

SENTIRSE CÓMODO CON LOS DEPÓSITOS

¿Qué relevancia clínica tienen los depósitos en los lentes y pueden ser adecuadamente beneficiosos? **Anna Sulley** nos brinda un informe sobre nuevos hallazgos de investigaciones anunciados en una sesión especial en la **Conferencia Clínica de BCLA 2015**.

La llegada de los primeros lentes de contacto desechables diarios en 1995 pareció ponerle fin a las preocupaciones por los depósitos en el lente. Con la llegada del reemplazo frecuente llevar los lentes para una limpieza profunda, o someterlos a remoción de proteínas regularmente ya no es necesario. Frotar y enjuagar los lentes de contactos, y reemplazarlos según lo programado, llegó a considerarse como suficiente para controlar los depósitos.

En la actualidad vemos un interés renovado en el tema a medida que entendemos mejor la interacción entre los depósitos del lente y el ojo, y las diferencias en la sedimentación entre los materiales modernos. La Asociación Británica de Lentes de Contacto incluyó una sesión de educación en su Conferencia clínica de 2015 para informar sobre los hallazgos que cambian nuestra forma de pensar sobre los depósitos en los lentes de contacto.

Para ponernos en contexto, el profesor Philip Morgan (University of Manchester) afirmó que los depósitos en los lentes mostraban un rango de presentaciones desde discretos e irregulares a velados (Figura 1). Dos de las categorías principales fueron proteínas y lípidos.

Las proteínas fueron abundantes en la película lagrimal y fueron esencialmente cadenas de aminoácidos que podían interactuar con otras cadenas de aminoácidos y tomar formas tridimensionales complejas (Figura 2). Comprender estas formas ayudó a entender lo que sucedía clínicamente.

La forma y la estructura de las proteínas podía cambiar, en la película lagrimal y sobre el lente de contacto, y al hacerlo las proteínas cambiaban de estado "nativo" y/o "activo" a "desnaturalizado" y/o "inactivo". A medida que la proteína se desnaturaliza, se altera su capacidad para desempeñar sus funciones naturales.

La proteína de la lágrima que se comprendió mejor fue la lisozima, la cual, junto con la lipocalina, lactoferrina y IgA secretora, fue abundante en la película lagrimal, con una concentración aproximada de 2mg/ml. Muchas otras proteínas de la película lagrimal fueron identificadas, pero en concentraciones mucho menores (<0.1mg/ml).

Fue importante apreciar el efecto que tuvo sobre las proteínas introducir un lente de contacto en la película lagrimal. Muchos lentes de contacto se "empaparon en proteínas" en poco minutos de uso, dijo Morgan, pero la mayoría de las proteínas eran transparentes y sólo fueron visibles una vez desnaturalizadas cuando su estructura se volvió translúcida.

La lisozima es una proteína antibacteriana que puede interactuar con paredes celulares bacterianas para hidrolizarlas y matar la bacteria. La forma de la proteína fue crítica para permitir que esto suceda.

Hubo dos secuencias de aminoácidos particulares en la lisozima que, en su forma nativa, estaban idealmente colocadas para que suceda esta interacción. A medida que la proteína se desnaturalizó, estos aminoácidos ya no estaban en el lugar adecuado y la lisozima ya no era tan efectiva para matar bacterias.

DIFERENCIAS MATERIALES

Otro punto clave fue que los diferentes materiales atrajeron distintas cantidades de proteína. Los materiales del Grupo IV (contenido acuoso medio/alto e iónicos), como etafilcon A (Johnson & Johnson Vision Care), atrajeron un nivel relativamente alto de proteína, pero tuvo mayor relevancia clínica la naturaleza de la sedimentación.

Con etafilcon A, muchas más de las proteínas (>90 % con Acuvue® 2) estaban en su forma nativa luego que se depositaran sobre (y dentro) del lente. Con algunos materiales,

como lotrafilcon B (Air Optix Aqua, Alcon), aunque depositan menos proteínas, sólo una muy pequeña proporción retiene su actividad (<10%).

El rango de actividad de la lisozima fue sorprendentemente amplio y hubo claras diferencias entre materiales que podían ser importantes clínicamente, dijo Morgan.

Pasando a los depósitos lipídicos (a veces denominados "bultos gelatinosos" cuando aparecen como depósitos discretos en vez de una película lipídica), mientras que hay miles o quizá cientos de diferentes proteínas en la película lagrimal, hubo menos tipos de lípidos. Estos incluyeron esteroides, como el colesterol, ácidos grasos saturados y no saturados, glicéridos y lípidos polares. Los lípidos también podían cambiar su función, pero mediante oxidación y degradación en vez de desnaturalización, dijo.

Nuevamente, distintos materiales interactuaron de forma muy diferente con lípidos. El etafilcon A depositó niveles muy bajos de lípidos (colesterol, ácido oleico y ester metílico de ácido oleico) comparado con algunos hidrogeles de silicona (SiHy) y algunos hidrogeles Grupo II (contenido acuoso medio/alto y no iónicos).

CAMBIAR POSTURAS

Se realizaron intentos de clasificar y describir la presentación clínica de la sedimentación en los lentes de contacto, incluso la Escala Rudko desarrollada en la década de 1970.

En Essential Contact Lens Practice, Veys, Meyler y Davies publicaron un sistema de escalas para la pesadez (grados I-IV), tipo (cristalino, granular, velados, placas) y extensión (porcentaje de cobertura) de los depósitos en los lentes.

Pero, ¿podemos confiar en lo que vemos en la lámpara de hendidura, dado que los niveles observados de proteínas pueden no ser correlativos con los niveles medidos? Desde el punto de vista clínico, hubo pruebas que los niveles altos de depósitos visibles redujeron la agudeza visual de bajo contraste, pero poco para respaldar la asociación entre sedimentación en aumento y comodidad reducida.

El equipo de Morgan había evaluado hacia poco la eficacia antimicrobiana de la película lagrimal tomada de los lentes de contacto y la habilidad de las soluciones de prevenir la desnaturalización de las proteínas. Encontraron que las proteínas extraídas de la película lagrimal tenían "un efecto biocida increíblemente potente" sobre *Pseudomonas aeruginosa*, con índices de destrucción de hasta 6-7 unidades logarítmicas.

Las soluciones desinfectantes de lentes requerían tener una reducción nocturna de 3 unidades logarítmicas. "Con proteínas derivadas de forma natural mantenidas en el lente, estamos obteniendo ese nivel de actividad antimicrobiana y más para muchos de nuestros pacientes. Esto es realmente importante," dijo Morgan, "y sugiere que quizá tener niveles altos de proteínas de la película lagrimal funcional atraídas a materiales puede ser beneficioso."

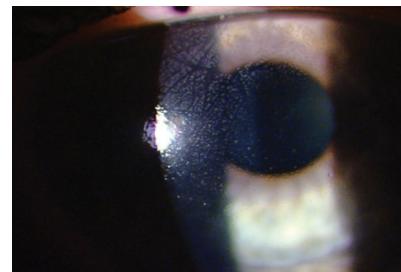


Figura 1. La sedimentación en los lentes blandos difiere en apariencia de una película de proteínas (arriba) a sedimentación discreta de lípidos (abajo).

Un estudio que usó un método de calorimetría de barrido diferencial demostró que una solución multipropósito (un sistema de desinfección dual compuesto de poliaminopropil biguanida y policuaternio) pudo mantener o incluso devolver las proteínas de la película lagrimal desnaturalizada a su forma natural, con un efecto antimicrobiano positivo.

Quizá era hora de pensar distinto sobre la sedimentación de los lentes, concluyó.

FACTORES DE INFLUENCIA

El Dr. Lakshman Subbaraman (University of Waterloo, Canadá) revisó los factores que influyen la sedimentación en lentes de contacto. Las propiedades materiales jugaron un "gran rol", afirmó (Figura 3). Los materiales con alto contenido acuoso tomaron mayores cantidades de proteína, igual que los materiales iónicos, y aquellos con poros de mayores tamaños permitieron mayor penetración en la estructura del lente.

La modificación de los SiHy redujo la sedimentación de lípidos y proteínas comparado con los materiales sin revestimiento, aunque las diferencias no parecieran tener impacto significativo en el desempeño clínico. El tamaño y la carga de los depósitos constituyeron un factor relevante adicional; las proteínas más chicas se depositaron antes sobre los lentes y penetraron la estructura del lente fácilmente.

La lisozima es la mayor proteína depositada sobre los lentes de contacto y compone el 40% del total de las proteínas de la lágrima. Tiene un tamaño molecular pequeño y carga positiva, por lo cual se deposita fácilmente sobre sustratos con carga negativa con un alto contenido acuoso.

Se ha visto que la calidad de la lisozima (desnaturalizada vs. nativa), en vez de la cantidad total, se correlaciona con la comodidad del lente de contacto. Una reducción en la lisozima activa se correlacionó con una reducción en la comodidad.

Una variedad de factores puede impactar la desnaturalización. La edad del lente, factores ambientales, soluciones de cuidado del lente o exposición a ciertos materiales de lentes podrían causar que la lisozima pierda sus sitios activos y a la larga reducir la comodidad. La proteína desnaturalizada también puede actuar como un antígeno y desencadenar una respuesta inmunológica en la conjuntiva papilar, lo cual resulta en conjuntivitis papilar inducida por lentes de contacto (CLPC).

La mayoría de los estudios han observado la cantidad de proteínas depositadas en los lentes de contacto. Los métodos desarrollados y refinados en la Universidad de Waterloo han ayudado a mejorar nuestra comprensión de la sedimentación más allá de la cantidad a 4 factores importantes: selectividad, velocidad, ubicación y cantidad (Figura 4).

Notablemente, la influencia que estos factores tienen sobre la homeostasis de la córnea, y en particular la inflamación, se investigó recientemente. Para ese fin, la última innovación de las técnicas de arte usando electroquimioluminiscencia (Descubrimiento Meso de la Escala) se usaron para demostrar, por primera vez, una correlación directa in vitro entre lisozima desnaturalizada y respuesta inflamatoria mediante un modelo de epitelio corneal.

Descubrieron que los hidrogeles del Grupo IV in vitro depositaban altos niveles de lisozima (>200mg/lente luego de 16h incubación) comparados con otros materiales (<20mg/lente). El etafilcon A depositó >500mg/lente.

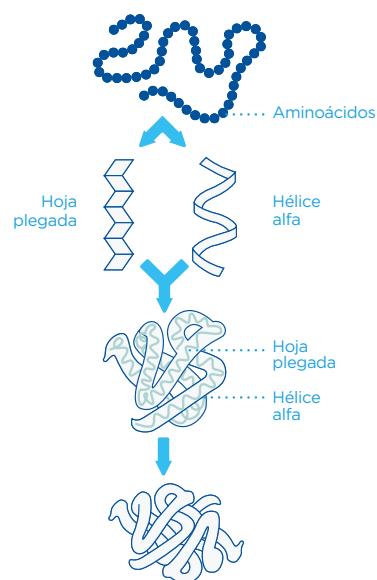


Figura 2. Organización estructurada de proteínas

Estos materiales atrajeron selectivamente lisozima en vez de otros componentes de la lágrima (>90% de proteínas totales) relativo a otros materiales (40-60%).

La sedimentación fue rápida, con cantidades medibles de ingreso de lisozima dentro del primer minuto de incubación. Prácticamente toda la lisozima en el etafilcon A estaba en un estado activo y distribuida de forma uniforme en la mayor parte del material la superficie.

Donde se encontró la lisozima sobre el etafilcon A, tuvo mayor posibilidad de permanecer activa que sobre otros materiales.

Para explorar los beneficios clínicos de estas proteínas en un modelo in vitro, el grupo condujo el primer estudio para determinar el impacto de la lisozima desnaturalizada sobre las células epiteliales de la córnea humana. Encontraron que, a diferencia de la lisozima activa, la forma desnaturalizada redujo la actividad metabólica de las células epiteliales y también pudo alterar la función celular, aunque no era tóxica ni causaba muerte celular. La lisozima desnaturalizada pareció desencadenar la liberación desde estas células de biomarcadores inflamatorios conocidos como citoquinas.

Aunque la importancia del estado de los depósitos de proteínas fue reconocida hace tiempo, ésta fue la primera vez que el impacto de la lisozima desnaturalizada sobre las células de la córnea fue demostrado, dijo el Dr. Subbaraman.

EFFECTOS BENEFICIOSOS

Enfocándonos en los lípidos, el Dr. Subbaraman explicó que, tradicionalmente, se creía que los depósitos de lípidos eran perjudiciales para el uso de lentes de contacto ya que aumentaban el riesgo de adhesión de bacterias, iniciaban una respuesta inmunológica potencial y también alteraban las propiedades de la superficie de los lentes, lo cual reducía la comodidad.

Sin embargo, el Taller Internacional sobre Incomodidad de los lentes de contacto de la Sociedad de la Película Lagrimal y Superficie Ocular (TFOS) sólo encontró tres estudios a la fecha que vinculaban la comodidad y los depósitos lipídicos, y sólo una correlación débil entre sedimentación de colesterol y comodidad fue demostrada. El grupo de la Universidad de Waterloo observó la sedimentación de lípidos luego de 14 días de uso de Acuvue® Oasys® en usuarios sintomáticos y asintomáticos, y encontró niveles significativamente más altos de depósitos - colesterol, esteres de colesterol y trioleína - en el grupo asintomático.

Aunque se necesitan más estudios, estos datos sugieren que la absorción selectiva de ciertos lípidos a ciertos niveles podrían mejorar la comodidad en usuarios de lentes de contacto.

También surgieron nuevos hallazgos sobre los efectos antibacterianos de la sedimentación en los lentes. Históricamente, se consideró



Figura 3. Depósitos de proteínas y lípidos sobre varios tipos de materiales de lentes de contacto (Según Mann A y Tighe B. Contact lens interactions with the tear film. Experimental Eye Research 2013;117:88-98).

que todos los depósitos aumentaban la unión bacteriana a los lentes de contacto. Pero la lactoferrina depositada en los lentes de contacto mostró ser efectiva en la reducción de la viabilidad de *Pseudomonas aeruginosa* vinculada a los lentes.

Un estudio en colaboración con investigadores de la Universidad de New South Wales, Australia halló que cuando los depósitos de lactoferrina estaban presentes, aunque aumentaban el total de la cuenta bacteriana, la viabilidad de la bacteria se reducía. El colesterol mostró tener un efecto antibacteriano en la solución pero todavía no se sabe si el colesterol encontrado en los lentes podía tener un efecto similar.

Subbaraman concluyó que “no todos los depósitos fueron malos” y la sedimentación de ciertos componentes de la lágrima podía de hecho ser beneficiosa.

INDICADORES CLÍNICOS

¿Qué significa todo esto para los clínicos? El profesor Lyndon Jones (Universidad de Waterloo) revisó las implicaciones clínicas y estrategias de gestión para depósitos de lentes para encontrar algunas respuestas.

En términos de agudeza visual (AV), con lentes más viejos, no reemplazados frecuentemente, la AV se redujo a causa de los depósitos, pero no fue así con los lentes modernos de reemplazo frecuente ya que los depósitos nunca llegaron a esa etapa. La humectabilidad deficiente (Figura 5) podía impactar la calidad de la visión en algunos pacientes, en particular hacia el final del ciclo de reemplazo y del día, pero para la mayoría de los pacientes esto no constituyó un problema.

Mientras las proteínas se mantuvieran activas, la conjuntivitis papilar por lente de contacto (CLPC, Figura) era poco probable. Pero, si las proteínas se desnaturalizaban, había potencial para cambios en el párpado y una posible respuesta inflamatoria dentro de las células y dentro de la película lagrimal. Y hubo una correlación fuerte entre la lisozima desnaturalizada y la incomodidad.

Los recientes estudios clínicos apuntaron a un rol potencial de la sedimentación en el desarrollo de los infiltrados corneales (Figura 5). Los lentes reutilizables de SiHy muestran un índice consistente dos veces más alto de infiltrados que los hidrogeles, y los desechables diarios exhiben un efecto protector relativo respecto de los lentes reutilizables en varios estudios. El reemplazo diario de los lentes se asoció con una tasa muy baja de eventos adversos, en especial los materiales del Grupo IV. Esto planteó la pregunta de si el riesgo en aumento de infiltrados con materiales de SiHy podía en cierta forma estar vinculado con la sedimentación en la película lagrimal de ciertos depósitos o factores dentro de la película lagrimal en ciertos usuarios. La cuestión requirió mayor consideración, dijo él.

PENSAR EN CALIDAD, NO EN CANTIDAD

Jones discutió tres opciones para el manejo clínico de depósitos: elección del material, frecuencia de reemplazo del lente y régimen de cuidado.

El perfil de sedimentación con hidrogeles fue completamente diferente del de los SiHy. Los hidrogeles depositaron más proteína pero estuvo mayormente activa. Los hidrogeles del Grupo IV mostraron la mayor sedimentación de proteína pero la menor proporción de proteína desnaturalizada y niveles muy bajos de lípidos.

Los SiHy depositaron más lípidos que los hidrogeles y mucha menos proteína, pero la mayoría estaba desnaturalizada, en particular 3-4 semanas del comienzo del ciclo de uso.

Los materiales que depositaron selectivamente lípidos “buenos” pueden ser la respuesta para algunos pacientes. Los estudios in vitro mostraron una absorción muy baja de colesterol en lentes de etafilcon A. Pero niveles mucho más altos se

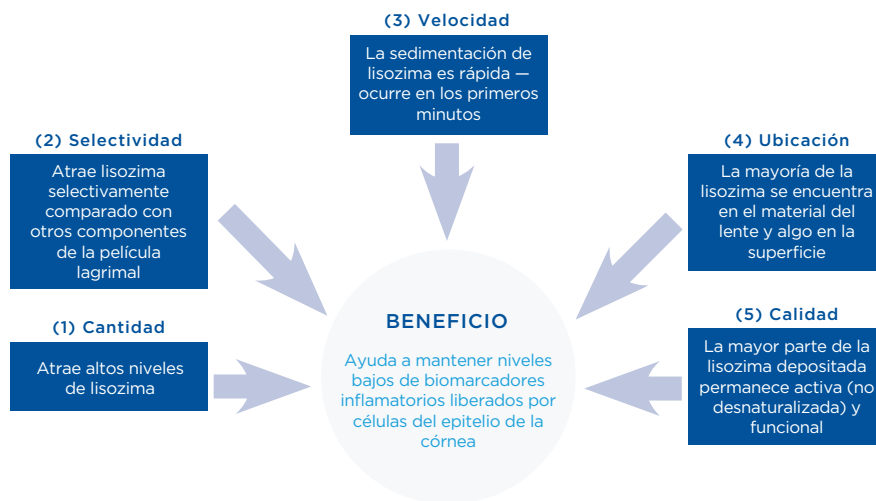


Figura 4. Sedimentación de lisozima y material etafilcon A

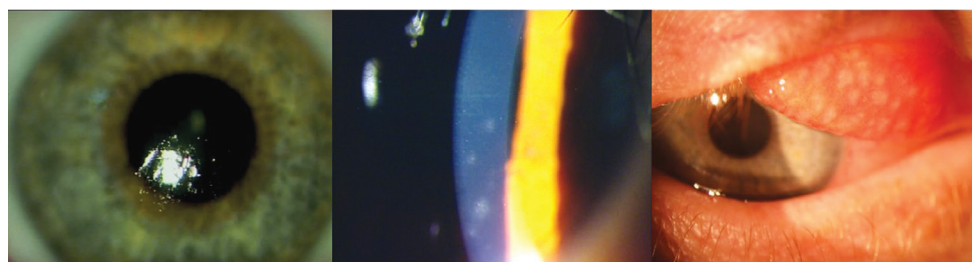


Figura 5. Las implicaciones clínicas potenciales de depósitos de lentes incluyen agudeza visual reducida por poca humectabilidad (izq.), infiltrados corneales (centro) y CLPC (der.)

depositaron rápidamente en los lentes de SiHy, en especial en pacientes propensos a altos niveles de colesterol en sus lágrimas, como pacientes con disfunción de las glándulas de Meibomio.

Incorporar un paso de frotado y enjuague en el régimen de cuidado podría reducir dramáticamente los depósitos visibles de proteínas, pero sólo el frotado tuvo un efecto limitado de remoción de lípidos.

En resumen, las opciones de gestión disponibles para los clínicos fueron cambiar el material de SiHy a hidrogel, o de un hidrogel neutro a un material del Grupo IV, que depositó proteínas potencialmente beneficiosas. También se recomendó reducir el período de uso, en última instancia cambiar a desechables diarios, incluir frotado y enjuague para lentes reutilizables, y usar soluciones que incorporan surfactantes.

“Quizá estábamos equivocados respecto de los depósitos,” dijo Jones. “Los componentes de la película lagrimal se encuentran ahí por una razón. Deberíamos buscar materiales y soluciones que selectivamente depositen los componentes que queremos y rechace aquellos que no queremos.”

Anna Sulley es Directora asociada de Asuntos médicos estratégicos globales en EMA para Johnson & Johnson Vision Care.

Artículo originalmente publicado como: Sulley A. Getting comfortable with deposits. *Optician* (2015) 250; 6522: 20-22.
1-DAY ACUVUE® MOIST, 1-DAY ACUVUE® MOIST para ASTIGMATISMO, ACUVUE OASYS® con HYDRACLEAR® PLUS, ACUVUE OASYS® para ASTIGMATISMO y ACUVUE® son marcas registradas de Johnson & Johnson.

ID GAME: 160331114724946