



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA LA DEGENERACIÓN MACULAR Y LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autora: Marta Piqueras Pastor

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora responsable: Gema Concepción Martínez Navarrete

A mis padres, por ser mi refugio, por su amor incondicional, su paciencia infinita y por hacer que todo, incluso en los momentos difíciles, pareciera más sencillo.

A Blanca, Alba y Paula, por compartir este camino juntas. Gracias por estar siempre, por cada risa, cada charla y por todos los momentos vividos durante estos cinco años.

A Luna, mi fiel compañera desde que era pequeña, que me acompañó hasta los primeros meses de la universidad y que, aunque ya no está conmigo, sigue presente en cada paso que doy.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 LA RETINA HUMANA.....	6
1.2 CONTEXTO DE LAS ENFERMEDADES OCULARES Y SU IMPACTO GLOBAL.....	7
1.2.1 ¿QUÉ ES LA ANGIOGÉNESIS?.....	8
1.2.2 DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD.....	8
1.2.3 RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	10
1.3. TRATAMIENTOS ACTUALES Y SUS LIMITACIONES.....	10
1.3.1. TRATAMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD.....	11
1.3.2. TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	11
1.4. NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS EN TERAPIA OCULAR.....	12
1.5. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	14
2. OBJETIVOS.....	15
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
4. RESULTADOS.....	18
4.1. FUNDAMENTOS Y TIPOS DE SISTEMAS LIPÍDICOS.....	18
4.1.1. PRINCIPALES TIPOS DE PARTÍCULAS LIPÍDICAS.....	18
4.1.2. AGENTES ANTI- VEGF.....	21
4.2 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	23
4.2.1. N- PALMITOILETANOLAMIDA ENCAPSULADA EN TRANSPORTADORES LIPÍDICOS NANOESTRUCTURADOS.....	23
4.2.1. VILDAGLIPTINA ENCAPSULADA EN NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS.....	25
4.3 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD.....	28
4.3.1. ATORVASTATINA NANOENCAPSULADA.....	28
4.3.2. SISTEMA Que/mR150-NLSNs.....	29
4.4 OPTIMIZACIÓN DE FORMULACIONES LIPÍDICAS PARA ENFERMEDADES RETINIANAS.....	32
4.4.1. OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN DE TRANSPORTADORES LIPÍDICOS NANOESTRUCTURADOS CON PANTOPROFENO.....	32
4.4.2. RESTAURACIÓN DE LA BARRERA HEMATORRETINIANA MEDIANTE NANOPARTÍCULAS DE DEXAMETASONA PALMITATO.....	33
4.4.3. EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICO- ADN PARA LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN ENFERMEDADES RETINIANAS.....	35
4.4.4. AVANCES EN EL DISEÑO DE NANOCARRIERS PARA MEJORAR LA	

BIODISPONIBILIDAD RETINIANA: INFLUENCIA DEL TAMAÑO, CARGA Y FUNCIONALIZACIÓN.....	37
5. DISCUSIÓN.....	38
5.1 ANÁLISIS CRÍTICO DE LA LITERATURA REVISADA.....	38
5.2 AVANCES Y DESAFÍOS EN EL USO DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS..	39
5.3 POTENCIAL TERAPÉUTICO EN COMPARACIÓN CON OTROS ENFOQUES TERAPÉUTICOS.....	39
5.4 BRECHAS EN LA INVESTIGACIÓN ACTUAL.....	40
6. CONCLUSIONES.....	40
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

RESUMEN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la retinopatía diabética (RD) son enfermedades retinianas frecuentes que comprometen gravemente la visión, especialmente en pacientes mayores o con diabetes mal controlada." A pesar de los avances en los tratamientos, las terapias intravítreas actuales presentan limitaciones notables, entre ellas la frecuencia de administración y la escasa adherencia del paciente. Ante este contexto, las nanopartículas lipídicas (LNPs) han cobrado un interés creciente como posibles sistemas de liberación ocular. Este trabajo revisa la literatura científica reciente para evaluar el potencial terapéutico de diferentes tipos de LNPs, como las nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs), los transportadores lipídicos nanoestructurados (NLCs) y los transportadores lipídicos nanoestructurados catiónicos (CNLCs), en estas enfermedades. Los estudios preclínicos muestran beneficios como una liberación sostenida del principio activo y una mejor tolerancia ocular, aunque todavía existen barreras regulatorias y técnicas para su aplicación clínica. Aun así, los resultados disponibles apuntan a que estas tecnologías podrían representar un cambio de paradigma en el tratamiento de patologías retinianas crónicas, especialmente si se logra su adaptación a la práctica clínica habitual.

Palabras clave: nanopartículas lipídicas, degeneración macular, retinopatía diabética, liberación sostenida, terapia ocular.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) and diabetic retinopathy (DR) are among the leading causes of irreversible vision loss worldwide. Despite therapeutic advances, current intravitreal treatments face significant limitations, such as the need for frequent administration and poor patient adherence. In this context, lipid nanoparticles (LNPs) have emerged as promising alternatives for ocular drug delivery. This work presents a critical review of recent scientific literature evaluating the therapeutic potential of various LNP systems, particularly solid lipid nanoparticles (SLNs), nanostructured lipid carriers (NLCs) and cationic nanostructured lipid carriers (CNLCs), in the treatment of AMD and DR. According to preclinical findings, these delivery systems can prolong drug release while minimizing ocular irritation, making them a promising alternative. However, challenges remain regarding large-scale production, long-term safety, and regulatory approval. Nonetheless, current findings support the idea that LNPs could play a transformative role in managing chronic retinal diseases, especially if their use can be effectively translated into clinical practice.

Keywords: lipid nanoparticles, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, sustained release, ocular therapy.

1.INTRODUCCIÓN

1.1 LA RETINA HUMANA

La retina humana es una estructura altamente especializada y fundamental para el proceso de la visión. Como parte sensorial del ojo, su función principal es la conversión de la luz en señales nerviosas, las cuales son transmitidas al cerebro a través del nervio óptico para su procesamiento y formación de imágenes (1)

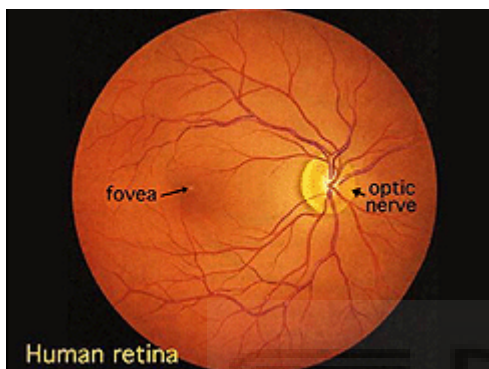


FIGURA 1. Imagen de la retina donde se observa el nervio óptico (zona blanca circular-ovalada de aproximadamente 2 x 1.5 mm), desde donde emergen los principales vasos sanguíneos. A unos 4.5-5 mm a la izquierda del nervio óptico se encuentra la fovea, una región ovalada de color rojizo libre de vasos sanguíneos, ubicada en el centro de la mácula (2).

Anatómicamente, la retina es la capa más interna del ojo y está compuesta por múltiples estratos celulares que trabajan en conjunto para captar, procesar y transmitir la información visual (Figura 1). Dentro de su organización, destaca el epitelio pigmentario de la retina (EPR), que cumple un papel crucial en el soporte y nutrición de las células fotorreceptoras (3). Estas últimas se dividen en conos y bastones, especializadas en la percepción de colores y la visión nocturna, respectivamente (4).

Además de las capas de fotorreceptores, la retina incluye una serie de estructuras neuronales interconectadas a través de sinapsis en las denominadas capas plexiformes. En su conjunto, esta compleja organización permite la transducción de los estímulos luminosos en señales eléctricas, proceso esencial para la percepción visual (5). Esta organización puede observarse en la Figura 2, que muestra tanto las capas histológicas como los principales tipos celulares de la retina.

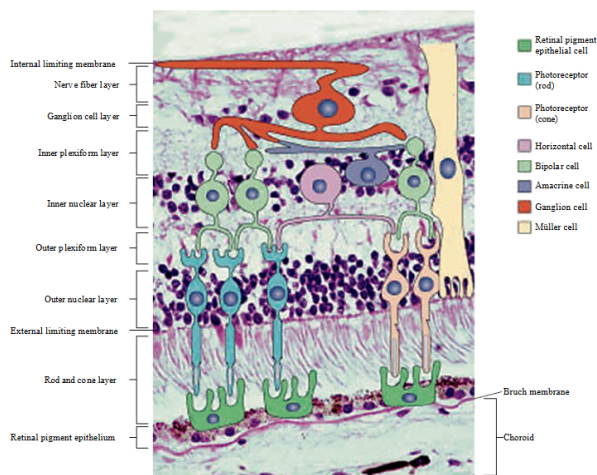


FIGURA 2. Fotomicrografía de la retina combinada con un diagrama de las células retinianas pertinentes. Las 10 capas de la retina (neurorretina y epitelio pigmentario de la retina) se identifican a la izquierda y los diferentes tipos de células en el recuadro de la derecha. HE. Aumento original: x200 (3).

La retina se divide en una central y periférica. La zona central, de unos 6 mm alrededor de la fóvea, es esencial para ver con nitidez y en color, ya que concentra gran cantidad de conos. La fóvea, sin vasos sanguíneos, permite una visión especialmente precisa. En cambio, la retina periférica, rica en bastones, facilita la visión nocturna y la detección de movimiento. Conocer bien la retina central es clave para entender enfermedades como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), que afecta la visión central y la calidad de vida (2).

1.2 CONTEXTO DE LAS ENFERMEDADES OCULARES Y SU IMPACTO GLOBAL

La DMAE y la retinopatía diabética (RD) son dos de las principales causas de pérdida de visión en la población mundial. Ambas condiciones afectan a la retina, lo que compromete de manera significativa la calidad de vida de los pacientes afectados. Las principales características de la DMAE incluyen la degeneración progresiva de las células de la retina, en especial en la mácula, que es la zona responsable de la visión central. En su forma más avanzada, la DMAE puede causar ceguera irreversible (6). Por otro lado, la RD está caracterizada por la formación anormal de vasos sanguíneos en la retina, lo que conduce a hemorragias, daño al tejido retinal y, eventualmente, a la pérdida de visión si no se trata adecuadamente (7).

Estas enfermedades representan una carga socioeconómica significativa a nivel mundial. En España, se estima que la pérdida de visión y la ceguera legal irreversible generan costos considerables, principalmente debido a la disminución de la productividad laboral (38%) y a gastos no sanitarios (44%), lo que refleja cómo afecta a la capacidad de las personas para trabajar y cómo aumenta su dependencia de los cuidados por parte de familiares y amigos (8).

Dado que estos trastornos van en aumento, es fundamental poner en marcha estrategias globales que se enfoquen en la prevención, el diagnóstico temprano y el desarrollo de nuevos tratamientos.

1.2.1 ¿QUÉ ES LA ANGIOGÉNESIS?

La angiogénesis es el proceso fisiológico mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes. Este mecanismo es esencial durante el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas y la formación del endometrio en el ciclo menstrual. Sin embargo, cuando ocurre de manera descontrolada, puede contribuir al desarrollo de enfermedades como el cáncer y ciertas afecciones oculares (9).

El proceso de angiogénesis se inicia en respuesta a señales químicas, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que se libera en condiciones de hipoxia, es decir, baja concentración de oxígeno. Estas señales estimulan a las células endoteliales, que recubren el interior de los vasos sanguíneos, a migrar, proliferar y formar nuevas estructuras vasculares (9).

Aunque la angiogénesis es vital para la salud, su desregulación puede ser perjudicial. En enfermedades oculares como la DMAE húmeda o la RD proliferativa, la formación de vasos anómalos puede provocar filtraciones y hemorragias, llevando a una pérdida de visión (9).

1.2.2 DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

La DMAE es una enfermedad ocular que afecta la visión central, dificultando actividades como leer y ver detalles, ya que, a medida que la persona envejece se daña la mácula (10). Existen dos tipos principales de DMAE: la seca y la húmeda.

En la DMAE seca, los vasos sanguíneos bajo la mácula se adelgazan y se forman depósitos amarillos, mientras que la DMAE húmeda, menos frecuente, involucra vasos sanguíneos anormales que filtran sangre y líquido, causando una mayor pérdida de visión (6).

Los síntomas incluyen visión borrosa y distorsionada, con dificultad para leer y reconocer detalles. En fases más avanzadas, la mancha borrosa en el centro de la visión se agranda. El diagnóstico se realiza mediante exámenes oftalmológicos, como la rejilla de Amsler (Figuras 3 y 4), y el tratamiento varía según el tipo, con opciones como vitaminas específicas o cirugía láser en casos graves (10).

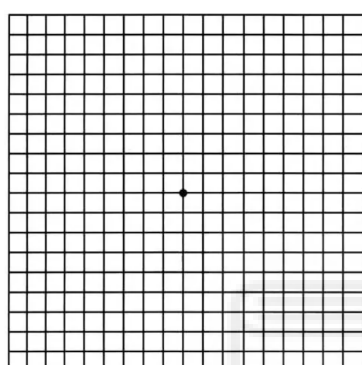


FIGURA 3. Muestra la rejilla de Amsler, un cuadrado simple que contiene un patrón de cuadrícula y un punto en el medio. Cuando se utiliza correctamente — una vez al día, todos los días — puede ayudar a detectar zonas problemáticas en el campo visual (11)

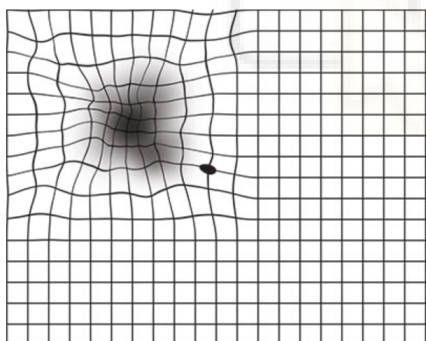


FIGURA 4. Rejilla de Amsler desde la perspectiva de una persona con DMAE. Esta puede parecer que tiene líneas onduladas o espacios en blanco (11).

La DMAE sigue siendo una de las principales causas de ceguera irreversible en personas mayores de 50 años (12). Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 había aproximadamente 195,6 millones de personas afectadas por esta enfermedad, y se proyecta que esta cifra aumente a 243,3 millones para 2030, debido al envejecimiento progresivo de la población (13).

La prevalencia de la DMAE varía considerablemente según la región geográfica, siendo más alta en Europa y en países con mayor esperanza de vida. Investigaciones publicadas en *Frontiers in Molecular Biosciences* resaltan que,

además de la edad, existen factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, como el tabaquismo y la dieta, que influyen en su desarrollo y progresión (14).

1.2.3 RETINOPATÍA DIABÉTICA

La RD es una de las complicaciones microvasculares más frecuentes de la diabetes mellitus y una de las causas principales de pérdida visual en adultos en edad laboral (15). Se produce cuando los niveles altos de azúcar en la sangre dañan los vasos sanguíneos de la retina, lo que puede llevar a su filtración, obstrucción o formación de nuevos vasos sanguíneos anormales (16).

En sus primeras etapas, puede no haber síntomas, pero a medida que progresa, puede causar visión borrosa, manchas flotantes o pérdida de visión central (8,17). Existen dos tipos principales: la no proliferativa, donde los vasos sanguíneos de la retina se debilitan y se filtra líquido, y la proliferativa, más grave, en la que se forman nuevos vasos sanguíneos anormales (8). Esta condición puede llevar a la ceguera si no se trata (17).

Según el *Informe Mundial sobre la Visión* de la OMS, se estima que 146 millones de adultos padecen RD, basándose en una prevalencia global del 34,6% entre las personas con diabetes (18).

La prevalencia de la RD crece paralelamente a la epidemia global de diabetes tipo 2, favorecida por el sedentarismo, la obesidad y el envejecimiento poblacional. Investigaciones recientes en *Frontiers in Molecular Biosciences* subrayan que el control deficiente de la glucosa, la hipertensión arterial y la dislipidemia incrementan significativamente el riesgo de progresión a formas más severas de retinopatía, incluyendo la retinopatía proliferativa y el edema macular diabético (EMD) (19).

1.3. TRATAMIENTOS ACTUALES Y SUS LIMITACIONES

El manejo de enfermedades oculares crónicas ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, especialmente con la introducción de terapias intravítreas basadas en antiangiogénicos. Sin embargo, estos tratamientos convencionales

presentan importantes limitaciones que afectan tanto la eficacia clínica como la adherencia de los pacientes.

1.3.1. TRATAMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

En el caso de la DMAE neovascular, el VEGF desempeña un papel clave en la formación de neovasos anormales que causan daño retiniano y pérdida de visión, de hecho, las inyecciones intravítreas de inhibidores de VEGF (como aflibercept, ranibizumab y bevacizumab) son el estándar terapéutico actual. Estas terapias ayudan a reducir la formación de vasos sanguíneos en la retina y han demostrado mejorar o estabilizar la visión en muchos pacientes. Sin embargo, presentan limitaciones significativas: (20)

- Frecuencia de inyecciones: El tratamiento requiere aplicaciones periódicas, generalmente cada 4 a 8 semanas, lo que representa una carga considerable para los pacientes y los sistemas de salud.
- Respuesta variable: No todos los pacientes responden favorablemente al tratamiento, y algunos desarrollan resistencia parcial con el tiempo.
- Efectos secundarios: Aunque raros, pueden presentarse complicaciones graves como endoftalmitis o aumento de la presión intraocular.
- Impacto psicológico y logístico: La ansiedad asociada a las inyecciones oculares repetidas y las dificultades de acceso a los centros de tratamiento afectan la adherencia terapéutica.

1.3.2. TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Para la RD, los anti-VEGF también se han convertido en un pilar terapéutico, especialmente en casos de EMD. Estas terapias también presentan limitaciones específicas: (21)

- No aborda la raíz metabólica: Aunque el tratamiento antiangiogénico ayuda a controlar los síntomas oculares, no influye en la progresión sistémica de la diabetes, lo que implica un riesgo continuo de recurrencia.

- Eficacia limitada en etapas avanzadas: En pacientes con retinopatía proliferativa severa, las inyecciones intravítreas pueden no ser suficientes, requiriendo combinaciones con fotocoagulación con láser o cirugía vitreorretiniana.
- Carga de tratamiento: Al igual que en la DMAE, la frecuencia de las inyecciones es un reto, especialmente en pacientes diabéticos que ya enfrentan múltiples consultas médicas debido a sus comorbilidades.
- Accesibilidad y costos: En muchos lugares, el elevado precio de los fármacos anti-VEGF dificulta su disponibilidad, lo que retrasa el inicio del tratamiento en pacientes con menos recursos.

1.4. NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS EN TERAPIA OCULAR

En los últimos años, las nanopartículas lipídicas (LNPs) se han empezado a estudiar como posibles herramientas para mejorar el tratamiento de patologías oculares complejas. Gracias a su capacidad para encapsular principios activos, no solo protegen los fármacos de la degradación, sino que también permiten una liberación sostenida y controlada. Su tamaño, que suele oscilar entre los 100 y 350 nanómetros, facilita el cruce de barreras biológicas como la hematorretiniana (BRB), lo que les permite llegar a estructuras profundas como la retina (22).

Una ventaja clave de estas partículas es su capacidad para mejorar la biodisponibilidad ocular, lo que podría disminuir la necesidad de inyecciones intravítreas frecuentes. Además, su diseño puede adaptarse para aumentar la biocompatibilidad con los tejidos del ojo, convirtiéndolas en una herramienta terapéutica especialmente prometedora (23,24).

Las LNP destacan también por su flexibilidad para encapsular tanto compuestos hidrofílicos como lipofílicos. Esta característica resulta esencial en oftalmología, ya que la administración tópica o sistémica tradicional suele presentar una baja eficacia debido a la limitada penetración en el globo ocular. Asimismo, pueden prolongar la vida media intraocular de los fármacos, y existe la posibilidad de desarrollar formulaciones que combinen varios mecanismos de acción —por ejemplo, anti-VEGF junto a antioxidantes o antiinflamatorios—, lo que permitiría abordar

simultáneamente diferentes aspectos fisiopatológicos de enfermedades como la DMAE y la RD (25). Los distintos tipos de estructuras lipídicas utilizadas en estas formulaciones, así como sus componentes funcionales, se ilustran en la Figura 5.

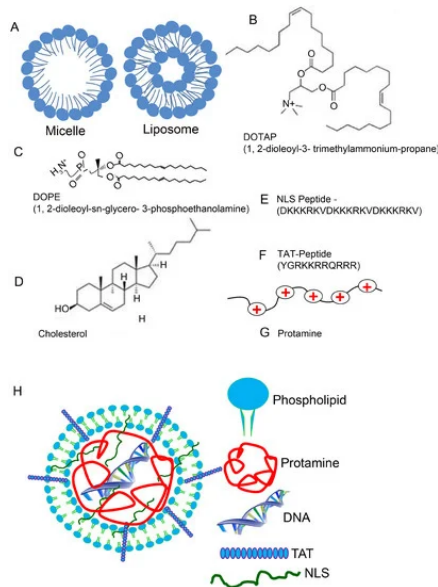


FIGURA 5. Componentes de las LNPs. Se ilustran micelas y liposomas (A), estructuras químicas de lípidos clave (B-D), péptidos funcionales (E-F) y protamina (G). La imagen (H) muestra la formulación de una nanopartícula basada en lípidos y péptidos para la entrega de fármacos (25).

A pesar de sus ventajas, las LNP enfrentan varios desafíos para su aplicación clínica. Entre ellos están la estabilidad de las formulaciones, las condiciones fisiológicas del ojo que dificultan su eficacia, y la necesidad de ajustar características como el tamaño de partícula y la carga superficial (26, 27). También es complejo escalar la producción manteniendo la calidad y consistencia (28). Aunque han demostrado buena biocompatibilidad en estudios preclínicos, falta evidencia sobre sus efectos a largo plazo en el ojo humano (29). Además, enfrentan procesos regulatorios estrictos, ya que aún no existe un marco específico para su uso en oftalmología (30). No obstante, los avances logrados con vacunas basadas en LNP, como las de ARN contra el COVID-19, podrían facilitar su desarrollo y aplicación en tratamientos oculares (31).

1.5. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

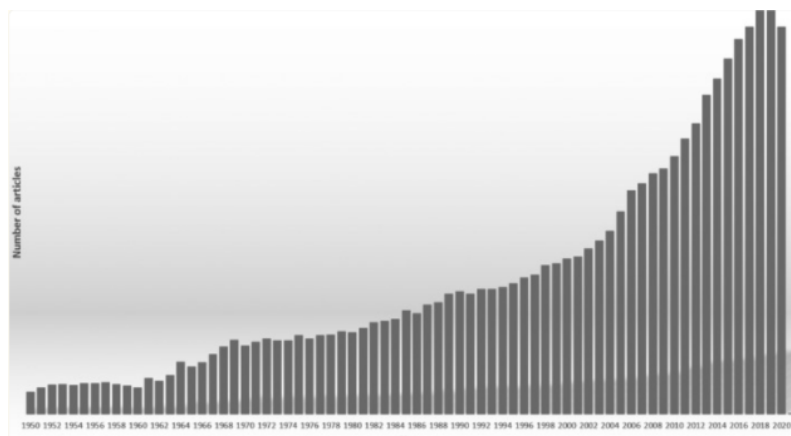


FIGURA 6. *Número de artículos revisados por pares publicados por año en PubMed relacionados con el uso de fármacos biológicos en terapias oculares. La búsqueda se realizó con términos como “biological drugs”, “biological medicine” o “biotherapeutic drug” en combinación con “ocular”, “eye” u “ophthalmic” (32).*

En los últimos años, el interés por el uso de fármacos biológicos en terapias oculares ha crecido notablemente, como lo demuestra el aumento constante de publicaciones científicas en bases como *PubMed* desde el año 2000, y con mayor intensidad desde 2010, como se ve en la Figura 6 (32). Este crecimiento refleja la búsqueda de alternativas más eficaces y menos invasivas para enfermedades crónicas como la DMAE y la RD. En este escenario, las LNP han despertado especial atención por su capacidad para mejorar la biodisponibilidad, aumentar su estabilidad y reducir la frecuencia de administración. Dado el crecimiento de investigaciones en este campo, resulta necesario analizar de forma crítica qué avances se han logrado y qué obstáculos persisten.

Este Trabajo de Fin de Grado se enfoca en una de las áreas de mayor interés en la investigación oftalmológica actual como es: el uso de LNPs como vehículos para tratar enfermedades retinianas como la DMAE y la RD. Para ello, se analizará en profundidad estudios recientes, principalmente preclínicos relacionados con el uso de vehículos para encapsular fármacos para el tratamiento de esta patología relevante ante el envejecimiento de la población y el incremento de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, que aumentan la incidencia de patologías retinianas.

2.OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar el potencial terapéutico de las LNPs en el tratamiento de la DMAE y la RD, a través de una revisión bibliográfica de estudios recientes que evalúan su eficacia, formulación y aplicación en oftalmología.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar los tratamientos actuales utilizados en ambas patologías, con especial atención a las terapias antiangiogénicas y sus limitaciones.
- Explicar las características, ventajas y mecanismos de acción de las LNPs como sistemas de liberación de fármacos en el tratamiento de enfermedades oculares.
- Comparar las principales formulaciones de LNPs empleadas en estudios recientes, incluyendo nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs), transportadores lipídicos nanoestructurados (NLCs) y transportadores lipídicos nanoestructurados catiónicos (CNLCs).
- Recopilar y analizar los avances científicos publicados en los últimos años sobre el uso de estas nanopartículas en el tratamiento de enfermedades retinianas.
- Identificar los principales retos asociados al desarrollo, aplicación clínica y futura investigación de estas tecnologías en el ámbito oftálmico.

3.MATERIALES Y MÉTODOS

Este TFG se ha realizado utilizando las bases de datos científicas *MedLine* (a través de *PubMed*), *Scielo* y *Scopus*. Los criterios de inclusión para la selección de artículos fueron los siguientes: el acceso libre al texto completo o, en su defecto, la posibilidad de obtenerlo a través de una institución, como la Universidad Miguel Hernández de Elche; publicaciones dentro de los últimos cinco años; y artículos redactados en inglés o español. En cuanto a los criterios de exclusión, se

descartaron los estudios repetidos, aquellos cuyo título no estuviera relacionado con la temática del trabajo, y los que trataban sobre sistemas de liberación diferentes a las nanopartículas.

En el buscador PubMed, la ecuación de búsqueda utilizada fue: *((lipid nanoparticles) OR (solid lipid nanoparticles) OR (nanostructured lipid carriers)) AND ((age-related macular degeneration) OR (macular degeneration) OR (diabetic retinopathy)) AND ((ocular drug delivery) OR (intravitreal injection) OR (retinal diseases))*.

Se realizó una primera búsqueda de identificación, utilizando la ecuación de búsqueda anteriormente nombrada, en la que se obtuvieron 39 resultados. Seguidamente, se realizó un cribado utilizando filtros, lo que resultó en 22 resultados. Por último, tras descartar los artículos que cumplían los criterios de exclusión, se eligieron los 7 artículos utilizados en la revisión bibliográfica.

TABLA 1. TABLA RESUMEN DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS EN PUBMED

AUTORES	AÑO	TÍTULO
Carmelo Puglia, Debora Santonocito, Carmine Ostacolo, Eduardo Maria Sommella, Pietro Campiglia, Claudia Carbone, Filippo Drago, Rosario Pignatello, Claudio Bucolo	2020	Ocular Formulation Based on Palmitoylethanolamide-Loaded Nanostructured Lipid Carriers: Technological and Pharmacological Profile
Monika Yadav, Nicola Schiavone, Ana Guzman-Aranguéz, Fabrizio Giansanti, Laura Papucci, Maria J Perez de Lara 3, Mandeep Singh, Indu Pal Kaur	2020	Atorvastatin-loaded solid lipid nanoparticles as eye drops: proposed treatment option for age-related macular degeneration (AMD)
María L Formica, Hamoudi G Awde Alfonso, Santiago D Palma.	2021	Biological drug therapy for ocular angiogenesis: Anti-VEGF agents and novel strategies based on nanotechnology
Romain Canioni, Franceline Reynaud, Thais Leite-Nascimento, Claire Gueutin, Nicolas Guiblin, Nour-Eddine Ghermani, Christine Jayat, Philippe Daull, Jean-Sébastien Garrigue, Elias Fattal, Nicolas Tsapis	2021	Tiny dexamethasone palmitate nanoparticles for intravitreal injection: Optimization and <i>in vivo</i> evaluation

María Rincón, Lupe Carolina Espinoza, Marcelle Silva-Abreu, Lilian Sosa, Jessica Pesantez-Narvaez, Guadalupe Abrego, Ana Cristina Calpena, Mireia Mallandrich	2022	Quality by Design of Pranoprofen Loaded Nanostructured Lipid Carriers and Their <i>Ex Vivo</i> Evaluation in Different Mucosae and Ocular Tissues
Wei Li, Liang Chen, Zhongwei Gu, Zhoujiang Chen, Hong Li, Zhongxia Cheng, Hanmei Li, Liang Zou	2023	Co-delivery of microRNA-150 and quercetin by lipid nanoparticles (LNPs) for the targeted treatment of age-related macular degeneration (AMD)
Abd El Hakim Ramadan, Mahmoud M A Elsayed, Amani Elsayed, Marwa A Fouad, Mohamed S Mohamed, Sangmin Lee, Reda A Mahmoud, Shereen A Sabry, Mohammed M Ghoneim, Ahmed H E Hassan, Reham A Abd Elkarim, Amany Belal, Ahmed A El-Shenawy	2024	Development and optimization of vildagliptin solid lipid nanoparticles loaded ocuserts for controlled ocular delivery: A promising approach towards treating diabetic retinopathy

Por otro lado, en la base de datos Scielo se utilizó la siguiente ecuación de búsqueda: *((enfermedad ocular) OR (ocular)) AND ((nanopartículas lipídicas) OR (nanopartículas) OR (sistemas de liberación lipídicos)) AND ((tratamiento) OR (terapia))* y se obtuvo como único resultado el artículo titulado *"Aplicaciones de la nanotecnología en el campo de la oftalmología: ¿dónde estamos?"*, publicado en 2020 en la *Revista Mexicana de Oftalmología*, el cual fue seleccionado.

Por último, en la base de datos Scopus se realizó la búsqueda utilizando la ecuación de búsqueda: *(TITLE-ABS-KEY (lipid AND nanoparticles OR solid AND lipid AND nanoparticles OR nanostructured AND lipid AND carriers) AND TITLE-ABS-KEY (age-related AND macular AND degeneration OR macular AND degeneration OR diabetic AND retinopathy) AND TITLE-ABS-KEY (ocular AND drug AND delivery OR intravitreal AND injection OR retinal AND diseases))* y se obtuvieron 9 artículos. A continuación, se aplicaron los criterios de inclusión y, finalmente, se seleccionaron 3 artículos.

TABLA 2. TABLA RESUMEN DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS EN SCOPUS

AUTORES	AÑO	TÍTULO
Sven Schnichels, David Simmang, Marina Löschner, Andreas Herrmann, Jan Willem	2023	Lipid-DNA Nanoparticles as Drug-Delivery Vehicles for the Treatment of Retinal Diseases

de Vries, Martin S. Spitzer, José Hurst		
Yifan Zhou, Mingyu Xu, Wenyue Shen, Yufeng Xu, An Shao, Peifang Xu, Ke Yao, Haijie Han, Juan Ye	2024	Recent Advances in Nanomedicine for Ocular Fundus Neovascularization Disease Management
Maria Joao Faria, José M. González-Méijome, M. Elisabete C.D. Real Oliveira. Gonzalo Carracedo, Marlene Lúcio	2024	Recent advances and strategies for nanocarrier-mediated topical therapy and theranostic for posterior eye disease

4. RESULTADOS

Las LNPs, entre las que se encuentran SLNs, NLCs y CNLCs, han mostrado gran potencial terapéutico en enfermedades como la RD y la DMAE, al mejorar la biodisponibilidad ocular y permitir una liberación sostenida y dirigida de principios activos. Su uso ha demostrado aumentar el tiempo de retención en tejidos oculares, lo que puede reducir la frecuencia de administración y mejorar la eficacia clínica (33).

4.1. FUNDAMENTOS Y TIPOS DE SISTEMAS LIPÍDICOS

4.1.1. PRINCIPALES TIPOS DE PARTÍCULAS LIPÍDICAS

Adentrándonos más en los tres tipos principales de nanopartículas, se podría destacar cada una de ellas en función a sus características. En primer lugar, las SLNs ofrecen una alta estabilidad y permiten una liberación sostenida del fármaco. Mientras que los NLCs presentan una mayor capacidad de carga del fármaco y flexibilidad estructural en comparación con las SLNs. En tercer lugar, los CNLCs destacan por su bioadhesión electrostática a los tejidos oculares, mejorando la retención y eficacia del fármaco. Las diferencias estructurales entre SLNs y NLCs se ilustran en la Figura 7 (33).

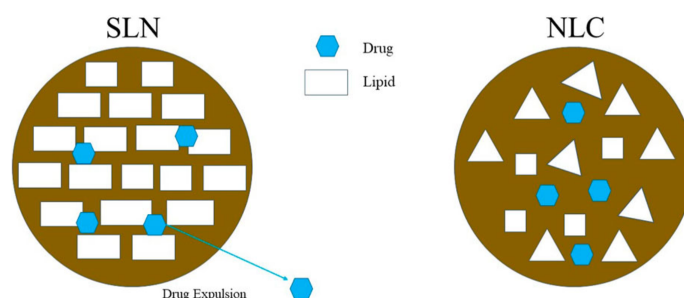


FIGURA 7. Representación esquemática de las diferencias estructurales entre SLN y NLC. En las SLN, la expulsión del fármaco puede ocurrir debido a la formación de una matriz lipídica altamente ordenada (cristal perfecto), lo que limita su capacidad de carga. En cambio, las NLC presentan una estructura cristalina desordenada que permite una mayor incorporación y retención del fármaco (33).

Las LNPs han demostrado una mejora significativa en la penetración ocular y en la bioadhesión a los tejidos oculares, facilitando la entrega del fármaco a las capas más profundas de la retina. En particular, los CNLCs, que incorporan cargas positivas, han evidenciado una superior adhesión electrostática a los tejidos oculares, lo que se traduce en una mejor retención y absorción del fármaco (Figura 8). Gracias a estas propiedades, las LNPs pueden facilitar la administración de agentes anti-VEGF, cuyo papel es clave en la inhibición de la neovascularización retiniana, especialmente en enfermedades como la RD y la DMAE. (33)

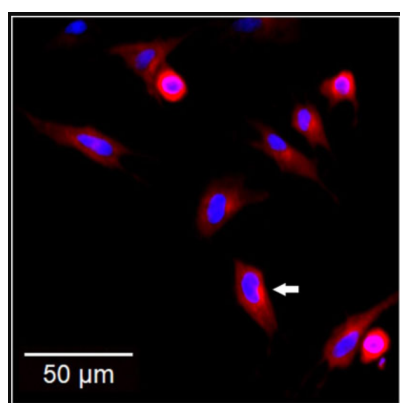


FIGURA 8. Imagen obtenida por microscopía confocal en la que se observa la captación intracelular de una formulación de CNLC marcada con rodamina (en rojo), aplicada sobre un modelo en 2D de tejido conjuntival. Los núcleos celulares aparecen teñidos en azul con Hoechst. Esta imagen permite comprobar cómo las CNLCs se adhieren y penetran eficazmente en las células epiteliales oculares, lo que favorecería una

mejor biodisponibilidad del fármaco cuando se administra por vía tópica (33).

El uso de SLNs y NLCs presenta ventajas significativas sobre las formulaciones convencionales, como las gotas oftálmicas y las inyecciones intravítreas, debido a su capacidad de liberar fármacos de manera controlada y reducir la frecuencia de administración. En estudios preclínicos, las formulaciones basadas en SLNs y NLCs

han mostrado una liberación sostenida del fármaco hasta por 24 horas, lo que representa una mejora respecto a los tratamientos tradicionales, que suelen requerir aplicaciones frecuentes a lo largo del día (33).

Otro aspecto relevante del uso de nanopartículas en el tratamiento de enfermedades oculares es la reducción de la toxicidad sistémica y la minimización de efectos adversos locales, como la inflamación ocular y la irritación. La encapsulación de fármacos en SLNs y NLCs permite una mejor tolerancia ocular, reduciendo la necesidad de conservantes y aditivos que pueden generar efectos indeseados. Además, la reducción en la frecuencia de dosificación mejora la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes, un factor crítico en la efectividad de terapias prolongadas para enfermedades crónicas (33). Una comparación general de las principales características de estas tres nanopartículas se resume en la Tabla 3.

TABLA 3. COMPARACIÓN DE TRES TIPOS DE NANOPARTÍCULAS REVISADAS

Tipo	Características principales	Aplicaciones
SLNs	Alta estabilidad, liberación sostenida	Terapia antiangiogénica
NLCs	Mayor capacidad de carga, flexibilidad	Transporte antiinflamatorios
CNLCs	Carga positiva, mejor adhesión a tejidos	Mayor retención ocular

A pesar de que existen desafíos en la fabricación a gran escala y en la estandarización de estas formulaciones, algunos productos basados en LNPs, como Ikervis® y Cequa®, han logrado alcanzar el mercado, demostrando la viabilidad comercial de estas tecnologías. La investigación futura en este campo se centra en mejorar los métodos de producción, personalizar las formulaciones según las características genéticas y anatómicas de los pacientes, y optimizar la penetración de las nanopartículas en los tejidos oculares más profundos (33).

En conclusión, aunque las terapias con LNPs aún se encuentran en fase de investigación preclínica, los resultados actuales apuntan a que podrían constituir una alternativa realista a las terapias convencionales, al mejorar parámetros como la biodisponibilidad ocular y reducir la frecuencia de administración (33).

4.1.2. AGENTES ANTI- VEGF

La angiogénesis es fundamental en la progresión de la DMAE húmeda y la RD proliferativa, dos de las principales causas de pérdida de visión en adultos. Ambas enfermedades se caracterizan por el crecimiento anómalo de vasos sanguíneos en la retina, proceso que está impulsado por el VEGF (20).

Los agentes anti-VEGF, como ranibizumab, bevacizumab y aflibercept, han demostrado eficacia en el control de la angiogénesis patológica ocular, al reducir la proliferación de vasos sanguíneos anómalos. Sin embargo, la necesidad de administrar inyecciones intravítreas de forma repetida representa un desafío en la práctica clínica debido a los riesgos asociados, como infecciones intraoculares (endoftalmitis) o hemorragias dentro del ojo. Las formulaciones basadas en nanopartículas han mostrado mejorar la biodisponibilidad de estos fármacos, prolongando su efecto terapéutico y reduciendo la exposición sistémica (20).

Un avance significativo en la terapia con nanopartículas ha sido la reducción de la frecuencia de las administraciones de anti-VEGF. Estudios recientes indican que la encapsulación de estos fármacos en nanopartículas permite una liberación sostenida en el vítreo ocular, disminuyendo la necesidad de inyecciones mensuales y reduciendo los riesgos asociados con el procedimiento (20).

Las nanopartículas de poliácido láctico-co-glicólico (PLGA) han sido ampliamente estudiadas para la administración de anti-VEGF, demostrando una alta eficiencia en la encapsulación y una liberación controlada del fármaco durante varias semanas. Por otro lado, los sistemas basados en LNPs han mostrado una excelente biocompatibilidad y prolongan la permanencia del fármaco en los tejidos oculares. Comparativamente, las LNPs ofrecen mejor estabilidad del fármaco y menor toxicidad ocular en estudios preclínicos (20).

Los estudios *in vitro* han demostrado que las formulaciones con nanopartículas que contienen agentes anti-VEGF son efectivas para inhibir la proliferación de células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos. Además, en modelos animales, estas formulaciones han mostrado una reducción notable en la progresión de la neovascularización retiniana, con efectos terapéuticos que se mantienen a lo

largo del tiempo. Estos resultados indican que la nanotecnología podría jugar un papel clave en el tratamiento de enfermedades oculares relacionadas con la angiogénesis (20).

En conclusión, el uso de nanopartículas para transportar agentes anti-VEGF se perfila como una alternativa prometedora a las terapias actuales para la RD y la DMAE, especialmente por su capacidad para mejorar la eficacia, reducir la frecuencia de administración y minimizar los efectos secundarios asociados a las inyecciones intravítreas repetidas. (20).

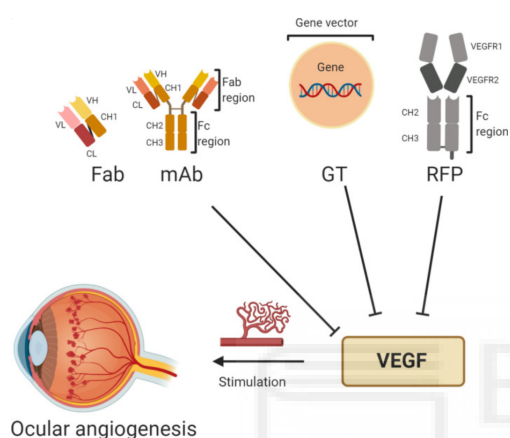


FIGURA 9. Modalidades moleculares representativas de agentes anti-VEGF para tratar la angiogénesis ocular. Cada una de estas estrategias se conecta con el VEGF a través de líneas que representan su acción inhibitoria, bloqueando la activación de VEGF y reduciendo la angiogénesis anómala en la retina (20).

La Figura 9 muestra los enfoques más importantes en el tratamiento de enfermedades oculares relacionadas con el VEGF. Las terapias basadas en anticuerpos monoclonales, la terapia génica y las proteínas de fusión han revolucionado la oftalmología al ofrecer tratamientos más eficaces y personalizados. Entre ellas, la Figura 10 muestra distintos sistemas nanoparticulados diseñados para la administración sostenida de anticuerpos monoclonales anti-VEGF. En este contexto, las LNPs se presentan como vehículos prometedores para una administración sostenida y dirigida de estos agentes terapéuticos, mejorando la eficacia del tratamiento y reduciendo la frecuencia de inyecciones intravítreas. Este avance es crucial en la lucha contra la ceguera asociada a enfermedades vasculares de la retina, como la DMAE y la RD (20).

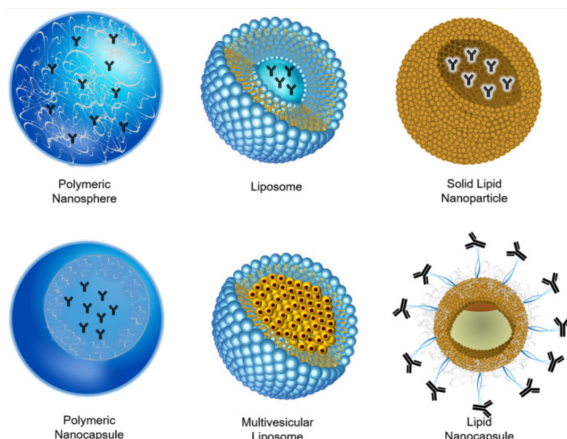


FIGURA 10. *Sistemas nanoparticulados representativos diseñados para la administración de agentes anti-VEGF, con mAb como carga terapéutica (20).*

4.2 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN RETINOPATÍA DIABÉTICA

4.2.1. N- PALMITOILETANOLAMIDA ENCAPSULADA EN TRANSPORTADORES LIPÍDICOS NANOESTRUCTURADOS

Una de las nuevas propuestas terapéuticas más destacadas es el desarrollo de una formulación oftálmica innovadora que utiliza NLCs e incorpora N-palmitoiletanolamida (PEA), un compuesto natural conocido por sus propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras. Esta formulación tiene como objetivo mejorar la administración de PEA en la retina para el tratamiento de enfermedades como la RD. Se compararon dos métodos de formulación para obtener las nanopartículas: *High Shear Homogenization* (HSH) y HSH combinada con ultrasonido (HSH/US). Ambos métodos se basan en la aplicación de fuerzas mecánicas para reducir el tamaño de partícula y dispersar los componentes lipídicos en fase acuosa. Sin embargo, el método HSH/US introduce una etapa adicional de sonicación, que aplica ondas ultrasónicas de alta frecuencia para romper aún más las gotas lipídicas, lo que permite una reducción más eficiente del tamaño y una distribución más homogénea (34).

Los resultados mostraron que las nanopartículas obtenidas con el método HSH/US (NLC1) fueron significativamente más pequeñas y homogéneas, con un tamaño medio de 264.5 nm y una eficiencia de encapsulación del 82.3%. En comparación,

las nanopartículas preparadas con HSH (NLC2) presentaron un tamaño más grande (731.2 nm) y una eficiencia de encapsulación más baja (20.6%). Además, NLC1 presentó un potencial zeta de -37.1 mV, lo que sugiere una buena estabilidad física, mientras que NLC2 mostró una mayor inestabilidad (Figura 11) (34).

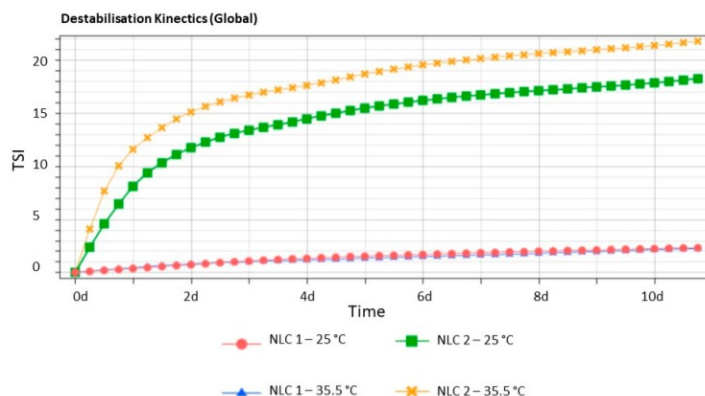


FIGURA 11. Cinética de desestabilización de NLC₁ y NLC₂ almacenados por 14 días a 25 y 35,5°C, evaluada mediante el índice de estabilidad (TSI) del sistema Turbiscan®. Este dispositivo analiza la estabilidad física de formulaciones coloidales, como nanopartículas, siguiendo fenómenos como sedimentación, creaming o agregación. Un menor valor de TSI indica mayor estabilidad. NLC₁ mostró mayor estabilidad que NLC₂, especialmente a temperaturas altas, donde NLC₂ presentó un aumento significativo del TSI (34).

Adicionalmente, como se muestra en las Figuras 12 y 13, la formulación redujo significativamente los niveles de TNF- α en ratas diabéticas, indicando un efecto antiinflamatorio (Figura 12), y permitió la detección de PEA en retina tras administración tópica, evidenciando una liberación sostenida (Figura 13). No se observaron signos de irritación ocular, confirmando su buena tolerancia (34).

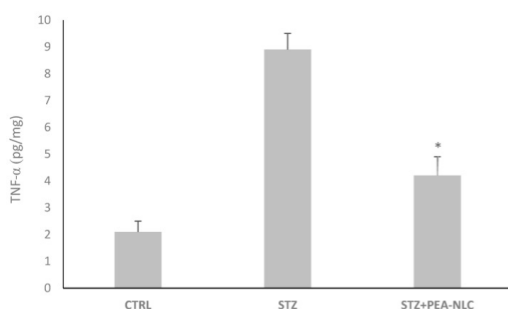


FIGURA 12. Niveles retinianos de TNF- α 10 días después de la inyección de estreptozotocina (STZ). El grupo tratado con la formulación PEA-NLC mostró una reducción significativa de TNF- α en comparación con el grupo STZ no tratado (* $p < 0.05$), lo que indica un efecto

antiinflamatorio de la formulación (34).

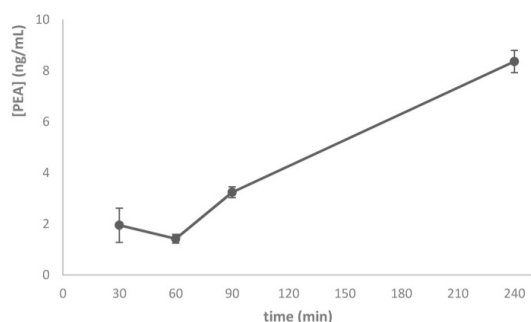


FIGURA 13. Distribución de PEA en retina tras la administración de una dosis única de la formulación PEA-NLC. La concentración retiniana de PEA aumentó progresivamente hasta las 4 horas posteriores a la instilación, lo que sugiere una liberación sostenida del fármaco en el tejido ocular (34).

En resumen, la formulación PEA-NLC (NLC1) permitió una mejor distribución de PEA en la retina, mostrando un notable efecto antiinflamatorio en el tratamiento de la RD. Además, presentó buena estabilidad, tolerancia ocular y un perfil farmacológico prometedor, lo que justifica su estudio en ensayos clínicos en humanos para evaluar su potencial terapéutico (34).

4.2.1. VILDAGLIPTINA ENCAPSULADA EN NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS

Para mejorar la terapia ocular, se diseñó un sistema de liberación usando ocuserts, que son dispositivos oculares en forma de pequeños parches o discos diseñados para liberar fármacos de manera controlada sobre la superficie del ojo. En este caso, los ocuserts fueron cargados con SLNs que encapsulan vildagliptina (VLD), con el objetivo de potenciar su acción local y reducir los efectos sistémicos. Se probaron varias formulaciones de SLNs, seleccionando la más adecuada en función de parámetros como tamaño de partículas, eficiencia de encapsulación y perfil de liberación del fármaco, como se resume en la Tabla 4 (35).

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE FORMULACIONES DE SLNs DE VLD

Formulación	Tamaño (nm)	PDI	Zeta (mV)	EE (%)	% VLD liberado en 24h
Run 3	137,8 ± 2,4	0,256	-18,1	43,4 ± 3,2	57,0 ± 4,0
Run 4	122,4 ± 1,1	0,120	-19,7	57,2 ± 1,3	64,6 ± 2,6

Run 7	258,0 ± 2,1	0,373	-21,3	22,4 ± 1,5	27,6 ± 2,7
VLD libre	-	-	-	-	~90% en 4 h

Nota: Se observa que la formulación nanoencapsulada (Run 3) reduce significativamente la velocidad de liberación frente a la VLD libre, lo que favorece una liberación sostenida (35).

La formulación más prometedora (Run 3) presentó un tamaño de partícula de 137,8 ± 2,4 nm, una eficiencia de encapsulación del 43,4 ± 3,2% y un índice de polidispersidad de 0,256, lo que favorece la absorción corneal y el mantenimiento en la superficie ocular. La micrografía SEM de esta formulación, mostrada en la Figura 14, evidencia una forma esférica y distribución homogénea de las nanopartículas. Estas propiedades son clave en el tratamiento tópico de enfermedades oculares como la RD (35).

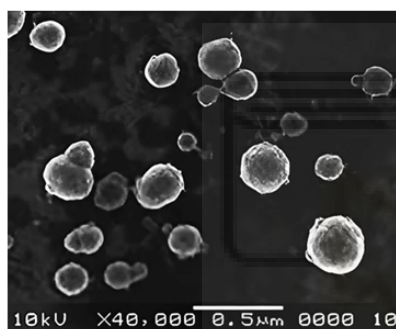


FIGURA 14. Micrografía SEM de SLNs de VLD (formulación Run 3), mostrando forma esférica y distribución homogénea (35).

Una vez seleccionada la formulación Run 3, esta se incorporó en ocuserts utilizando un diseño experimental llamado Box-Behnken, que permitió optimizar las proporciones de los polímeros y la membrana responsable de controlar la liberación del fármaco. Este diseño facilita el estudio simultáneo de varios factores sin la necesidad de realizar experimentos en condiciones extremas o peligrosas (35).

TABLA 5. EVALUACIÓN DE OCUSERTS CARGADOS CON SLNs DE VLD

Formulación	Peso (mg)	Grosor (mm)	pH superficial	Resistencia (FE)	Carga de VLD (%)
VSO- 12	31,8 ± 0,4	0,76 ± 0,04	7,34 ± 0,19	105 ± 1,3	97,7 ± 2,5
VSO- 5	28,9 ± 0,4	0,47 ± 0,02	7,24 ± 0,12	84 ± 2,1	94,6 ± 1,3
VSO- 7	30,2 ± 0,5	0,59 ± 0,03	6,85 ± 0,27	94 ± 3,1	88,2 ± 1,2

Las características físicas y químicas de las distintas formulaciones de ocuserts cargados con SLNs de VLD se resumen en la Tabla 5. En ella se observa que la formulación VSO-12 presenta un peso, grosor, pH superficial, resistencia mecánica y carga de fármaco adecuados para aplicaciones oftálmicas, destacando por su estabilidad y alta carga de VLD (35)

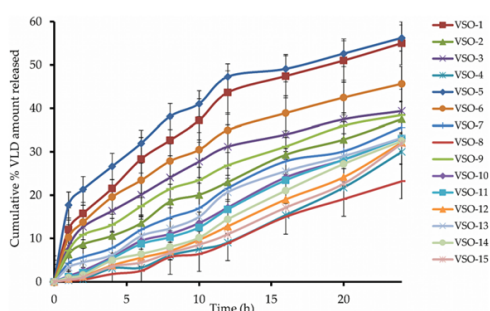


FIGURA 15. Porcentaje de liberación a las 24 h, según diseño Box-Behnken (35).

En cuanto a la liberación del fármaco, la Figura 15 muestra el porcentaje de VLD liberado a las 24 horas según el diseño Box-Behnken, indicando una liberación bifásica con aproximadamente un 35% del fármaco liberado en ese periodo. Este perfil de liberación sugiere que la formulación podría reducir la frecuencia de administración necesaria en el tratamiento de la RD (35).

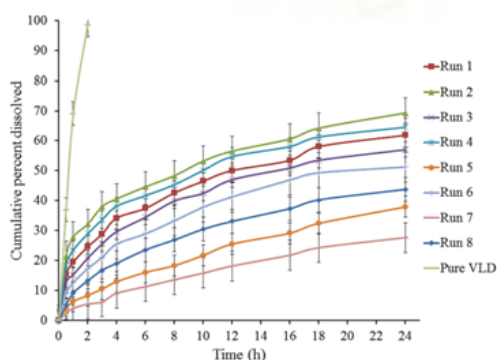


FIGURA 16. Perfil de disolución comparativo de VLD-SLN y VLD libre en buffer pH 7.4 durante 24 h (35).

Finalmente, la comparación del perfil de disolución entre VLD encapsulado en SLNs y VLD libre se presenta en la Figura 16. En esta figura se observa que el fármaco libre (línea "Pure VLD") muestra una liberación rápida en las primeras horas, alcanzando aproximadamente un 90 % de disolución en las primeras 4 horas. Mientras que las formulaciones de VLD encapsulado en SLNs (líneas Run 1 a Run 8) presentan una liberación más lenta y sostenida a lo largo de las 24 horas, sin superar el 70 % de disolución. Esto indica que la encapsulación en SLNs permite

una liberación controlada del fármaco, lo cual puede mejorar su biodisponibilidad ocular y reducir los efectos adversos asociados al VLD libre (35).

4.3 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

4.3.1. ATORVASTATINA NANOENCAPSULADA

Con el objetivo de ofrecer una alternativa tópica no invasiva para el tratamiento de la DMAE, se desarrolló y evaluó una nueva formulación oftálmica basada en atorvastatina (ATS) encapsulada en SLNs. Aunque la ATS es conocida por sus propiedades hipolipemiantes, sus efectos pleiotrópicos, incluyendo acciones antiinflamatorias y antioxidantes, la hacen interesante para tratar enfermedades degenerativas oculares. Sin embargo, su aplicación a nivel ocular no es sencilla, ya que tiene una baja solubilidad, un peso molecular elevado y una biodisponibilidad limitada cuando se administra por vía sistémica (36).

La formulación de ATS encapsulada en SLNs permitió superar varias de estas barreras farmacotécnicas. Desde el punto de vista tecnológico, se logró un tamaño de partícula controlado y uniforme ($256,3 \pm 10,5$ nm), en contraste con la suspensión tradicional de ATS, donde el tamaño de partícula era superior a 1000 nm y no estaba controlado. Además, la eficiencia de encapsulación alcanzada en las SLNs fue alta, con un $73,1 \pm 1,5$ %, asegurando una mayor concentración del principio activo en la formulación (36).

Las SLNs de ATS presentaron alta, además, liberación sostenida (58,5% en 96 h), frente al 100% en 20 h de la suspensión convencional, como se observa en las curvas de liberación *in vitro* mostradas en la Figura 17. Incrementaron la permeabilidad corneal y alcanzaron el segmento posterior del ojo, detectándose en la retina, algo que no fue posible con la suspensión. Además, mostraron estabilidad tras 12 meses y protección frente a fotodegradación. La formulación fue bien tolerada a nivel ocular y compatible con procesos de esterilización por autoclave, lo que refuerza su potencial aplicación clínica. (36).

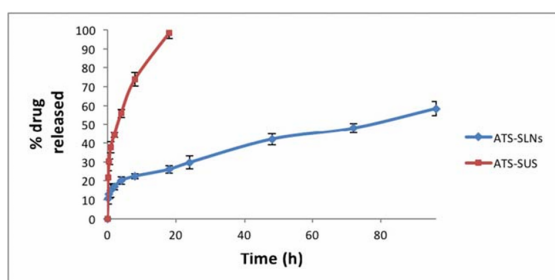


FIGURA 17. *Curvas de liberación in vitro de ATS desde una suspensión (ATS-SUS) y desde SLNs (ATS-SLN) en fluido lagrimal simulado. La formulación SLN muestra una liberación sostenida hasta 96 h (36).*

En conjunto, la formulación ATS-SLN no solo mejoró la liberación y estabilidad de la ATS, sino que también permitió alcanzar niveles terapéuticos en el segmento posterior del ojo tras administración tópica, superando así las múltiples barreras que normalmente limitan el acceso a estas áreas (36).

4.3.2. SISTEMA Que/mR150-NLSNs

Se desarrollaron nanopartículas lipídicas sólidas nanoestructuradas (NSLNs) que incorporan quercetina (Que.) y microRNA-150 (mR150), modificadas con el péptido Nano-Gly-Arg (NGR) para dirigirse a células endoteliales en la neovascularización coroidea (CNV), uno de los procesos clave en la progresión de la DMAE. Las nanopartículas obtenidas fueron esféricas, con un tamaño cercano a los 200 nm (Figura 18) (37).

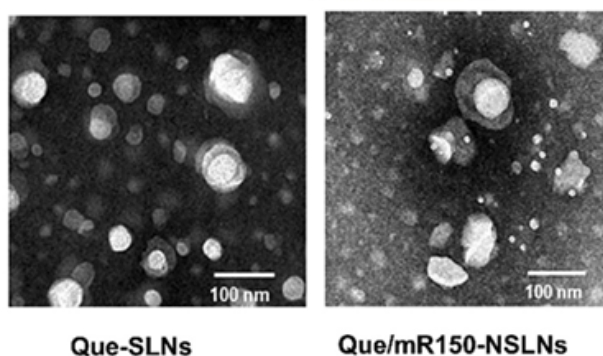


FIGURA 18. *Micrografía electrónica de transmisión (TEM) de las nanopartículas Que/mR150-NLSNs, mostrando morfología esférica regular y buena dispersión (37).*

TABLA 6. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LAS FORMULACIONES DE Que- NSLNs Y Que/mR150- NSLNs

Formulación	NGR (%)	Tamaño (nm)	Polidispersión	Zeta potencial (mV)
Que-NSLNs	5	115.67 ± 1.44	0.31 ± 0.02	+51.88 ± 1.51
Que/mR150-NSLNs	5	209.33 ± 2.63	0.15 ± 0.02	+21.29 ± 2.12

Nota: La incorporación de mR150 aumentó el tamaño y redujo el potencial zeta, probablemente por la neutralización de la carga superficial (37).

Las NSLNs mostraron una buena eficiencia de encapsulación y una liberación controlada del fármaco. En comparación con la Que. libre, que se libera completamente en 4 horas, la formulación nanoencapsulada liberó alrededor del 80% en 50 horas (Figura 19) (37).

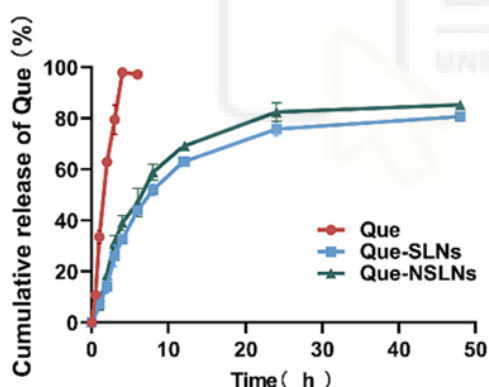


FIGURA 19. Perfil de liberación in vitro de Que. desde formulaciones libres y nanoparticuladas. Las NSLNs permiten una liberación sostenida (37).

Además, al estudiar la estabilidad en humor vítreo, se observó que tanto la Que. como el mR150 estaban mejor protegidos frente a la degradación cuando iban encapsulados (37).

En ensayos de captación celular en células endoteliales humanas (HUVECs), las NSLNs modificadas con un 5% de péptido NGR presentaron la mayor internalización intracelular. Aumentar más la proporción de péptido no mejoró la captación y, de hecho, incrementó el tamaño de las partículas, lo cual puede ser contraproducente (37).

Tras la administración intravítrea en ratones con CNV inducida por láser, se observó que las NSLNs se acumularon principalmente en la retina externa y el RPE, mostrando buena penetración a través de las barreras oculares. La intensidad de fluorescencia fue mayor en los ojos tratados con NSLNs que con SLNs convencionales (37).

En cuanto al efecto terapéutico, se comprobó una reducción significativa del área de CNV en los ratones tratados con la formulación co-cargada Que/mR150-NSLNs, siendo superior a las formulaciones que llevaban solo uno de los principios activos, como se muestra en la Figura 20 (37).

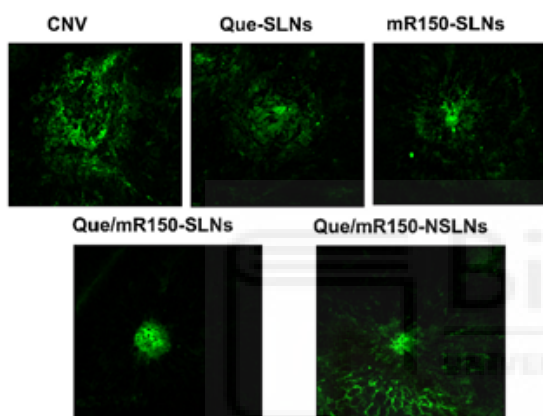


FIGURA 20. Reducción del área de CNV en ratones tratados. La formulación Que/mR150-NSLNs mostró el mayor efecto antiangiogénico (37).

A nivel molecular, el tratamiento con NSLNs redujo significativamente la expresión de HIF-1 α y CXCR4, genes relacionados con hipoxia y angiogénesis. También se observó una recuperación de los niveles de mR150 en la retina, en comparación con los ratones con CNV no tratados. El análisis histológico no mostró signos de inflamación ni daño tisular, lo que sugiere que el sistema es bien tolerado y seguro para su uso ocular (37).

4.4 OPTIMIZACIÓN DE FORMULACIONES LIPÍDICAS PARA ENFERMEDADES RETINIANAS

4.4.1. OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN DE TRANSPORTADORES LIPÍDICOS NANOESTRUCTURADOS CON PANTOPROFENO

En el estudio Maria Rincon et al. (2002), se desarrolló una formulación optimizada de LNPs (PF-NLCs-N6) con pranoprofeno, aplicando la metodología Quality by Design y un diseño factorial. El objetivo era ajustar parámetros clave como el tamaño de partícula, polidispersidad, carga superficial y eficiencia de encapsulación (38).

La formulación final presentó un tamaño medio de 214,2 nm y un índice de polidispersidad de 0,266, lo que indica una distribución homogénea y adecuada para la penetración en tejidos. Además, mostró un potencial zeta de -10,81 mV (indicativo de buena estabilidad coloidal) y una eficiencia de encapsulación muy alta (98,33 %), lo que asegura una retención eficaz del fármaco. La morfología de estas nanopartículas se observa en la Figura 21, que muestra la imagen obtenida por microscopía electrónica de barrido (SEM) (38).

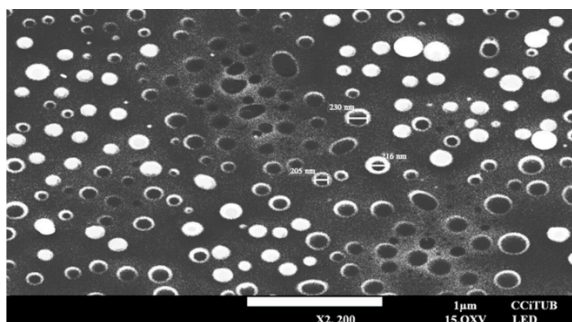


FIGURA 21. *Imagen de SEM de PF-NLC-N6 (38).*

En los ensayos de permeabilidad *ex vivo* con mucosas porcinas, la córnea destacó por su alta tasa de permeación (5,02 $\mu\text{g/h}$) y rápida absorción (0,09 h). También se observó una notable retención del fármaco en mucosas como la sublingual y la bucal, lo que sugiere una acción prolongada. A nivel sistémico, los niveles plasmáticos estimados fueron bajos, lo que indica un riesgo mínimo de efectos secundarios (38)

En cuanto a la seguridad ocular, el test HET-CAM confirmó que la formulación no causa irritación (Figura 22), y los ensayos de estabilidad demostraron que las propiedades físico-químicas se mantuvieron estables durante 90 días tanto a 25 °C como a 4 °C, sin signos de agregación de partículas (38).

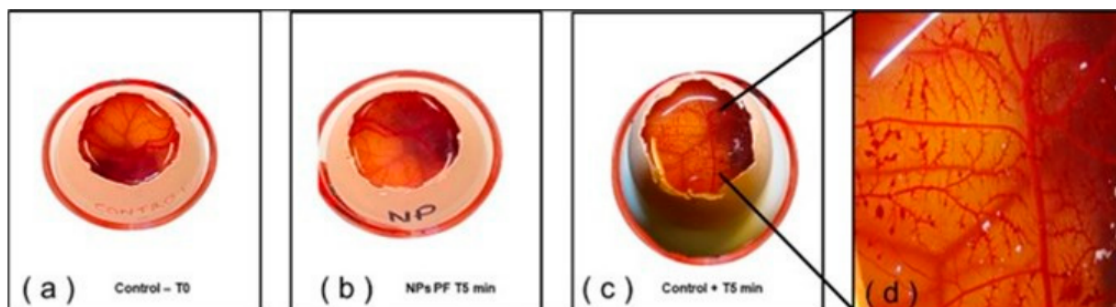


FIGURA 22. *Ensayo HET-CAM (Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane), una prueba alternativa in vivo utilizada para evaluar la irritación y toxicidad de sustancias sobre la membrana corioalantoidea de embriones de pollo, sin necesidad de emplear animales vertebrados adultos (41). En la imagen se comparan diferentes condiciones de tratamiento: (a) control negativo con solución salina, (b) nanopartículas sin irritación visible (PF-NPLCs-N6), (c) control positivo con hidróxido de sodio al 0.1 N, y (d) lesiones hemorrágicas, vasodilatación y coagulación inducidas por el control positivo (39).*

En resumen, esta formulación de NLCs con pranoprofeno demostró ser eficaz, estable y segura, con alta permeabilidad y retención en tejidos oculares y mucosas, y sin generar irritación ocular. Todo ello refuerza su potencial para aplicaciones clínicas en el tratamiento de procesos inflamatorios a nivel local (38).

4.4.2. RESTAURACIÓN DE LA BARRERA HEMATORRETINIANA MEDIANTE NANOPARTÍCULAS DE DEXAMETASONA PALMITATO

En este estudio se diseñaron nanopartículas de dexametasona palmitato (DXP) como una suspensión transparente para inyecciones intravítreas, buscando optimizar su tamaño y estabilidad con distintos surfactantes: PEG-40 estearato, Pluronic F68 y Pluronic F127. La formulación más efectiva se obtuvo con Pluronic F127, que permitió obtener nanopartículas amorfas, monodispersas y de unos 35 nm, adecuadas para su uso ocular gracias a su baja opacidad (40).

El análisis por difracción de rayos X (XRPD) y TEM confirmó la naturaleza amorfa de las partículas y una eficiencia de encapsulación del 99 %, lo que evitó la cristalización del fármaco y mejoró su estabilidad (Figura 23) (40).

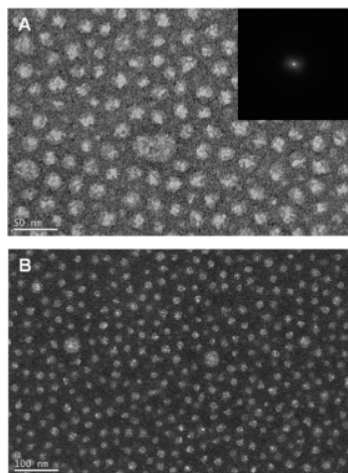


FIGURA 23. Imágenes de TEM de las nanopartículas de DXP a concentraciones de 0.2 mg/mL (A) y 0.04 mg/mL (B). Las imágenes muestran partículas bien definidas y distribuidas uniformemente. El recuadro en A corresponde al patrón de transformada rápida de Fourier (FFT), que indica la naturaleza amorfa de las nanopartículas, en concordancia con los resultados de XRPD, lo que confirma la ausencia de cristalización del principio activo y una alta eficiencia de encapsulación (99%) (40).

La suspensión final contenía 0.75 mg/mL de DXP, con una transmitancia de luz del 96 % a 850 nm. Sin embargo, al conservarla a 4 °C, las nanopartículas tendían a precipitar. Para evitarlo, se aplicó liofilización usando trehalosa como crioprotector, encontrando que una concentración del 2.5 % era suficiente para conservar la estabilidad tras la reconstitución (40).

Para evaluar la eficacia de la formulación en la restauración de la BRB, se realizaron inyecciones intravítreas en conejos, seguidas de la alteración de la BRB mediante VEGF recombinante. A través de la medición de la filtración de fluoresceína, se comprobó que una sola inyección de nanopartículas cargadas con DXP restauró la BRB en el 80 % de los casos tras una semana y en el 90 % al mes. No obstante, a los dos meses el efecto disminuyó notablemente, probablemente por la rápida eliminación de las nanopartículas debido a su pequeño tamaño (40).

En conjunto, los resultados indican que esta formulación con Pluronic F127 es eficaz a corto plazo en la restauración de la BRB y podría ser útil para tratar enfermedades retinianas. Aun así, su efecto limitado en el tiempo sugiere que sería necesario optimizarla, ya sea aumentando el tamaño de las partículas o desarrollando sistemas de liberación prolongada que mantengan su acción terapéutica por más tiempo (40).

4.4.3. EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICO-ADN PARA LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN ENFERMEDADES RETINIANAS

Este estudio evaluó el uso de nanopartículas lipídico-ADN (Lipid-DNA NPs) como vehículos de liberación sostenida de fármacos para tratar enfermedades retinianas como la DMAE y la RD. Se evaluaron distintas vías de administración, intravítrea y subconjuntival, en modelos *ex vivo* con ojos porcinos y en modelos *in vivo* en ratas, observando su distribución, adhesión y retención en el tejido ocular (41).

En los ensayos *ex vivo*, las formulaciones U4T-12 y U6T-18 destacaron por su alta retención tras la inyección intravítrea. U4T-12 incluso superó la señal fluorescente inicial a las 2 horas (112 %), mientras que U6T-18 mantuvo alrededor del 40 %. En contraste, el control libre (Atto-488) fue eliminado en menos de 8 horas (Figura 24) (41).

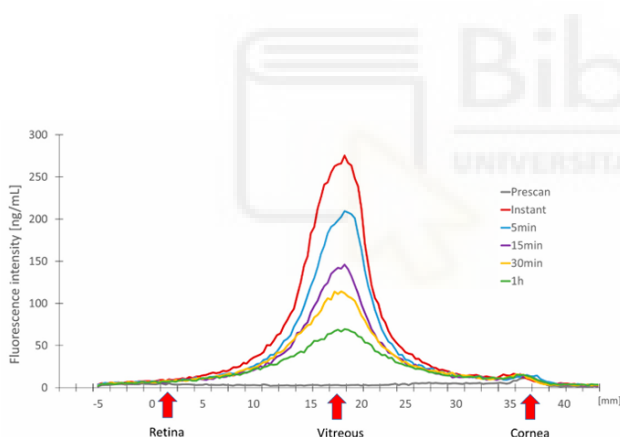
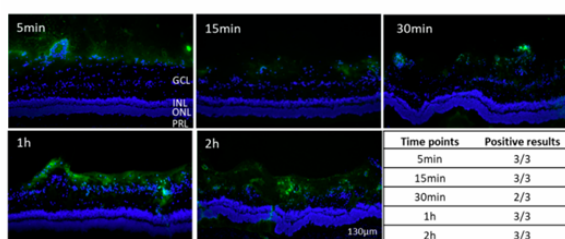


FIGURA 24. Perfil de fluorescencia a lo largo del eje óptico tras inyección intravítrea de Lipid-DNA NPs en ojos porcinos *ex vivo*. Se observa disminución progresiva por difusión (41).

El análisis por microscopía fluorescente (FM) evidenció que ambas formulaciones se adherían a la retina, principalmente a la capa de células ganglionares (GCL), con penetración hacia la capa nuclear interna (INL) y una profundidad media de alrededor de 120 μm a las 2 horas post-inyección (Figura 25) (41).

B U4T-12



B U6T-18

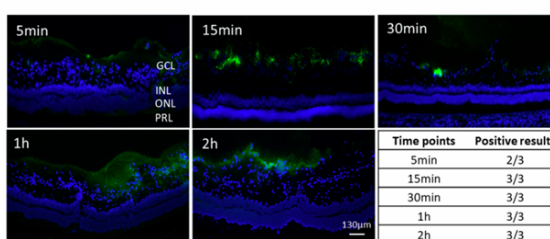


FIGURA 25. Microscopía fluorescente (FM) de retina tras administración de Lipid-DNA NPs. Se observa fuerte adhesión a la GCL y penetración a capas más profundas (41).

En los modelos *in vivo* de rata, ambas formulaciones permanecieron detectables en la retina hasta 5 días tras la inyección intravítrea. U4T-12 mostró una adhesión más localizada, mientras que U6T-18 se distribuyó de forma más difusa por el tejido. En comparación, el control fue eliminado antes de las 24 horas (Figura 26) (41).

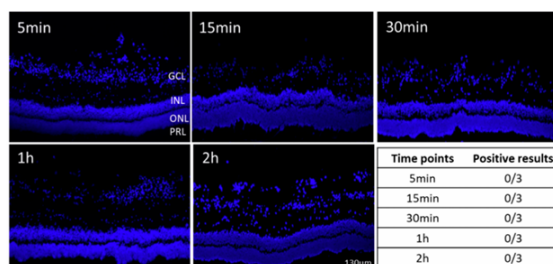


FIGURA 26. Retención y difusión de Lipid-DNA NPs en ojos de rata, hasta 5 días tras inyección. El control se elimina rápidamente, a diferencia de las nanopartículas (41).

También se evaluó la vía subconjuntival, que permitió la llegada de las nanopartículas a la retina, aunque con menor intensidad que la vía intravítrea. Esto sugiere que la vía subconjuntival podría ser una alternativa menos invasiva para tratamientos sostenidos (41).

En resumen, las Lipid-DNA NPs demostraron un buen perfil de retención y penetración en la retina, con resultados positivos tanto en modelos *ex vivo* como *in vivo*. Las formulaciones U4T-12 y U6T-18 ofrecen un enfoque prometedor para terapias prolongadas en enfermedades retinianas, y la vía subconjuntival podría valorarse como complemento menos invasivo (41).

4.4.4. AVANCES EN EL DISEÑO DE NANOCARRIERS PARA MEJORAR LA BIODISPONIBILIDAD RETINIANA: INFLUENCIA DEL TAMAÑO, CARGA Y FUNCIONALIZACIÓN

La nanomedicina representa un gran avance en el tratamiento de patologías del segmento posterior del ojo, como la DMAE y la RD (42). En esta revisión se han recogido investigaciones recientes centradas en nanopartículas capaces de alcanzar tejidos profundos como la retina y el humor vítreo.

Los estudios coinciden en que los nanocarriers más utilizados son liposomas, SLN, NLC, dendrímeros y micelas poliméricas. Las formulaciones con tamaños de entre 100 y 200 nm mostraron mejor retención y penetración retiniana frente a partículas mayores a 500 nm. Asimismo, aquellas con carga superficial positiva, entre +30 y +45 mV, facilitaron la adhesión a mucinas oculares, prolongando su permanencia en el ojo y favoreciendo su absorción (42).

Para potenciar su eficacia, se emplearon estrategias de funcionalización como el recubrimiento con polímeros bioadhesivos (quitosano, ácido hialurónico), la conjugación con péptidos penetrantes como penetratin, y su incorporación en hidrogeles o lentes de contacto (42).

Entre los resultados experimentales más destacados figura el uso de liposomas catiónicos con colesterol-hemisuccinato (CHS) para transportar triamcinolona. Estos alcanzaron un tamaño de 176 nm y una carga de +41,1 mV, con alta penetración retiniana. También se desarrollaron dendrímeros funcionalizados con penetratin que permitieron la transfección génica mediante un plásmido pRFP, con nanopartículas de 154 nm y +29,9 mV de carga (42).

Otra formulación relevante fue la de SLN combinados con inhibidores de bombas de flujo como PEG-600 y Tween 80. Aunque su carga era negativa (-3,19 mV), lograron una acumulación sostenida de ketoconazol en el vítreo en modelos animales (43). Por otro lado, micelas poliméricas con dexametasona, de 14,5 nm de tamaño y carga cercana a cero, mostraron una liberación sostenida del fármaco (42).

También se recogieron datos sobre nanocarriers de liberación controlada, es decir, sistemas de transporte de fármacos diseñados para liberar su contenido únicamente en presencia de determinados estímulos. Estos estímulos pueden ser internos, como un pH ácido o niveles elevados de VEGF, o externos, como luz o ultrasonido. Estos sistemas prolongaron la liberación hasta cuatro semanas y lograron una inhibición de la neovascularización un 45 % mayor que los tratamientos anti-VEGF convencionales (43).

Además, se señaló que los tratamientos tópicos tradicionales apenas alcanzan una biodisponibilidad inferior al 5 % en la retina. En cambio, los sistemas

nanotecnológicos pueden multiplicarla por diez, reduciendo la frecuencia de administración y los efectos secundarios sistémicos (44).

Por último, se destacaron estrategias emergentes como el uso de nanopartículas, liposomas, dendrímeros o nanotubos de carbono integrados en lentes de contacto, y el empleo de andamios de nanofibras para regenerar el epitelio pigmentario de la retina. Estas líneas abren nuevas posibilidades terapéuticas para enfermedades degenerativas como la DMAE (44).

5. DISCUSIÓN

5.1 ANÁLISIS CRÍTICO DE LA LITERATURA REVISADA

El tratamiento de enfermedades oculares como la DMAE y la RD sigue siendo un reto importante en oftalmología. Aunque los tratamientos anti-VEGF intravítreos han sido un avance significativo, presentan limitaciones como la necesidad de inyecciones frecuentes y el riesgo de complicaciones. Esto ha motivado el desarrollo de alternativas menos invasivas que mantengan la eficacia del tratamiento y mejoren la calidad de vida del paciente, especialmente en terapias prolongadas. Las LNPs han mostrado buenos resultados, al mejorar la cantidad de fármaco que llega al ojo y prolongar su efecto en el tiempo. Las LNPs han sido utilizadas para administrar anti-VEGF, antiinflamatorios como el pranoprofeno, y moléculas bioactivas, lo que amplía las opciones terapéuticas y mejora el perfil de seguridad de los tratamientos oculares (34,38,40). Un aspecto clave es la aplicación del enfoque "Quality by Design" para optimizar las formulaciones y maximizar su eficacia (38). Sin embargo, aunque los resultados preclínicos son prometedores, la transición a la clínica enfrenta obstáculos, especialmente por la falta de ensayos clínicos a gran escala y las dificultades regulatorias.

5.2 AVANCES Y DESAFÍOS EN EL USO DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS

Uno de los avances más importantes es que las LNPs han demostrado mejorar la penetración ocular y la retención intrarretiniana de fármacos, lo que optimiza su eficacia con dosis más bajas y reduce los efectos secundarios tanto locales como sistémicos (20). Además, el uso de LNPs como vehículos para terapias combinadas o la administración de material genético, como microRNA, abre nuevas posibilidades terapéuticas que no han sido consideradas en los tratamientos tradicionales (37).

Sin embargo, uno de los principales desafíos es asegurar la estabilidad de las nanopartículas en las condiciones fisiológicas del ojo, ya que fenómenos como la renovación constante de las lágrimas y las barreras físico-químicas pueden afectar la biodisponibilidad del principio activo (40). Además, la producción a gran escala de nanopartículas homogéneas sigue siendo un reto importante. La optimización de los procesos de fabricación, la mejora de la reproducibilidad entre lotes y la garantía de estabilidad durante el almacenamiento son elementos clave para la transición hacia la aplicación clínica (35).

5.3 POTENCIAL TERAPÉUTICO EN COMPARACIÓN CON OTROS ENFOQUES TERAPÉUTICOS

Aunque existen otras estrategias, como la terapia génica, el uso de células madre o los dispositivos de liberación implantables, las LNPs ofrecen ventajas claras: no requieren cirugía, pueden administrarse de forma tópica o intravítrea, y cuentan con un excelente perfil de seguridad, además de ser muy versátiles en cuanto a los tipos de fármacos que pueden encapsular.

En comparación, los tratamientos basados en nanopartículas permiten un mejor control de la farmacocinética ocular en relación con los colirios convencionales, siendo además menos invasivos que la cirugía (35).

El desarrollo de formulaciones dirigidas que combinen actividad antiangiogénica, antiinflamatoria y neuroprotectora, como las que utilizan siRNA o microRNAs en combinación con antioxidantes encapsulados en LNPs, podrían ofrecer una terapia multifactorial adaptada a la compleja patogénesis de la DMAE y la RD.

5.4 BRECHAS EN LA INVESTIGACIÓN ACTUAL

Aunque las LNPs muestran un futuro prometedor, varias brechas deben abordarse:

- Limitada evidencia clínica: la mayoría de los estudios disponibles provienen de modelos animales; los resultados deben ser validados en humanos para confirmar su aplicabilidad clínica.
- Desafíos regulatorios: actualmente, no existe una regulación específica para nanopartículas oftálmicas, lo que dificulta la aprobación de productos en el mercado.
- Evaluación de la seguridad a largo plazo: la biodistribución, la eliminación y los posibles efectos acumulativos de las LNPs deben estudiarse a fondo.
- Producción industrial: la complejidad de estos sistemas podría dificultar la producción a gran escala, lo que supone una barrera en la aplicación real.
- Personalización terapéutica: el desarrollo de nanopartículas específicamente adaptadas a las necesidades de cada paciente podría marcar una diferencia importante, pero todavía se necesita más investigación en esta área.
- Impacto económico: ninguno de estos estudios ha evaluado los costes que podría implicar la producción de LNPs.

En resumen, aunque los avances tecnológicos en el campo de las LNPs son muy alentadores, la traslación a la práctica clínica real depende de la superación de estos desafíos.

6. CONCLUSIONES

- Los tratamientos actuales para la DMAE y la RD, especialmente los basados en anti-VEGF, han representado un avance importante, pero todavía presentan ciertas limitaciones, como la necesidad de inyecciones frecuentes o la falta de respuesta en algunos pacientes. Esto resalta la necesidad de seguir investigando alternativas más eficaces y cómodas para los pacientes.
- Las LNPs han demostrado ser una herramienta prometedora para optimizar la administración ocular de fármacos, mejorando la penetración y la liberación sostenida de los medicamentos en los tejidos retinianos.
- Entre las diferentes formulaciones estudiadas, cada tipo de LNPs tiene características específicas que las hacen útiles según el enfoque terapéutico: las SLNs destacan por su estabilidad, las NLCs por su capacidad de carga, y las CNLCs por su buena adhesión a los tejidos oculares.
- Los estudios revisados muestran resultados positivos en modelos preclínicos, tanto en términos de eficacia terapéutica como de tolerancia ocular, lo que sugiere que estas tecnologías tienen un gran valor para ser aplicadas en tratamientos clínicos en el futuro.
 - NLCs con PEA: presentaron efecto antiinflamatorio, buena estabilidad física y distribución retiniana tras administración tópica.
 - SLNs con VLD: lograron una liberación sostenida mediante ocuserts, reduciendo la frecuencia de administración en RD.
 - SLNs con ATS: facilitaron la llegada al segmento posterior del ojo por vía tópica, mejorando su biodisponibilidad y estabilidad.
 - NSLNs con Que. y mRNA-150: permitieron una administración dirigida con efecto antiangiogénico significativo en modelos de DMAE.
 - NLCs con pranoprofeno: destacaron por su alta eficiencia de encapsulación, buena permeabilidad y excelente tolerancia ocular.
 - Nanopartículas de DXP: mostraron eficacia en la restauración de la barrera BRB tras inyección intravítrea.
 - Lipid-DNA NPs: demostraron buena retención y penetración en la retina tras administración intravítrea y subconjuntival.

- CNLCs: ofrecieron una elevada adhesión a los tejidos oculares gracias a su carga positiva, mejorando la retención y biodisponibilidad del fármaco.
- A pesar de los avances, todavía existen desafíos importantes, como la producción a gran escala, la estandarización de las formulaciones y la falta de estudios clínicos en humanos. Superar estos obstáculos será crucial para que estas terapias puedan ser aplicadas de manera segura y efectiva en la práctica clínica.



7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grossniklaus HE, Geisert EE, Nickerson JM. Introduction to the Retina. Progress in Molecular Biology and Translational Science [Internet]. 2015;134(1):383–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26310166/>
2. Kolb H. Simple Anatomy of the Retina by Helga Kolb – Webvision [Internet]. Utah.edu. 2011. Disponible en: <https://webvision.med.utah.edu/book/part-i-foundations/simple-anatomy-of-the-retina/>
3. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. Developments in Ophthalmology. 2016;55:7–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26502225/>
4. Masland Richard H. The Neuronal Organization of the Retina. Neuron [Internet]. 2012 Oct;76(2):266–80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714606/>
5. Pradeep T, Mehra D, Le PH. Histology, Eye. StatPearls [Internet]. 2023 Jan. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335063/>
6. Degeneración macular relacionada con la edad | National Eye Institute [Internet]. www.nei.nih.gov. Disponible en: <https://www.nei.nih.gov/espanol/aprenda-sobre-la-salud-ocular/enfermedades-y-afecciones-de-los-ojos/degeneracion-macular-relacionada-con-la-edad>
7. ¿Existe el riesgo de pérdida de la vista relacionada con la diabetes?-Retinopatía diabética - Síntomas y causas [Internet]. Mayo Clinic. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/diabetic-retinopathy/symptoms-causes/syc-20371611>
8. Carlos. Evaluación de la carga económica de la pérdida de visión y la ceguera legal irreversible en España (2021-2030) [Internet]. Asociación Mácula Retina. 2024. Disponible en: <https://www.macula-retina.es/evaluacion-de-la-carga-economica-de-la-perdida-de-vision-y-la-ceguera-legal-irreversible-en-espana-2021-2030/>
9. Inhibidores de la angiogénesis [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. Cancer.gov; 2018. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-inhibidores-angiogenesis>

10. Degeneración macular asociada con la edad: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. medlineplus.gov. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001000.htm>
11. ¿Tiene DMRE? Salve su visión con la rejilla de Amsler [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2023. Disponible en: <https://www.aao.org/salud-ocular/consejos/tiene-dmre-salve-su-vision-con-una-rejilla-amsler>
12. Atención Primaria y Oftalmología, de la mano para abordar la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) - InfoGeriatría [Internet]. Infogeriatria.com. 2023 [citado 26 may 2025]. Disponible en: <https://www.infogeriatria.com/noticias/20241004/atencion-primaria-y-oftalmologia-de-la-mano-para-abordar-la-degeneracion-macular-asociada-a-la-edad-dmae>
13. elperiodic.com. “Prevención, detección y tratamiento son los pilares para luchar contra el auge de la DMAE” [Internet]. elperiodic.com. 2023 [citado 26 may 2025]. Disponible en: https://www.elperiodic.com/prevencion-deteccion-tratamiento-pilares-para-luchar-contra-auge-dmae_904389
14. Nahla Jemni-Damer, Atocha Guedan-Duran, María Fuentes-Andion, Serrano-Bengoechea N, Nuria Alfageme-Lopez, Armada-Maresca F, et al. Biotechnology and Biomaterial-Based Therapeutic Strategies for Age-Related Macular Degeneration. Part I: Biomaterials-Based Drug Delivery Devices. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology [Internet]. 2020 Nov 3 [citado 26 may 2025];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7670958/>
15. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care. 2012 Feb 1;35(3):556–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22301125/>
16. Boyd K. ¿Qué es la retinopatía diabética? [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2021. Disponible en: <https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/retinopatia-diabetica>

17. Retinopatía diabética | National Eye Institute [Internet]. www.nei.nih.gov. Disponible en: <https://www.nei.nih.gov/espanol/aprenda-sobre-la-salud-ocular/enfermedades-y-afecciones-de-los-ojos/retinopatia-diabetica>
18. Informe mundial sobre la visión [Internet]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331423/9789240000346-spa.pdf>
19. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2014 Feb;2(2):e106–16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104651/>
20. Formica ML, Awde Alfonso HG, Palma SD. Biological drug therapy for ocular angiogenesis: Anti-VEGF agents and novel strategies based on nanotechnology. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2021 Mar 10;9(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33694304/>
21. Teo ZL, Tham YC, Yan Yu MC, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 May;128(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33940045/>
22. Patentimages. ES2385080A1 [Internet]. Disponible en: <https://patentimages.storage.googleapis.com/7b/38/76/4d786ba9d018a8/ES2385080A1.pdf>
23. Battaglia L, Serpe L, Foglietta F, Muntoni E, Gallarate M, Del Pozo Rodriguez A, et al. Application of lipid nanoparticles to ocular drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2016 Jun 24;13(12):1743–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27291069/>
24. H. Muller R, Shegokar R, M. Keck C. 20 Years of Lipid Nanoparticles (SLN & NLC): Present State of Development & Industrial Applications. *Current Drug Discovery Technologies*. 2011 Sep 1;8(3):207–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21291409/>
25. Wang Y, Rajala A, Rajala R. Lipid Nanoparticles for Ocular Gene Delivery. *Journal of Functional Biomaterials*. 2015 Jun 8;6(2):379–94. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-4983/6/2/379>

26. de Boer AG, Gaillard PJ. Strategies to Improve Drug Delivery Across the Blood-Brain Barrier. *Clinical Pharmacokinetics*. 2007;46(7):553–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17596102/>
27. Sánchez A, Diebold Y. Designing lipid nanoparticles for topical ocular drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017 Oct 30;532(1):204–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893582/>
28. González-Fernández FM, Bianchera A, Gasco P, Nicoli S, Pescina S. Lipid-Based Nanocarriers for Ophthalmic Administration: Towards Experimental Design Implementation. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 Apr 1 [citado 26 may 2025];13(4):447. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/4/447>
29. Navarro-Partida J, Castro-Castaneda CR, Santa Cruz-Pavlovich FJ, Aceves-Franco LA, Guy TO, Santos A. Lipid-Based Nanocarriers as Topical Drug Delivery Systems for Intraocular Diseases. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 May 9;13(5):678. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8151015/>
30. Han H, Li S, Xu M, Zhong Y, Fan W, Xu J, et al. Polymer- and lipid-based nanocarriers for ocular drug delivery: Current status and future perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2023 May;196:114770. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36894134/>
31. Pignatello R, Carbone C, Puglia C, Offerta A, Bonina FP, Puglisi G. Ophthalmic applications of lipid-based drug nanocarriers: an update of research and patenting activity. *Therapeutic Delivery*. 2015 Nov;6(11):1297–318. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4155/tde.15.73>
32. Formica ML, Awde Alfonso HG, Palma SD. Biological drug therapy for ocular angiogenesis: Anti-VEGF agents and novel strategies based on nanotechnology. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2021 Mar 10;9(2). Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7947217/>
33. Baig MS, Karade SK, Ahmad A, Khan MA, Haque A, Webster TJ, et al. Lipid-based nanoparticles: innovations in ocular drug delivery. *Frontiers in molecular biosciences* [Internet]. 2024;11:1421959. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39355534/>
34. Puglia C, Santonocito D, Ostacolo C, Maria Sommella E, Campiglia P, Carbone C, et al. Ocular Formulation Based on Palmitoylethanolamide-Loaded Nanostructured Lipid Carriers: Technological and Pharmacological Profile.

- Nanomaterials (Basel, Switzerland) [Internet]. 2020 Aug;10(2):287. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32046269/>
35. El A, Elsayed MMA, Elsayed A, Fouad MA, Mohamed MS, Lee S, et al. Development and optimization of vildagliptin solid lipid nanoparticles loaded ocuserts for controlled ocular delivery: A promising approach towards treating diabetic retinopathy. International Journal of Pharmaceutics X. 2024 Feb 4;7:100232–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38357578/>
 36. Yadav M, Schiavone N, Guzman-Aranguez A, Giansanti F, Papucci L, Perez de Lara MJ, et al. Atorvastatin-loaded solid lipid nanoparticles as eye drops: proposed treatment option for age-related macular degeneration (AMD). Drug Delivery and Translational Research. 2020 Apr 8;10(4):919–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270439/>
 37. Li W, Chen L, Gu Z, Chen Z, Li H, Cheng Z, et al. Co-delivery of microRNA-150 and quercetin by lipid nanoparticles (LNPs) for the targeted treatment of age-related macular degeneration (AMD). Journal of Controlled Release [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Jun 19];355:358–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36738972/>
 38. Rincón M, Espinoza LC, Silva-Abreu M, Sosa L, Pesantez-Narvaez J, Abrego G, et al. Quality by Design of Pranoprofen Loaded Nanostructured Lipid Carriers and Their Ex Vivo Evaluation in Different Mucosae and Ocular Tissues. Pharmaceuticals. 2022 Sep 24;15(10):1185. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ph15101185>
 39. Batista-Duharte A, Gisela Jorge Murillo, Ulpiano Pérez, Tur E, Deivys Leandro Portuondo, Bruno Téllez Martínez, et al. The Hen's Egg Test on Chorioallantoic Membrane. International Journal of Toxicology. 2016 Oct 13;35(6):627–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733445/>
 40. Canioni R, Reynaud F, Leite-Nascimento T, Gueutin C, Guiblin N, Ghermani NE, et al. Tiny dexamethasone palmitate nanoparticles for intravitreal injection: Optimization and in vivo evaluation. International journal of pharmaceutics [Internet]. 2021 Jan;600:120509. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33766637/>
 41. Schnichels S, Simmang D, Löscher M, Herrmann A, de Vries JW, Spitzer MS. Lipid-DNA Nanoparticles as Drug-Delivery Vehicles for the Treatment of Retinal Diseases [Internet]. Disponible en:

<https://www-scopus-com.publicaciones.umh.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85149150831&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28Lipid-DNA+Nanoparticles+as+Drug-Delivery+Vehicles+for+the+Treatment+of+Retinal+Diseases%29&sessionSearchId=daf4e087c00776c515906fdd172fa758>

42. Zhou Y, Xu M, Shen W, Xu Y, Shao A, Xu P. Recent Advances in Nanomedicine for Ocular Fundus Neovascularization Disease Management [Internet]. Disponible en: <https://www-scopus-com.publicaciones.umh.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85187125522&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=daf4e087c00776c515906fdd172fa758&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28Recent+Advances+in+Nanomedicine+for+Ocular+Fundus+Neovascularization+Disease+Management%29&sl=102&sessionSearchId=daf4e087c00776c515906fdd172fa758>
43. Faria MJ, González-Méijome JM, Real Oliveira MECD, carracedo G, Lúcio M. Recent advances and strategies for nanocarrier-mediated topical therapy and theranostic for posterior eye disease [Internet]. Disponible en: <https://www-scopus-com.publicaciones.umh.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85193043414&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=daf4e087c00776c515906fdd172fa758&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28Recent+advances+and+strategies+for+nanocarrier-mediated+topical+therapy++and+theranostic+for+posterior+eye+disease%29&sl=102&sessionSearchId=daf4e087c00776c515906fdd172fa758>
44. Gómez-Garzón M, Martínez-Ceballos MA, Gómez-López A, Rojas-Villarraga A. Aplicaciones de la nanotecnología en el campo de la oftalmología: ¿dónde estamos? Revista Mexicana de Oftalmología. 2020 Aug 31;94(5). Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2604-12272020000500221&lang=es