁾

El desarrollo de estos sensores de glucosa para la medición *in situ* de la diabetes tiene ciertas limitaciones. Por una parte lleva varios minutos el recoger toda la muestra de lágrima, otro problema sería que el nivel de glucosa en la lágrima es menor que el que hay en sangre y que tarda un tiempo en producirse los cambios cuando hay una subida de glucosa en la sangre (aproximadamente tarda 5 minutos en que esos cambios se aprecien en la lágrima).⁽¹⁶⁾

Biosensor para lentes de contacto en Diabetes Mellitus

En 1980, March introdujo por primera vez la idea de la monitorización de la glucosa mediante el uso de lentes de contacto, esta idea se lleva desarrollando en los últimos años sobre varios sensores electroquímicos integrados en lentes de contacto.

Hay dos métodos para la determinación, determinación espectroscópica utilizando técnicas de autofluorescencia o hidrogeles embebidos en cristales fotónicos y la determinación electroquímica.⁽¹⁷⁾

5.3.1 Monitorización de los niveles de glucosa en la lágrima mediante determinación espectroscópica

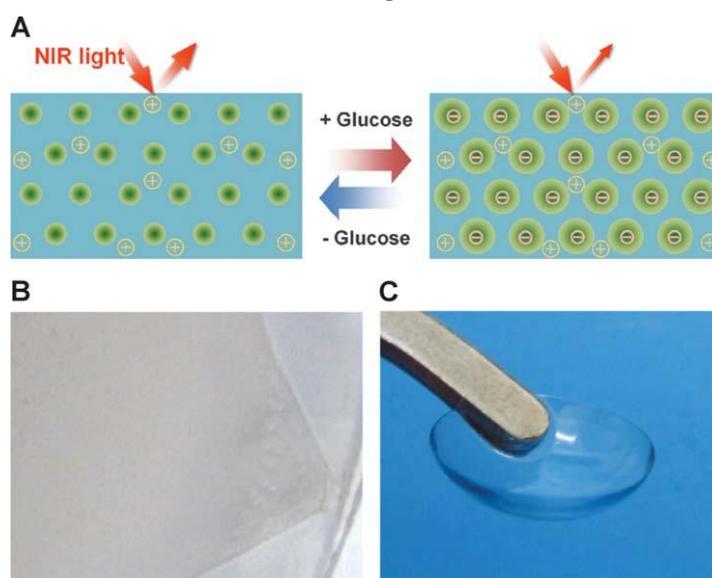
Esta idea de poder medir metabolitos en el ojo gracias a un haz de luz ya fue comentada por March en sus investigaciones. Prepararon una lente de contacto glucosensitiva que llevaba embebida dos tipos de indicadores fluorescentes, en presencia de glucosa, los indicadores se disociaban y se hacía patente la fluorescencia.

La señal podía ser leída con la ayuda de una iluminación adecuada que incidía directamente en el ojo y además podían grabarse los datos.

Las lentes de reemplazo diario que no llevan embebida ninguna sustancia se ha visto que son seguras para pacientes con diabetes, por lo que Domschke ⁽¹⁸⁾ dio la primera descripción con éxito para el uso de una lente de contacto holográfica diaria durante 30 minutos para la monitorización de la glucosa en sangre con la ayuda de un sensor.

Alexeev ⁽¹⁹⁾ desarrolló un sistema similar basado en embeber cristales fotónicos en la red del hidrogel, creando así un hidrogel holográfico, que una vez iluminado, la longitud de onda de la luz refractada varía según la concentración de glucosa que haya en el medio, en este caso, de la superficie ocular.

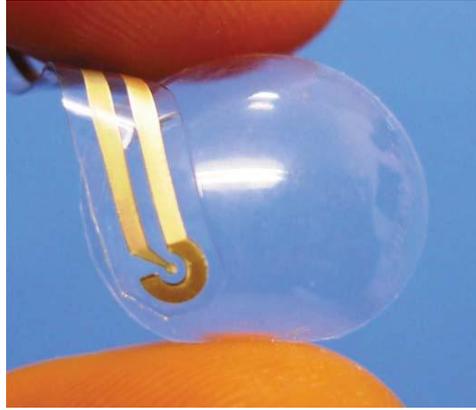
Para ver los resultados el usuario puede comprobar esa concentración de glucosa utilizando una escala de colores graduada.



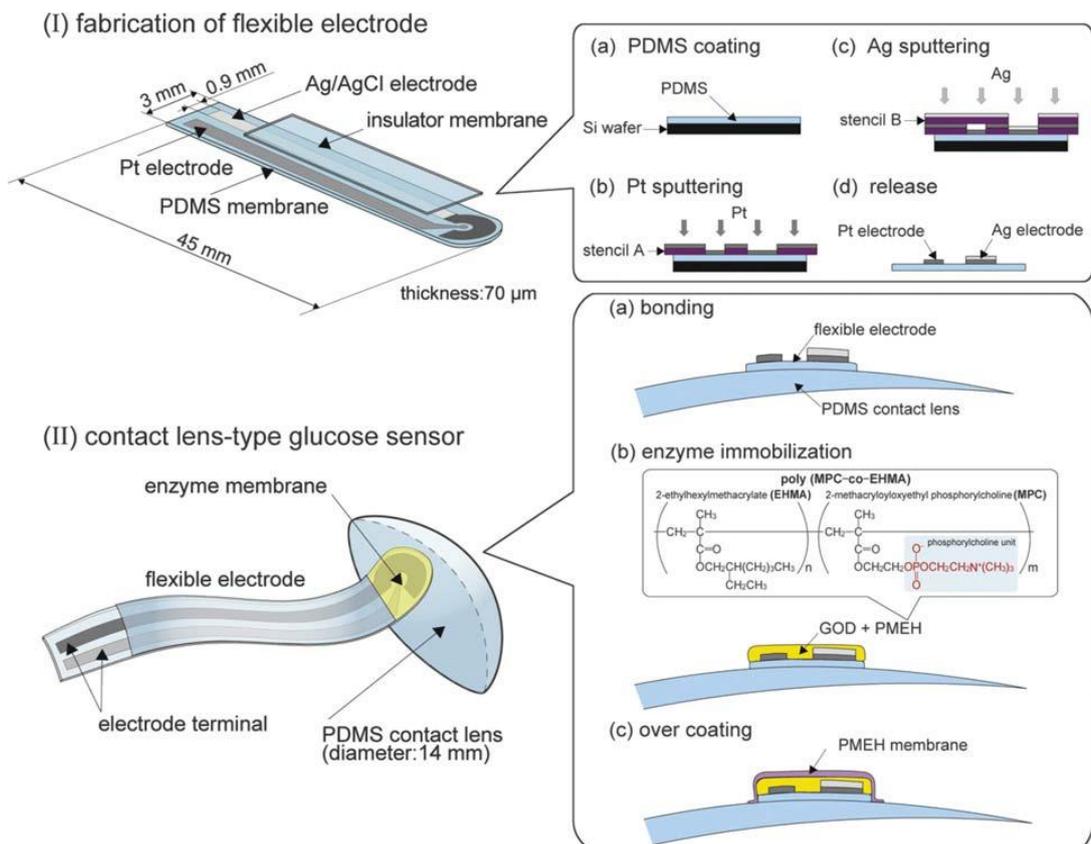
5-1 Esquema de acción de materia colorimétrica para detección radiométrica de la glucosa lagrimal. Se puede incorporar a la lente de contacto (Monitoring of Tear Glucose with Glucose-Sensing Contact Lenses-Ascaso and Huerva)

5.3.2 Monitorización de los niveles de glucosa en la lágrima mediante determinación electroquímica

En este caso se utiliza un biosensor amperométrico integrado en la lente de contacto que se utiliza para la monitorización de la glucosa en la lágrima. Este sensor se fabrica diseñando una microestructura con un sustrato polimérico introducido en la estructura de la lente de contacto. La glucosa oxidasa se inmoviliza utilizando una capa de gel (se utiliza para disminuir las interferencias de potencial de otras sustancias presentes en la lágrima). El sensor posee una respuesta rápida, con alta sensibilidad y repetibilidad en los ensayos, aun cuando las concentraciones de glucosa sean bajas (son capaces de detectar hasta menos de 0.01mM de glucosa) incluso con la presencia de agentes que puedan producir interferencias.



5-2LC biosensor construido a partir de materiales biocompatibles (PDMS Y PMEH) y electrodos flexibles (Monitoring of Tear Glucose with Glucose-Sensing Contact Lenses-Ascaso and Huerva)



5-3 Fabricación de un biosensor con sus electrodos flexibles (Monitoring of Tear Glucose with Glucose-Sensing Contact Lenses-Ascaso and Huerva)

El objetivo actual es integrar el dispositivo, una fuente de alimentación, un sistema de comunicación (transmisor) y una sonda de detección.

El material de este biosensor se crea usando técnicas microelectromecánicas para formar esos electrodos de glucosa-oxidasa en la periferia de la superficie de la lente de contacto de polidimetil siloxano.

Este biosensor ha de estar colocado de tal manera que se eviten irritaciones y ha de estar calibrado para que no se produzcan fallos en las mediciones.

Hay otra serie de estudios que sugieren la introducción de estos sensores elásticos en los propios conductos lagrimales.

5.4 Limitaciones de los estudios

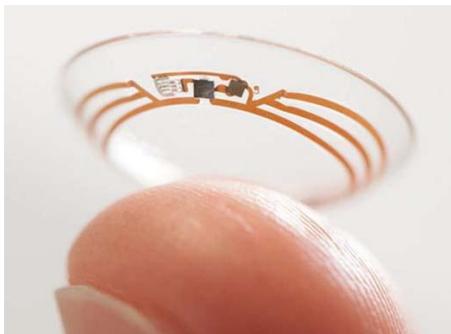
Todavía sigue siendo complicada la medición de la concentración de la glucosa en la lágrima, ya que las concentraciones son muy bajas y los resultados varían según la cantidad de muestra de lágrima que necesite el sensor.

La falta de información sobre las variaciones de la concentración de glucosa en la lágrima con respecto a las variaciones que se producen en la sangre, por lo que estos biosensores han de ser calibrados cada poco tiempo.

Otro problema sería implementar una fuente de alimentación, se ha intentado integrar un sistema de inducción o de radio frecuencia, pero es complicado y requieren de un equipamiento complejo.

Otra idea es la de integrar un biofuel cell (BFC) en la lente de contacto, que convierte la energía química del biofuel (glucosa) y el bioxidante (oxígeno) disponibles en la lágrima para convertirlos en energía eléctrica, pero para un sistema de medición de niveles de glucosa el utilizar glucosa como biofuel puede resultar problemático. Se está investigando en otras técnicas para utilizar ascorbato en vez de glucosa como biofuel ⁽²⁰⁾ para conseguir esa energía.

Otro problema crítico es la incomodidad que puede producir el uso de este tipo de lentes, hay que lograr también que se permita a la vez una visión confortable y nítida, esto se está investigando entre Google, Alcon y Novartis, con una patente de una lente de contacto inteligente con un sensor diminuto e inalámbrico embebido entre dos capas de la lente de contacto, con una antena más delgada que un cabello humano que envía los datos directamente al Smartphone o el ordenador.



5-4 Lente de contacto inteligente con sensor incorporado, en colaboración con Alcon. Imagen cedida por Google (blog oficial).

CAPITULO 3

6 Lentes de contacto para la administración de fármacos

6.1 Formas convencionales de administración de medicamentos.

Actualmente se aplican medicamentos directamente en la superficie del ojo por dos motivos: tratar la superficie externa de infecciones como la conjuntivitis, blefaritis, queratitis sicca, o para dar un tratamiento intraocular a través de la córnea ⁽²¹⁾ para tratar el glaucoma o la uveítis. La mayoría de las enfermedades oculares son tratadas con medicamentos tópicos que se administran en forma de gotas en colirios.

Estas formas convencionales de administración de medicamentos son en torno al 90% del total de formulaciones del mercado ⁽²²⁾. Este tipo de administración requiere frecuentes instilaciones de alta dosis de medicamento, lo que puede provocar el olvido por parte del usuario y molestias a la hora de instilar el medicamento como la visión borrosa. ⁽²³⁾

Solo el 5% de la gota que se instila penetra en la córnea, la mayor parte se absorbe de forma sistémica, a través del sistema de drenaje hacia los conductos nasolagrimal y la conjuntiva. ⁽²²⁾

6.2 Nuevas formas de administración de medicamentos

En nuestros días aproximadamente 125 millones de personas ⁽²⁴⁾ utilizan lentes de contacto, y ese número crece exponencialmente. Aunque el principal uso sea para la corrección de ametropías se buscan nuevas aplicaciones para el dolor ocular, protección mecánica de la córnea, para mantener la hidratación del epitelio corneal y también para la administración de fármacos.

Actualmente hay muchas líneas de investigación que abordan este tema para evitar los problemas que tiene la instilación de colirios para el tratamiento de las enfermedades como infecciones oculares, síndrome de ojo seco, glaucoma, conjuntivitis alérgica...

Una forma óptima de administración de fármacos oculares sería conseguir una forma de colirios que al instilar no irriten ni provoquen una visión borrosa y que no tenga que instilarse muchas veces al día. De esta forma se consiguen beneficios para el paciente ya que su aplicación sería más sencilla, y habría menor probabilidad de toxicidad y efectos secundarios

Se están elaborando estudios al respecto con nuevos materiales que permitan la maximización de la absorción del medicamento a lo largo de un periodo de tiempo para conseguir aumentar el tiempo de residencia del medicamento en la córnea y en el saco conjuntival y así minimizar la pérdida del medicamento.

6.3 Materiales en estudio

6.3.1 Geles poliméricos

Estos se basan en introducir la lente de contacto blanda en una solución con el medicamento y que este se vaya liberando poco a poco al colocarla en la superficie ocular.

Hay dos tipos, preformados y geles que se forman in situ, y ambos aumentan la biodisponibilidad del medicamento y disminuyen los efectos secundarios que se producen con otros fármacos tópicos o sistémicos. ⁽²¹⁾

6.3.1.1 Geles preformados

Estos son hidrogeles semisólidos con buenas propiedades de viscosidad y gran capacidad mucoadhesiva, además tienen un óptimo contacto con la superficie ocular que ayuda a una mejor dispersión del medicamento y un aumento del tiempo de residencia, reduciendo la dosis. ⁽²²⁾

Estos bioadhesivos son hidrocolides con numerosos grupos funcionales hidrofílicos. Se adhieren a moléculas del medicamento con enlaces fuertes pero no-covalentes con las mucinas de la superficie ocular y se quedan fijadas el tiempo que la mucina esté presente. ⁽²⁵⁾

Un ejemplo es el ácido hialurónico que forma una matriz de polisacáridos lineales presente en el humor vítreo del ojo y en menor medida en el humor acuoso. Se ha comprobado que es capaz de ser un polímero mucoadhesivo muy potente y además se ha observado que protege la córnea.

A las formulaciones de estos hidrogeles se les añade celulosa (Lacril), alcohol polivinílico (Liquifilm), ácido poliacrílico (Lacrigel, Lubrithal) y ácido hialurónico que pueden ser sustitutos de las lágrimas ya que prolongan el tiempo de residencia de el medicamento en la superficie ocular en casos de síndrome de ojo seco. ⁽²⁶⁾

Otros mucoadhesivos pueden ser polímeros hidrosolubles de cadena lineal y polímeros hidrofóbicos que se comportan como una red hinchable mediante agentes de entrecruzamiento. Estas moléculas son de gran tamaño por lo que se impide que traspasen los tejidos oculares.

La viscosidad y el comportamiento reológico de estos materiales son importantes, pero también las propiedades mucoadhesivas y de humectabilidad son parámetros que hay que tener en consideración.

Según el material utilizado se observa mucha variabilidad dependiendo de la metodología utilizada.

6.3.1.2 Geles activados que se forman in situ

La idea surgió en los años 80 y se trata de unos líquidos viscosos que una vez expuestos a condiciones fisiológicas, cambian y pasan a una fase de gel. La principal ventaja es que se pueden administrar dosis más precisas y cantidades más reproducibles. ⁽²²⁾

Estos cambios de líquido viscoso a gel se producen por la exposición a un pH ⁽²⁷⁾, temperatura ⁽²⁸⁾, concentración ⁽²⁹⁾ de algún metabolito distinto al inicial.

Los poloxanos son polioles con propiedades gelificantes producidas por variaciones de temperatura. El acetatoftalato de celulosa tiene unas propiedades que cambian con variaciones en el pH.

Otro material secretado por la pseudomona elodea, es un polisacárido iónico llamado Gellam gum ⁽³⁰⁾ que puede formar geles transparentes en presencia de cationes mono-divalentes, los cuales se encuentran en la superficie ocular. Para este último se han realizado ensayos con marcadores de fluoresceína para evaluar su comportamiento.

Los poloxanos se han utilizado para la administración de pilocarpina como agente miótico, se observó que eran bien tolerados, pero la capacidad miótica era mayor con geles preformados de ácido hialurónico. ⁽²²⁾

6.3.2 Sistemas coloidales

Portadores coloidales han sido estudiados desde hace 20 años con el objetivo de aumentar la especificidad de la acción de los medicamentos hacia un objetivo concreto, bien para facilitar la biodisponibilidad a través de las membranas biológicas o para proteger al medicamento de enzimas que puedan inutilizarlo ⁽²²⁾. Pero su uso oftalmológico surge hace aproximadamente 10 años.

6.3.2.1 Liposomas

Los liposomas ofrecen una posibilidad de conseguir una forma de administración de medicamentos con las ventajas de un colirio, pero que actúe de forma localizada y que mantenga la actividad del medicamento en el lugar de acción. ⁽³⁰⁾

Son unas vesículas con una membrana bilipídica similar a una membrana biológica y la principal ventaja es que son biocompatibles y biodegradables. Si los liposomas se forman en un medio con un medicamento este se incorporará en el componente acuoso o hidrófobo de la bicapa lipídica.

6.3.2.2 Nanopartículas

Son los que más se están estudiando en la actualidad para mejorar la orientación del medicamento a los órganos y aumentar la biodisponibilidad del medicamento a través de las membranas biológicas

Las nanopartículas son partículas coloidales poliméricas y conforman materiales macromoleculares donde se atrapa el medicamento ⁽³¹⁾.

Hay dos tipos: nanoesferas y nanocápsulas. Las primeras son pequeñas esferas sólidas con una matriz densa en forma de red que se desarrolla a lo largo de un área específica, el medicamento puede incorporarse en la matriz o ser adsorbido sobre la superficie del coloide. Las segundas son unas pequeñas cápsulas con una pequeña concavidad rodeada de una membrana polimérica.

Se utilizan diversos polímeros para producir nanoesferas y nanocápsulas como son: poliacrilamida, polimetilmetacrilato, ácido poliláctico, ε-caprolactona...



6-1 Tipos de nanosistemas para la administración tópica ocular de fármacos. Imagen realizada por el autor de este proyecto.

6.4 Limitaciones del estudio

El principal problema que se encuentra en estos estudios es sobre todo encontrar un material que permita una visión nítida y confortable al paciente, a la vez que se dosifica el medicamento de una forma continua y en el lugar donde debe actuar.

En los geles preformados por ejemplo, el problema reside en que el material es muy viscoso y esto suele estar asociado a visión borrosa, siendo esta la queja principal de los pacientes que lo han utilizado. La acumulación de depósitos provoca que se produzcan legañas y costras que son desagradables para el paciente y cosméticamente inaceptables. En algunos casos también puede haber problemas corneales como opacidades y haze después de varias semanas de tratamiento.

Pero el principal problema se debe a la administración de una dosis precisa con estos hidrogeles ya que cada ojo se comporta de forma diferente a la hora de absorber el medicamento y de drenarlo, por lo que hacen falta más estudios clínicos *in vivo*.⁽³²⁾

7 Otros posibles usos de las lentes de contacto.

En la actualidad estamos viviendo un rápido crecimiento tecnológico gracias a Internet y el uso de Smartphones. Las empresas tecnológicas están desarrollando nuevas aplicaciones sobre todo en el ámbito de la fotografía; como por ejemplo, Sony que ha realizado un prototipo de lentes de contacto con un zoom integrado (podría ser útil para caso de DMAE), Samsung con su Gear-Blink (patente) que monitoriza las constantes vitales y puede sacar fotografías y enviarlas a un Smartphone; pero al estar todavía en desarrollo no existen estudios científicos al respecto. Otras investigaciones se están realizando con lentes capaces de acomodar para pacientes con presbicia.



7-1 Lentes de contacto que permiten cambiar entre vista normal y telescópica guiñando un ojo
(Investigadores del Instituto Federal Suizo de Tecnología en Lausana, Suiza)

8 Conclusiones

Como hemos visto en este proyecto, actualmente hay muchas líneas de investigación para futuros usos de las lentes de contacto.

Las nuevas tecnologías son de gran ayuda en estas investigaciones pero aún queda mucho por estudiar para conseguir que se puedan llevar realmente a la práctica clínica.

Con estas líneas de investigación se intenta solventar el problema que hay en el tratamiento y/o detección de enfermedades tanto sistémicas como oculares de una forma no invasiva, pudiendo en algunos casos tener una monitorización continua de la enfermedad, que pueda ayudar a los profesionales a dar un tratamiento de una forma más cómoda y adecuada a las necesidades del paciente.

Bibliografía

- 1- Duran J; Historia y desarrollo de las lentes de contacto; En: Duran J; Complicaciones - de las lentes de contacto; España: Tecnimedia; 1998: Pag 30-33.
- 2- Maldonado MJ, Pastor J; Glaucoma; En: Maldonado MJ, Pastor J; Guiones de oftalmología 2ª edición; España; McGraw Hill Interamericana de España: Pag 67-79..
- 3- World Health Organization. Global data on visual impairments. www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf?ua=1 (13 Marzo 2017)
- 4- Martin R, Vecilla G. Medida de la presión intraocular; En: Martin R; Manual de optometría; Madrid (España); Editorial Panamericana: Pag 357.
- 5- Moya A, Guimerà A, Sánchez I, Laukin V, Martin R, Ussa F, Laukhina E, Rovira C, Veciana J, Pastor JC, Villa R, Aguiló J. Discrete Portable Measuring Device for Monitoring Noninvasive Intraocular Pressure with a Nano-Structured Sensing Contact Lens Prototype. *International Journal of E-Health and Medical Communications*, 2(4), 1-19, October-December 2011.
- 6- Kniestedt, C., et al., Tonometry through the ages. *Surv Ophthalmol*, 2008. 53(6): p. 568-91.
- 7- Anastasios G. P. Konstas, Andreas Katsanos, Luciano Quaranta, Irini C. Voudouragkaki, Savvas Diafas, Vassilios P. Kozobolis; Ritmo circadiano y fluctuación de la presión intraocular; Sociedad Española de Oftalmología 2013.
- 8- Sanchez H, Bringas R, Iglesias D; Correlación entre presión intraocular, paquimetría y queratometría en una población normal; *Archivo de la sociedad española de oftalmología* 2007; 82: 267-272.
- 9- Ittoop S, SooHoo JR, Seibold LK; Mansouri K, Kahook MY; Systematic Review of Current Devices for 24-h Intraocular Pressure Monitoring; *Adv Ther* (2016) 33:1679–1690
- 10- World Health Organization. Diabetes. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/ (18 Marzo 2017).
- 11- Clarck LC, Lyons C; Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann N Y Acad Sci*. 1962 Oct 31;102:29-45.
- 12- Pickup JC, Shaw GW, Claremont DJ. In vivo molecular sensing in diabetes mellitus: an implantable glucose sensor with direct electron transfer; *Diabetologia*. 1989 Mar;32(3):213-7.
- 13- Lambert JL, Morookian JM, Sirk SJ, Borchert MS. Measurement of aqueous glucose in a model anterior chamber using Raman spectroscopy. *J Biomed Opt*. 2005 May-Jun;10(3):031110.
- 14- Bodenner D. Noninvasive Measurement of Plasma Metabolites Using Near-Infrared Spectroscopy. Institute of Medicine (US) Committee on Military Nutrition Research; Carlson-Newberry SJ, Costello RB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 1997.
- 15- Sen DK, Sarin GS. Tear glucose levels in normal people and in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1980 Sep;64(9):693-5.
- 16- Zhang J, Hodge W, Hutnick C, Wang X. Noninvasive diagnostic devices for diabetes through measuring tear glucose. *J Diabetes Sci Technol* 2011 Jan 1;5(1):166-72.
- 17- Yao H, Shum AJ, Cowan M, Laˆhdesmaki I, Parviz BA. A contact lens with embedded sensor for monitoring tear glucose level. *Biosens Bioelectron*. 2011 Mar 15;26(7):3290-6

- 18- Domschke AM. Continuous non-invasive ophthalmic glucose sensor for diabetics. *Chimia (Aarau)*. 2010;64(1-2):43-4.
- 19- Alexeev VL, Das S, Finegold DN, Asher SA. Photonic crystal glucose-sensing material for noninvasive monitoring of glucose in tear fluid. *Clin Chem*. 2004 Dec;50(12):2353-60.
- 20- Falk M, Andoralov V, Silow M, Toscano MD, Shleev S. Miniature biofuel cell as a potential power source for glucose-sensing contact lenses. *Anal Chem*. 2013 Jul 2; 85(13):6342-8.
- 21- Ahmed, I. and Patton, T. F. (1985) Importance of the non corneal absorption route in topical ophthalmic drug delivery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 26: 584-587.
- 22- Le Boultais C I, Acar L, Zia H, Sado PA, Needham T, Leverge R. Ophthalmic drug delivery system -recent advances-. *Prog Retin Eye Res*. 1998 Jan;17(1):33-58.
- 23- Van Ooteghem, M. En: *Preparations Ophthalmiques*, ed. Galenica, Technique and documentation. Lavoisier, Paris (1995)
- 24- Instituto de microcirugía ocular. www.imo.es/es/especialistas-advierten-que-lentes-contacto-uso-prolongado-disparan-riesgo-complicaciones-corneales. (5 Mayo 2017)
- 25- Robinson, J. R. and Mlynek, G. M. (1995) Bioadhesive and phase-change polymers for ocular drug delivery. *Adv. Drug Delivery Rev*. 16: 45-50.
- 26- Zignani, M., Tabatabay, C. and Gurny, R. (1995) Topical semi-solid drug delivery: kinetics and tolerance of ophthalmic hydrogels. *Adv. Drug Delivery Rev*, 16:51-60.
- 27- Miller, S. C. and Donovan, M. D. (1982) Effect of poloxamer gel on the miotic activity of pilocarpine nitrate in rabbits. *Int. J. Pharm*. 12: 147-152.
- 28- Gurny, R., Ibrahim, H. and Buri, P. (1993) The development and use of *in situ* formed gels triggered by pH. In: *Biopharmaceutics of Ocular Drug Delivery* (P. Edman, ed.) pp. 81-90. CRC Press, Boca Raton, Florida
- 29- Rozier, A., Mazuel, C., Grove, J. and Plazonnet, B. (1989) Gelrite": a novel, ion-activated, *in situ* gelling polymer for ophthalmic vehicles. Effect on bioavailability of timolol. *Int. J. Pharm*. 57: 163-168.
- 30- Shell, J. W. (1982) Ocular drug delivery systems--a review. *J. Toxicol*. 1(1): 49-3.
- 31- Kreuter, J. (1990) Nanoparticles as bioadhesive ocular drug delivery systems. In: *Bioadhesive Drug Delivery Systems* (V. Lenaerts and R. Gurny, eds), Chapter 11, pp. 203-212. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- 32- Fessi, H., Puisieux, F., Devissaguet, J. P., Ammoury, N. and Benitas, S. (1989) Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *Int. J. Pharm*. 55: R1-R4.