



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
IMPLANTE INTRACAMERULAR DE BIMATOPROST
PARA EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA**

Autor: Adriana Camacho González

Fecha: Julio 2020

Tutor: Vanessa Andrés Guerrero

Contenido

1. RESUMEN Y ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
Anatomía ocular	4
Dinámica del humor acuoso	4
Glaucoma	5
Características básicas	5
Factores de riesgo	6
Métodos de diagnóstico	7
Objetivo del tratamiento médico	7
Fármacos antihipertensivos en el tratamiento del glaucoma	8
Clasificación	8
Bimatoprost	9
3. OBJETIVOS	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
Fórmulas convencionales de administración tópica oftálmica	10
Formas farmacéuticas de administración tópica oftálmica.....	10
Limitaciones	12
Sistemas de liberación controlada de agentes hipotensores.....	12
Tipos	12
Ventajas frente a formas farmacéuticas tópicas.....	13
Implante intracamerular de bimatoprost para tratamiento del glaucoma	14
Composición.....	14
Efecto terapéutico	15
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN Y ABSTRACT

Resumen

El glaucoma es una enfermedad que se produce debido a un aumento de la presión intraocular, lo que provoca un daño irreversible en el nervio óptico, y con ello una pérdida gradual de la visión. El tratamiento crónico trata de disminuir la presión intraocular, para ello se suele emplear una formulación que se administra por vía tópica en el ojo, los colirios.

Este tratamiento presenta algunos inconvenientes como el incumplimiento de la pauta posológica por parte del propio paciente, que es el responsable de administrárselo cada día, o que parte del fármaco no consigue penetrar al interior del ojo. Además, estas formulaciones pueden producir efectos secundarios, ya sea por los excipientes que contienen o por el principio activo.

Es por este motivo que surgen nuevas formulaciones que permiten una liberación sostenida durante un largo periodo de tiempo, lo que permite un mejor control de la enfermedad. Entre ellas, se encuentra en desarrollo un nuevo implante intracamerular que contiene como principio activo el bimatoprost, un análogo de prostaglandinas con gran eficacia en la disminución de la presión intraocular.

Palabras clave: “Glaucoma”, “Tratamiento del glaucoma”, “Bimatoprost”, “Implante intracamerular Bimatoprost”

Abstract

The glaucoma is a disease produced by an increasing intraocular pressure. This creates an irreversible damage in the optic nerve and therefore a gradual vision loss. The chronic therapy seeks the decrease of the intraocular pressure, and to achieve it, we normally use a formulation to be applied topically: eyewashes.

This treatment has some disadvantages such as the patient, who is the only responsible for administering, meeting the patterns, or the eyewashes not reaching the interior point of the eye. Moreover, these formulations may produce side effects, either for the containing excipient or for its active ingredient.

This is the reason why many new formulations arise in order to allow a sustained release of the active ingredient for an extended period, which enables a better control over the disease. Among them, we can find the development of a new intracameral implant containing bimatoprost as active ingredient, which is a prostaglandin analogue of great efficiency in the decrease of the intraocular pressure.

Key words: ‘Glaucoma’, ‘Treatment of glaucoma’, ‘Bimatoprost’, ‘Bimatoprost intracameral implant’.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

ANATOMÍA OCULAR

El globo ocular es un órgano esférico que consta de dos segmentos o cámaras separados por una lente, que es el cristalino. El **segmento anterior** (Figura 1) está formado por la superficie ocular, el iris, el cuerpo ciliar y el humor acuoso, mientras que el **segmento posterior** incluye la retina, la coroides y el cuerpo vítreo.

Al mismo tiempo, el globo ocular consta de una pared externa que se divide en tres capas diferentes: la capa fibrosa o externa (formada por la córnea y la esclerótida), la capa media o vascular (consta de un segmento anterior, donde está el iris y el cuerpo ciliar, y uno posterior, donde está la coroides) y, por último, la capa interna, donde se encuentra la retina.¹

Los líquidos intraoculares presentes en el globo son el **humor acuoso** y el **cuerpo vítreo**, también conocido como humor vítreo. El humor acuoso es un líquido muy fluido localizado en el segmento anterior. Este se encuentra en continua formación y reabsorción, y es por este motivo el responsable de mantener una presión intraocular (PIO) constante. Es un fluido transparente compuesto en un 98% por agua, un 2% por cloruro sódico, glucosa y proteínas. Por otra parte, el humor vítreo es una masa gelatinosa, de composición similar al anterior, y que se localiza en la parte posterior del ojo. Esta consistencia gelatinosa se debe a que contiene una elevada cantidad de ácido hialurónico en su composición. Es el responsable de mantener la dilatación y la forma del globo.^{1, 2}

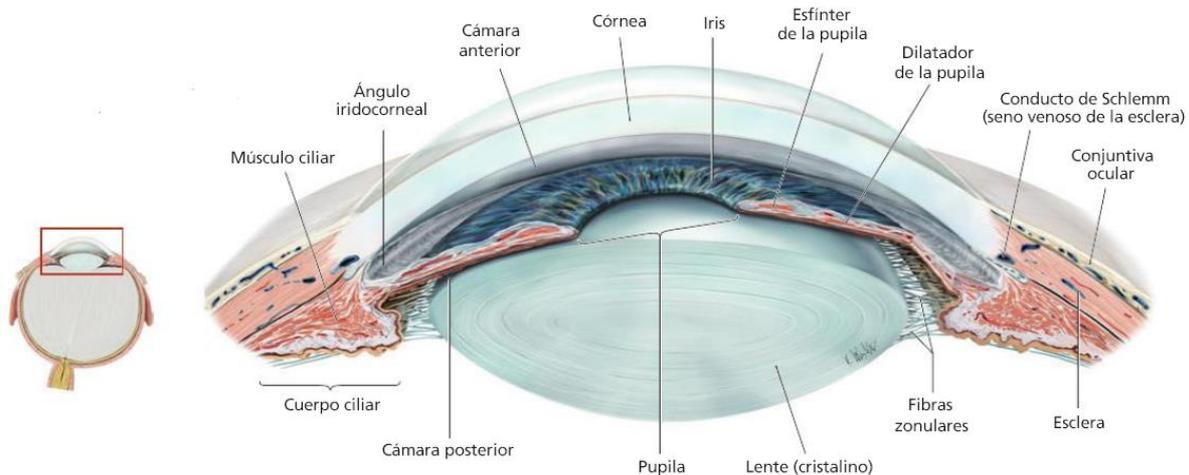


Figura 1. Corte transversal a través del segmento anterior del ojo ³

DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO

En condiciones normales, el valor medio de la PIO es de **15-16 mm Hg**, aunque puede oscilar entre 10 y 21 mm Hg en función de la dinámica del humor acuoso.³

La formación del humor acuoso tiene lugar en los **procesos ciliares**, que son unos pliegues que sobresalen del cuerpo ciliar, localizado detrás del iris. Estos pliegues están recubiertos por unas células epiteliales secretoras, que son las encargadas de liberar finalmente el humor acuoso. Gracias a la capa vascular existente bajo este epitelio de carácter secretor, se produce el paso de agua por ósmosis desde esa red vascular a los procesos ciliares, y es entonces cuando se libera la solución resultante, compuesta por agua y sales.

Tras la liberación, el humor acuoso fluye hacia la cámara anterior del ojo y circula por delante del cristalino hacia el **ángulo iridocorneal**. Una vez allí, pasa a través de una red, conocida como malla trabecular, hasta llegar al **conducto de Schlemm**, donde se encuentra con un gran número de vasos sanguíneos. Estos vasos se conocen como vasos acuosos o **episclerales**, y cuentan con unos epitelios muy porosos que permiten el paso del humor acuoso a su interior, donde se recoge finalmente. También existe otra vía secundaria, no convencional de drenaje, la vía uveoescleral.²

En la Figura 3, se puede observar el drenaje del humor acuoso, tanto la salida del mismo por la vía convencional (a través de la malla trabecular y el conducto de Schlemm), como por la vía secundaria, conocida como vía uveoescleral (a través del músculo ciliar).⁴

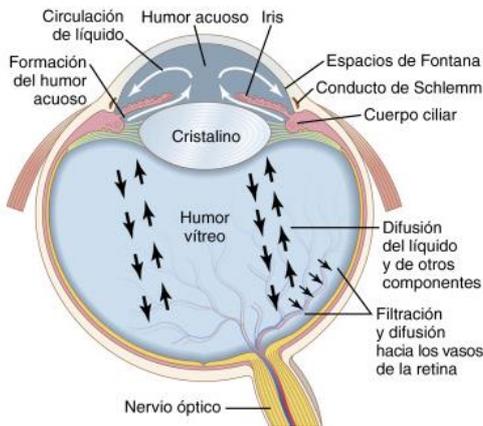
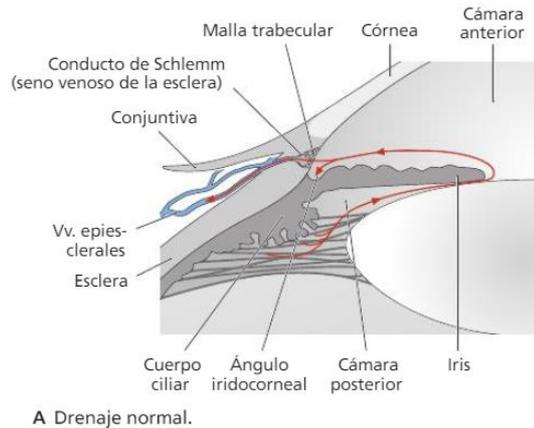


Figura 2. Dinámica del líquido intraocular²



A Drenaje normal.

Figura 3. Drenaje del humor acuoso⁴

GLAUCOMA

Características básicas

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo. Se trata de una neuropatía óptica que se caracteriza por una pérdida progresiva de la visión a causa, generalmente, de una elevada PIO. Este desajuste de la presión se debe a un fallo en el drenaje del humor acuoso, lo que induce a su acumulación y, por tanto, al aumento de la PIO. En este caso, el resultado de esta elevación provoca daños en el nervio óptico y la muerte de algunas células, principalmente de la retina, lo que produce esa pérdida gradual de visión.^{3,5}

Se considera como hipertensión ocular (HTO) una presión intraocular por encima de 21 mm Hg. Es importante destacar que se puede tener HTO sin llegar a desarrollar un glaucoma, puesto que hay personas que toleran esas presiones sin que se llegue a dañar el nervio óptico. Por tanto, la HTO es solamente el principal factor de riesgo.³

Tipos de glaucoma

- **Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA):** es el más habitual, se relaciona con un 60-70% de los casos diagnosticados. Se produce debido a una alteración en el drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular, lo que provoca un aumento de la PIO. Se caracteriza principalmente por ser una enfermedad crónica que evoluciona progresivamente. Los pacientes son asintomáticos hasta fases muy tardías, lo que dificulta la posibilidad de un diagnóstico precoz.^{3,5}

Actualmente, se estima que unos 66,8 millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad, y que el GPAA puede ocasionar la pérdida de la vista en aproximadamente 5,9 millones de pacientes en 2020.

- **Glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC):** se corresponde con un 10% de los pacientes. Se produce a causa de un bloqueo anatómico del ángulo iridocorneal por parte del iris, que impide que el humor acuoso fluya hacia la cámara anterior. En estos casos, el flujo de humor acuoso es menor debido a que el ángulo iridocorneal es más estrecho. Si en algún momento se reduce aún más, se imposibilita el drenaje y se produce un ataque prodrómico y transitorio donde aumenta la PIO. Estos ataques suelen revertir cuando se descansa. Si se producen episodios agudos o de forma muy recurrente, pueden llegar a alcanzarse presiones de 40 mm Hg, que ocasionan un dolor intenso u otros problemas como taquicardia, problemas gastrointestinales... En estos casos de urgencia se precisa de atención médica porque pueden ocasionar una rápida pérdida de visión.^{3,6}

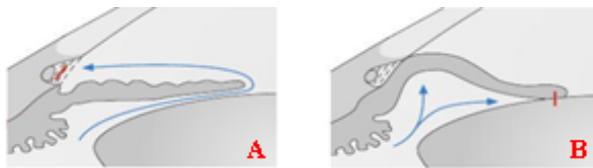


Figura 4. Principales tipos de glaucoma⁴
A. Glaucoma de ángulo abierto
B. Glaucoma de ángulo cerrado

- **Glaucoma congénito:** se diagnostica normalmente en la población de 0-3 años, que presenta un desarrollo incorrecto o incompleto de los canales de drenaje del humor acuoso. Los pacientes suelen presentar una sensibilidad a la luz, un lagrimeo excesivo u ojos opacos. En estos casos se recomienda realizar una cirugía convencional para que los pacientes no sufran una pérdida gradual de la visión.^{3,6}
- **Glaucoma de tensión normal (GTN):** en este tipo de glaucoma se produce un daño en el nervio óptico sin que exista una HTO. En estos casos, es necesario averiguar los posibles factores de riesgo que hayan provocado el deterioro del nervio y la pérdida de la visión lateral. Si no se encuentra dicha causa, se suele recomendar disminuir la PIO, como en el GPAA, a pesar de estar en valores normales.⁶

Además, se puede desarrollar un glaucoma **secundario**, relacionado con otras enfermedades, un glaucoma **pigmentario**, en el que se obstruye la malla trabecular por pigmentos que se desprenden del iris, o el **neovascular**, en pacientes con diabetes.⁶

Factores de riesgo

Es importante conocer los factores de riesgo del glaucoma puesto que facilita el diagnóstico, y puede evitar que se desencadene o se complique la enfermedad por el uso de determinados fármacos o tratamientos.

El principal factor de riesgo es la **PIO elevada**, que además de ser el más común, es el único modificable. También afecta la **edad** del paciente (>50 años), que es el segundo factor que más aumenta el riesgo de desarrollar el glaucoma. Por otra parte, influyen otros trastornos como son los **problemas cardiovasculares**, entre ellos la hipertensión arterial, la **diabetes mellitus**, que afecta a la sensibilidad del nervio óptico y a la tracción del iris, y la **historia familiar** de los pacientes.

En el *GPAA* destaca como grupo de riesgo la población de **raza negra**, los **hombres**, y las personas con **miopía magna**. Mientras que en el *GPAC* está la **etnia asiática**, las **mujeres**, y las personas con una **córnea más delgada** o con características anatómicas diferentes.

Por tanto, es recomendable que individuos mayores de 50 años o que presenten alguna de estas características, acudan de manera habitual al oftalmólogo, puesto que cuanto antes se diagnostique, antes se puede actuar para intentar frenar la progresión de la enfermedad.³

Métodos de diagnóstico

El glaucoma se puede detectar haciendo un examen visual completo, que puede incluir las siguientes pruebas:⁶

- **Tonometría.** Sirve para medir la presión intraocular. Para ello, se aplica una pequeña presión en el ojo, ya sea con una pequeña ráfaga de aire o con un instrumento, conocido como tonómetro. Los valores de presión normal oscilan entre 12 y 22 mm Hg, pero la mayoría de los casos de glaucoma se diagnostican a partir de 20 mm Hg.⁷
- **Prueba de agudeza visual.** Consiste en observar una tabla optométrica en la que se encuentran figuras o letras de distintos tamaños.
- **Prueba del campo visual (campimetría o perimetría).** Sirve para conocer el estado en que se encuentra la visión periférica, que se ve afectada en el glaucoma. Para la prueba, el paciente tiene que fijar la vista al frente y esperar hasta que detecte, con su visión lateral, el paso de una luz. Así se consigue crear un mapa de su campo visual.^{6,7}
- **Examen visual con dilatación de las pupilas (oftalmoscopia).** El especialista dilata las pupilas para examinar la retina y el nervio óptico en busca de alguna alteración.⁶
- **Paquimetría.** La finalidad del estudio es determinar la densidad y el espesor de la córnea. Para ello, y previo adormecimiento del ojo con unas gotas, el especialista coloca un instrumento de ondas ultrasónicas, conocido como paquímetro, en la parte delantera del ojo. Esta lectura, junto con el valor de la PIO, permite una mejor elección del tratamiento.^{6,7}
- **Gonioscopía.** Se realiza para determinar el estado del ángulo iridocorneal y conocer así su amplitud. Después de administrar gotas anestésicas, se coloca una lente de contacto que cuenta con un espejo. Este sistema le indica al especialista si el ángulo entre el iris y la córnea es muy estrecho o si está bloqueado (sospecha de GAC), o por lo contrario, es amplio (presenta anatomía correcta o se sospecha de un GAA).⁷

Objetivo del tratamiento médico

El objetivo principal del tratamiento del glaucoma es conseguir disminuir la PIO, para así ralentizar o detener la pérdida de visión por el deterioro del nervio óptico. En este caso, la visión que se ha perdido ya no se puede recuperar, por eso es tan importante detectarlo a tiempo y frenar la progresión lo máximo posible.

Para disminuir esa presión, se recurre a un **tratamiento farmacológico** donde se precisa, con la menor cantidad de fármacos posibles, conseguir un buen balance beneficio/riesgo. Si no fuese efectivo o no se pudiese cumplir la pauta posológica, se puede recurrir a una **cirugía convencional**, que consiste en realizar una abertura para promover el drenaje del humor acuoso; o a una **trabeculoplastia láser**, en la que se realizan ciertos cambios en la malla trabecular para favorecer el flujo de salida y así disminuir la PIO.^{3,8}

FÁRMACOS HIPOTENSORES EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA

Clasificación

El tratamiento farmacológico se basa en la administración de fármacos hipotensores, que se pueden emplear en caso de presentar una hipertensión ocular, una sospecha de GPAA o ante un glaucoma ya diagnosticado. La mayoría de pacientes con GPAA evolucionan de forma adecuada con este tratamiento y consiguen frenar así la progresión de la enfermedad. En este tipo de glaucoma, que es la más frecuente, se utilizan 5 grupos farmacológicos que se pueden pautar de forma individual o combinados entre sí. Como vía de administración, se utiliza principalmente la vía tópica.^{3,9}

Inicialmente, se pueden clasificar en función de la forma en que reducen la PIO. Puede ser que **disminuyan la formación** de humor acuoso, como los beta-bloqueantes, los agonistas alfa-2 adrenérgicos y los inhibidores de la anhidrasa carbónica; o bien que **aumenten el drenaje** por la vía trabecular y/o uveoescleral, característico del mecanismo de los agonistas alfa-2 adrenérgicos, los mióticos y los análogos de prostaglandinas.⁹

Los fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento del glaucoma son:

- **Beta-bloqueantes:** disminuyen la producción de humor acuoso. Este grupo terapéutico está contraindicado en pacientes con problemas cardíacos o pulmonares, puesto que provocan algunos efectos adversos como bradicardia, hipotensión o broncoespasmo. Los más utilizados son el timolol, carteolol, levobunolol o betaxolol. El timolol es el que tiene mayor experiencia de uso.^{3,9}
- **Análogos de prostaglandinas (PGA):** aumentan el flujo de salida del humor acuoso, principalmente por la vía uveoescleral. Estos fármacos presentan menos efectos adversos sistémicos, pero si presentan algunos efectos a nivel local, como cambios de pigmentación en el iris, hipertriosis malar, hiperemia o crecimiento de pestañas. Los más utilizados son el Lanatoprost, Bimatoprost, Tafluprost o Travaprost.^{8,9}

Ambos fármacos requieren un tratamiento crónico y una administración diaria de gotas. Los beta-bloqueantes precisan de dos aplicaciones al día, mientras que los análogos de prostaglandinas solo una aplicación, lo que supone una ventaja para el paciente al simplificar la pauta posológica. Además, los PGA presentan un mejor balance beneficio-riesgo que el resto de fármacos, y si se comparan con los beta-bloqueantes se observa una mayor eficacia en la reducción y el control de la PIO.¹⁰

Por otra parte, como fármacos de segunda línea están:

- **Inhibidores de la anhidrasa carbónica:** reducen la PIO de forma menos eficaz. Se emplean como terapia adicional en el caso de una respuesta insuficiente con los fármacos de primera línea o cuando estos están contraindicados. Existen formulaciones tópicas como la brinzolamida y la dorzolamida, y una formulación oral, la acetazolamida, que solo se recomienda en el caso de que no se pueda emplear una formulación tópica, porque pueden producir efectos sistémicos.
- **Agonistas colinérgicos:** su uso es poco habitual debido a que producen efectos adversos oculares como miosis permanente o espasmos en la acomodación. Además, su eficacia es muy limitada. El más común es la pilocarpina tópica, que requiere una administración de 4 veces al día.

- **Agonistas alfa-2 adrenérgicos:** son de uso muy limitado debido a los efectos secundarios que provocan, tanto locales como sistémicos. Se utiliza la brimonidina.⁹

Antes de elegir un tratamiento, se debe estudiar al paciente de **forma individualizada** para conocer su estado de salud, y así evitar las posibles contraindicaciones que pudiese ocasionarle una nueva medicación.

Si el tratamiento no fuese efectivo, habrá que descartar que no sea debido a una falta de adherencia o una incorrecta manera de administrarlo. Una vez que se han descartado esas posibles causas, se puede mantener el fármaco y añadir otro diferente para reforzar el efecto, o también se podría recurrir a una **combinación a dosis fijas**, que suelen incluir un beta-bloqueante (timolol). Al utilizar una asociación se pueden evitar los posibles inconvenientes de emplear dos fórmulas distintas, como son los tiempos de espera o las posibles confusiones entre fármacos.¹⁰

Bimatoprost

El bimatoprost es un potente hipotensor ocular que disminuye la PIO en un 30-35%, debido a que favorece el drenaje por la vía convencional y, principalmente, intensifica la salida por la **vía uveoescleral**. Se trata de una prostamida sintética que se relaciona estructuralmente con una prostaglandina, la PGF2 α , pero no actúa sobre ningún receptor conocido de prostaglandinas.^{9,11}

Una de las formulaciones en las que se comercializa este principio activo es el Lumigan, un colirio en suspensión que se administra por vía tópica (LUMIGAN 0,1 o 0,3 mg/ml). Al igual que el resto de PGA, solo requiere una administración diaria debido a que sus efectos se mantienen durante 24 horas. En condiciones normales, los efectos comienzan a las 4 horas y se alcanza el pico máximo en las 8-12 horas después de la aplicación. Este es el motivo de que se administre por la noche, puesto que así el efecto máximo coincide con la mañana.

En un estudio clínico realizado en pacientes adultos durante 12 meses, se observó que con el colirio Lumigan 0,1 mg/ml, los valores de la PIO obtenidos en las revisiones se mantuvieron estables en un intervalo de $\pm 1,1$ mm Hg a lo largo del día, y no se superó en ningún caso una PIO de 17,7 mm Hg.¹¹

Por tanto, el bimatoprost es una buena elección para el tratamiento del glaucoma, ya que no presenta efectos adversos destacados a nivel sistémico. No obstante, si presenta los numerosos efectos adversos a nivel ocular de los PGA, como es el crecimiento de pestañas, la pigmentación del iris o de los párpados, la hiperemia conjuntival, el picor ocular o la hipertrichosis malar. Además, cabe destacar las posibles limitaciones que presenta la vía tópica ocular, que pueden afectar al control de la presión e incluso pueden acabar dañando el ojo.^{9,11}

3. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo se basan en la realización de una búsqueda bibliográfica sobre las principales limitaciones e inconvenientes de la administración tópica de colirios en el tratamiento del glaucoma, así como las ventajas o mejoras que puede aportar un tratamiento con un sistema de liberación controlada. Concretamente, se centra en el desarrollo de un implante intracamerular biodegradable que contiene como principio activo el bimatoprost, un análogo de prostaglandinas con resultados muy beneficiosos en el tratamiento del glaucoma.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en diversos medios, tanto en bases de datos como Pubmed, Google Académico, ScienceDirect; en páginas web como la de la Fundación de investigación del glaucoma (GRF) de San Francisco, o en el National Eye Institute del National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos. También se ha recurrido a varios libros de texto sobre fisiología y fisiopatología, y sobre tecnología farmacéutica. Para ello, se utilizaron palabras claves como: “Glaucoma”, “Glaucoma tratamiento vía tópica”, “Glaucoma implante liberación controlada”, “Implante Bimatoprost”.

En un inicio, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el glaucoma centrándose en las características de la enfermedad, los tipos, los factores de riesgo, los métodos de diagnóstico y los posibles tratamientos empleados en esta enfermedad. A continuación, la búsqueda se centró en las posibles formulaciones, tanto las fórmulas convencionales por vía tópica, como las nuevas formulaciones de liberación controlada, y las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos. Por último, se estudió el desarrollo y las características de un nuevo implante intracamerular biodegradable que contiene bimatoprost (Bimatoprost SR. Allergan plc.).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

FORMULAS CONVENCIONALES DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA OFTÁLMICA

La vía de administración ocular se emplea habitualmente para tratar afecciones a nivel local, es por eso que cualquier efecto sistémico observable es considerado como un efecto adverso no deseable de esta terapéutica.

Dentro de esta vía existen tres formas de administración, como son la **tópica**, donde la administración se hace en el exterior de ojo, la **periocular** y la **intraocular** (intracameral o intravítrea), en las que se precisa de una inyección para la administración del fármaco.¹²

Una vez que la formulación se ha administrado en el ojo, el fármaco puede acceder al interior a través de la córnea, conocida como vía transcorneal, o a través de la conjuntiva y la esclera, que se corresponde con la vía conjuntival/escleral. La mayoría de los fármacos se absorben por la vía corneal, produciendo un efecto local, mientras que a través de la conjuntiva, al ser un tejido ampliamente vascularizado, se puede llegar al segmento posterior o incluso a circulación sistémica.^{13, 14}

En cuanto al principio activo, lo primero que ocurre tras la administración es que se libera de la formulación. A continuación, se va a disolver en el fluido lagrimal y se mezcla con la película precorneal que protege al ojo, hasta que por un proceso de difusión, penetra en el epitelio corneal.¹²

Formas farmacéuticas de administración tópica oftálmica

Según la Real Farmacopea Española (RFE), las preparaciones oftálmicas se definen como preparaciones estériles, líquidas, semisólidas o sólidas, destinadas a ser administradas en el globo ocular o en la conjuntiva, o bien a su inserción en el saco conjuntival. En la vía tópica solo se utilizan preparaciones líquidas o semisólidas.

En cuanto a las formulaciones están los **colirios, los baños oculares, los polvos para colirios y para baños oculares, insertos oftálmicos y las preparaciones oftálmicas semisólidas**, que son las **pomadas o geles**. Generalmente, los colirios son las más aceptadas por su tolerabilidad y su facilidad de uso. También destacan las pomadas y geles.

- ❖ Los **colirios** son suspensiones o disoluciones estériles, de naturaleza acuosa u oleosa, que contienen uno o más principios activos, y que se administran en el ojo. Es imprescindible que sean estériles y que presenten estabilidad, tanto química como física. Además, se pueden formular con agua purificada puesto que no precisan de estar exentos de pirógenos, aunque para las formulaciones de reconstitución extemporánea sí se recomienda el uso de agua para inyección. Se pueden encontrar en dos formatos, como monodosis o multidosis.

Estas formulaciones pueden contener **excipientes**, siempre y cuando no interfieran con la acción medicamentosa, ni causen alguna alteración local. Por ejemplo, los formatos multidosis deben contener un conservante antimicrobiano, a una concentración adecuada, a no ser que la preparación tenga por sí misma suficientes propiedades antimicrobianas. Los distintos excipientes que puede contener la formulación son:

- **Conservantes.** La incorporación de estos excipientes es un **parámetro crítico** de la formulación, por lo que deben seleccionarse rigurosamente. Deben tener ciertas propiedades, como son: amplio espectro, rápido poder germicida, no ser tóxico ni irritante, no debe inducir reacciones alérgicas, compatibilidad con el resto de componentes de la formulación, no ser adsorbido por el material de acondicionamiento primario y ser resistentes a la esterilización. Los conservantes más comúnmente utilizados son el cloruro de benzalconio, digluconato de clorhexidina, fenilmercurio borato y tiomersal.
Siempre se debe intentar **limitar lo máximo posible** su incorporación.
 - **Agentes isotonzantes.** Se emplean para ajustar el tono osmótico de la formulación. Disminuyen la irritación y así se evita la producción de lágrimas, que provocan la pérdida de fármaco debido a que se sobrepasa la cantidad de líquido que soporta el ojo.
 - **Agentes viscozantes.** Se añaden para aumentar el tiempo de residencia de la formulación en la superficie de la córnea, y así favorecer la adhesión.
 - **Agentes reguladores de pH:** En muchos casos se deben adicionar ácidos o sales para ajustar el pH de la formulación al pH de la lágrima, que está entre 6,6 y 8,5, y así no ocasionarle daño al paciente.
 - **Agentes tensoactivos** Se adicionan para favorecer la solubilidad del fármaco u otro componente en el fluido lagrimal, para mejorar la extensibilidad de la formulación e incrementar así su superficie de absorción. También tienen funciones como humectante en el caso de las suspensiones.
- ❖ **Pomadas y geles.** Se aplican sobre la conjuntiva o en los párpados. Estas formulaciones se utilizan con el fin **aumentar el tiempo de contacto** del fármaco con la superficie ocular, y disminuir la absorción sistémica, que puede originar algunos efectos secundarios. No obstante, las pomadas y los geles pueden provocar una distorsión de la visión y pueden originar reacciones alérgicas debido al aumento del tiempo de permanencia de la formulación. Es importante que se elijan unas bases que sean capaces de fundir a 33°C y que sean autoemulsionables con la lágrima.¹²

Limitaciones

La administración tópica ocular cuenta con una serie de limitaciones, como son:

- El **poco tiempo de contacto** de la formulación sobre la superficie ocular
- La **limitada absorción** de numerosos fármacos a través de la córnea
- La **dilución de la concentración** debido a la producción de lágrimas ¹⁵

Todos estos factores ocasionan que la **biodisponibilidad** del fármaco administrado por esta vía sea muy **baja**. Además, también está condicionada por la naturaleza del principio activo (estructura química, propiedades fisicoquímicas y peso molecular), por la forma farmacéutica y por las características anatomofisiológicas del ojo. Del total de la cantidad administrada de principio activo, solo un 5% llega al lugar de acción, por lo que la disminución de la PIO es limitada. ^{13, 14}

La incorporación de **conservantes** es un factor crítico, pero es obligatorio utilizarlos en algunos formatos, como los colirios multidosis. El uso frecuente de este excipiente se ha asociado con alteraciones en la película precorneal. En el caso del glaucoma, al tratarse de una enfermedad crónica en la que se utilizan colirios multidosis de forma habitual, pueden producirse algunos cambios en la superficie ocular o inflamación. ¹⁶

Además, también influye la **adherencia y el cumplimiento** de la pauta posológica, puesto que la aplicación del colirio depende del propio paciente.

A parte de ello, cabe destacar que, en los tratamientos con análogos de prostaglandinas por vía tópica, la **disminución de la PIO** es limitada y por mucho que se aumente la dosis no se consigue potenciar esa acción. De hecho, si se aumenta la pauta de administración o la dosis puede suponer una disminución significativa de la eficacia del fármaco. ¹⁷

SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE AGENTES HIPOTENSORES

Los sistemas de liberación controlada de administración ocular surgen para cubrir las limitaciones que presentan los colirios o las pomadas oftálmicas, que son las formulaciones más utilizadas.

Tipos

- ❖ **Nanopartículas:** son sistemas poliméricos, de consistencia sólida, con un tamaño entre 1 y 1000 nm. En este caso, el fármaco puede ir adsorbido en la superficie o en el interior de una matriz polimérica biodegradable, y a partir de ahí se va liberando de forma sostenida. Poseen grandes ventajas puesto que permiten la llegada del fármaco al órgano diana, aumentan el tiempo de contacto con la superficie ocular o se pueden acumular en el saco conjuntival liberando el fármaco de forma gradual.
- ❖ **Micropartículas:** son sistemas poliméricos, con las mismas características que las nanopartículas, pero con un tamaño entre 1 y 1000 μm . Se utilizan habitualmente para tratar alteraciones del segmento posterior del ojo. Se administran mediante una inyección y se ubican directamente en la zona afectada donde se va a liberar el fármaco de forma controlada. Por tanto, aumenta la eficacia del principio activo. ¹⁸

- ❖ **Lentes de contacto blandas:** son lentes de contacto con una alta hidrofilia, que se pueden utilizar como reservorio de un fármaco hidrosoluble.¹⁴
- ❖ **Insertos oftálmicos:** son dispositivos poliméricos estériles, de consistencia semisólida o sólida, que pueden ser solubles o insolubles, y que permiten liberar el fármaco una vez se haya introducido el dispositivo en el saco conjuntival. En el caso de los insertos solubles, se libera el fármaco mientras la matriz polimérica se va degradando.^{14, 18}
- ❖ **Liposomas:** son unas vesículas con forma esférica, compuestas por una fase interna acuosa rodeada por bicapas de fosfolípidos. Existen varios tipos de liposomas según el número de bicapas que tengan y según su tamaño, que va desde 0,5 μm hasta 200 nm. Son biocompatibles y biodegradables. Estos sistemas permiten encapsular moléculas lipófilas e hidrófilas y, además, aumentan el tiempo de contacto con la superficie ocular. Por tanto, se mejora la biodisponibilidad y se favorece la penetración a través de la córnea.
- ❖ **Microemulsiones:** son sistemas compuestos por una fase acuosa, una fase oleosa y una combinación de surfactantes en las proporciones necesarias para formar un sistema disperso estable. Al igual que los liposomas, se les puede incorporar fármacos de distinta naturaleza. Son estables y de fácil esterilización. Además, como presentan una baja viscosidad y una baja tensión superficial, se mezclan fácilmente con la lágrima y permiten una mayor extensibilidad sobre la córnea, lo que mejora la biodisponibilidad.
- ❖ **Niosomas:** son vesículas que se forman al incorporar tensoactivos no iónicos a un medio acuoso, por lo que presentan una elevada estabilidad. Tanto las microemulsiones como los niosomas, debido a la incorporación del tensoactivo, aumentan la permeabilidad del fármaco para atravesar la córnea.¹⁵
- ❖ **Dendrímeros:** son unos polímeros de gran tamaño con una estructura muy ramificada, y con un gran peso molecular (5000-500000 g/mol). A pesar de ello, su estructura está bien definida y poseen una baja polidispersión. Los dendrímeros constan de tres partes: un núcleo multifuncional, una zona media compuesta por ramificaciones y una superficie externa con grupos funcionales. Dependiendo de esos grupos, se puede conseguir orientar al dendrímero hacia una zona en concreto.^{15, 18}
- ❖ **Hidrogeles y sistemas de gelificación *in situ*:** son unas redes poliméricas con capacidad para retener agua en su interior, lo que provoca el hinchamiento del sistema. Al absorber una gran cantidad de agua, presentan gran similitud con los tejidos biológicos por lo que mejora su compatibilidad y se evitan algunas reacciones adversas.¹⁸

Ventajas frente a formas farmacéuticas tópicas

En general, estas formas farmacéuticas son más efectivas que las formulaciones por vía tópica. Se consigue **disminuir la frecuencia de administración** y así facilitar el régimen posológico. Además, va a permitir solventar los problemas de adherencia que se producen con las formulaciones por vía tópica, que dependían del compromiso del propio paciente.

Al tratarse de una liberación prolongada, van a ceder el fármaco de manera constante, **evitando así los picos de liberación**. Además, se va a conseguir **aumentar el tiempo que permanece el fármaco** en contacto con la superficie de la córnea y con la mucosa oftálmica. Con ello se logra la máxima eficacia del tratamiento farmacológico.

En relación a esto, se va a conseguir una mayor **optimización de la cantidad de fármaco**, puesto que en el caso de los colirios, se pierde gran parte del volumen administrado, tanto por la dificultad del proceso la absorción, como por el desbordamiento del volumen en exceso que no se puede retener en el saco conjuntival.¹⁹

Además, estas formas farmacéuticas **no precisan la incorporación de conservantes** u otros aditivos que pueden ser perjudiciales para la superficie ocular.¹²

Por otra parte, algunas permiten la **aproximación del fármaco** al sitio diana, lo que es una gran ventaja para tratar enfermedades en el segmento posterior del ojo, como puede ser el glaucoma. Por este motivo, para hacer más eficaz el tratamiento e intentar solventar todas las limitaciones de la terapia tópica actual, se está desarrollando un nuevo implante intracamerular que contiene bimatoprost, un análogo de prostaglandinas, y mejorar así la calidad de vida del paciente.

IMPLANTE INTRACAMERULAR DE BIMATOPROST PARA EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA

Composición

El implante intracamerular Bimatoprost SR es un **sistema biodegradable de liberación sostenida de fármacos**. Se trata de un implante que contiene bimatoprost en una plataforma conocida como **NOVADUR™**, que es una matriz sólida en forma de barra, compuesta por polímeros biodegradables como es el ácido poli láctico-co-glicólico (PLGA).^{20, 21}

La plataforma NOVADUR™ fue diseñada por la compañía Allergan para transportar fármacos en el tratamiento de diversas enfermedades. En este caso, para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto o la hipertensión ocular en pacientes adultos, se pudo modificar el sistema para conseguir que la liberación del fármaco en la cámara anterior del ojo fuese en estado estacionario y **no pulsátil**.²³

Por tanto, se ha conseguido que el fármaco se libere lentamente durante un **periodo de 4 a 6 meses**, mientras que la matriz se va degradando hasta formar compuestos inertes, como son el dióxido de carbono y el agua.^{20, 22}

El proceso de **colocación del implante** debe hacerse en condiciones estériles. El paciente tiene que estar recostado, en posición decúbito supino, y para mantener el ojo abierto se emplea un espéculo. Con ayuda de unas pinzas, se separa la conjuntiva de la esclerótica para permitir la entrada de la aguja de calibre 28 del aplicador de Bimatoprost SR (Figura 5). Este aplicador es de un solo uso, luego se debe desechar. Una vez se haya introducido la aguja, se libera el implante en la cámara anterior del ojo. A continuación, cuando el paciente se incorpore, el implante se va a asentar en la parte inferior del iris, cerca del ángulo iridocorneal. (Figura 6). Es importante que, antes de la inyección, se aplique anestesia y un antibiótico en el ojo, para así evitar posibles problemas tras el procedimiento.²³

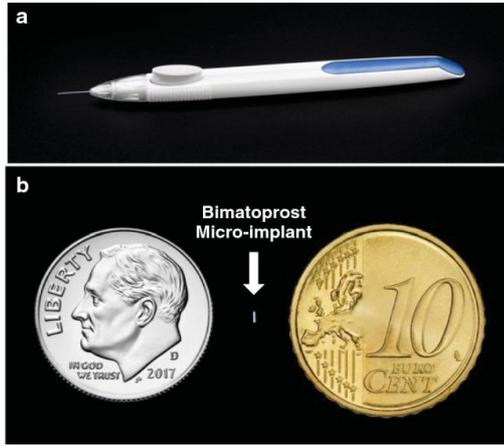


Figura 5.
a. Aplicador de Bimatoprost SR
b. Microimplante Bimatoprost SR²³

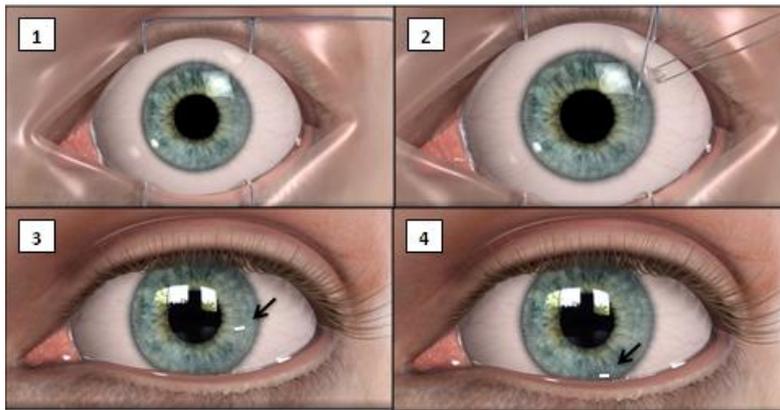


Figura 6. Procedimiento de aplicación del implante²³

El implante se desarrolló con la intención de reemplazar a las formulaciones tópicas de bimatoprost en ciertos pacientes, puesto que se podía conseguir una mayor disminución de la PIO al actuar más cerca del tejido diana. Al ser una forma farmacéutica de administración intraocular, se **solucionan los problemas de absorción** a través de la córnea y, por lo tanto, no se producen pérdidas del principio activo.²⁰

Asimismo, se puede conseguir **mejorar la adherencia** de los pacientes al tratamiento, puesto que el incumplimiento puede provocar una progresión de la enfermedad, y con ello problemas de visión o ceguera y un aumento de los gastos en atención sanitaria y en cirugías de pacientes con un estado de glaucoma muy avanzado. Es por este motivo, que se indicaría en **pacientes** que no cumplan la pauta posológica, o que desarrollen efectos adversos a una fórmula tópica.

Este implante contiene normalmente 10 o 15 μg de bimatoprost, que es una cantidad similar a la que se aplica en una gota de solución tópica de bimatoprost al 0,03%. (Lumigan). Por tanto, se disminuye **la exposición total al fármaco**.²³

Efecto terapéutico

Como se ha descrito anteriormente, el Bimatoprost es un análogo de prostaglandinas (PGA) cuyo mecanismo de acción se basa en el aumento del flujo de salida del humor acuoso por la vía uveoescleral, y también por la vía convencional.

Para poder conocer los efectos de esta nueva forma farmacéutica se realizaron previamente diversos estudios in vitro, para así poder realizar después algunos estudios in vivo. En numerosos ensayos, se utiliza como punto de partida la **comparación entre los efectos producidos por el Bimatoprost u otro fármaco en colirio por vía tópica y el implante Bimatoprost SR**. El objetivo de esta comparación es demostrar las posibles ventajas que presenta esta nueva formulación frente al tratamiento convencional.

Uno de los estudios que se ha llevado a cabo evaluaba los posibles **efectos aditivos** que se producen en la reducción de la PIO al utilizar el implante junto a formulaciones tópicas. En él, se estudiaron a seis monos de la especie *cynomolgus*, hembras y normotensas. Se trató a los seis animales, durante 16 semanas, con una terapia tópica que contenía un PGA y una fórmula de dosis fija que combinaba un inhibidor de la anhidrasa carbónica y un betabloqueante. La razón de emplear esta asociación a dosis fija era que ambos fármacos actúan disminuyendo la producción de humor acuoso, por lo que así se conseguía disminuir la PIO lo máximo posible al utilizar también un PGA para aumentar la eliminación.

Tras 8 semanas de tratamiento tópico, se implantó Bimatoprost SR a la mitad de los monos, con una dosis de 20 µg. Estos monos continuaron con ambos tratamientos durante 4 semanas más. En la semana 12, se suspendió la medicación por vía tópica, por lo que solamente continuaron con un tratamiento los tres monos que tenían el implante colocado.

Finalmente, lo que se pudo concluir es que el **Bimatoprost SR produce un efecto adicional en la disminución de la PIO en los animales que ya utilizaban Bimatoprost 0,03% como terapia tópica** (figura 7). En ese momento, ya se conocía que con una sola administración de bimatoprost tópico por la noche se conseguía un efecto mucho mayor que si se aumentaba la dosis de éste o la pauta posológica, por lo que se pudo suponer que existía un efecto techo. Como muestran estos resultados, la presión sigue disminuyendo al incorporar el implante, por lo que no se produce este efecto máximo limitante. Es por este motivo, que se sugiere la posibilidad de que el Bimatoprost SR actúe de una forma diferente a la vía tópica, presentando un nuevo mecanismo de acción.

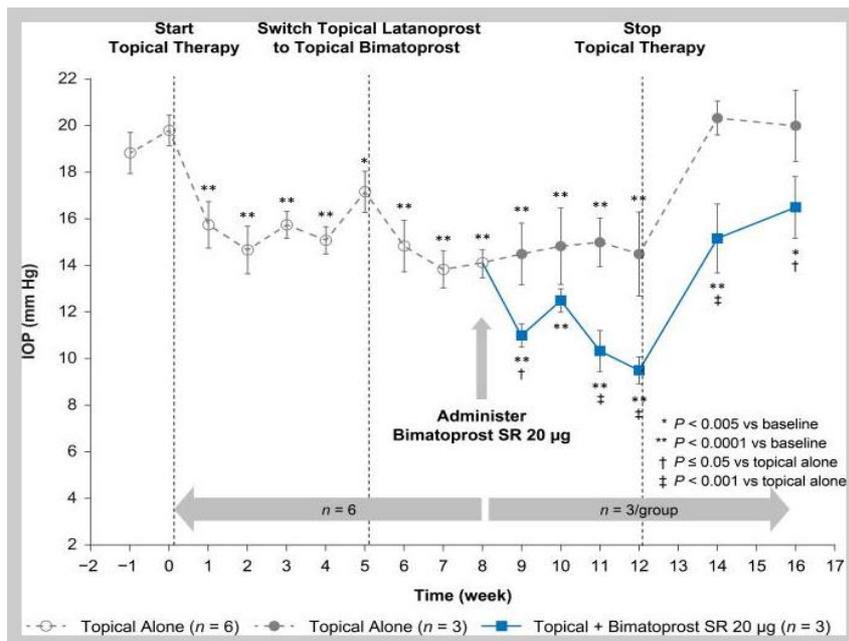


Figura 7. Resultados del ensayo Bim. SR + terapia tópica²⁰

Esta teoría también surgió en otro estudio preclínico, que se realizó en perros Beagle con una PIO normal, donde se quería evaluar la eficacia del implante a distintas dosis de fármaco (8-120 μg). Finalmente, se pudo comprobar que la PIO mejoraba conforme aumentaba la dosis, y se demostró que las dosis ≥ 60 μg producían un mayor descenso de la PIO que una dosis de 0,03% de bimatoprost tópico, que es la cantidad que logra el efecto máximo sobre la presión por esta vía. Por tanto, todo apunta a que existe una diferencia entre el mecanismo de acción del bimatoprost administrado por vía tópica y el implante intracameral.²⁰

Los análogos de prostaglandinas (PGA) se relacionan con la producción de unas sustancias que tienen **propiedades vasodilatadoras**. Estas sustancias provocan una dilatación de los vasos de la conjuntiva y de los vasos que recogen el humor acuoso en su eliminación, los vasos episclerales. Esta dilatación, que se observa como un enrojecimiento de la esclerótica, es lo que se conoce como hiperemia conjuntival, uno de los efectos adversos de los PGA.

Estas propiedades vasodilatadoras fueron analizadas en un nuevo estudio, también en perros Beagle, donde se concluyó que existe una relación entre el mecanismo adicional del implante y los efectos que produce sobre el tejido vascular del ojo, que repercuten directamente sobre la **presión venosa episcleral (EVP)**. Tras estudiar la EVP, tanto en PGA de uso tópico como con el implante, se demostró que:

- **Tratamiento con Bimatoprost por vía tópica:** se produce un **aumento de la EVP**. El motivo de este aumento podría ser la **vasodilatación de las arterias y las venas episclerales**, lo que provoca un incremento del flujo sanguíneo desde las arterias hacia las venas, y un aumento de la EVP. Finalmente, esta elevación de la presión puede suponer un obstáculo para la salida del humor acuoso, y por tanto, al no eliminarse, aumentaría la PIO. Esto explicaría el **efecto máximo límite** que presenta la vía tópica.
- **Tratamiento con Bimatoprost SR:** en un primer momento se produce un aumento leve y transitorio de la EVP, seguido de una disminución constante. Por ello, se llegó a la conclusión de que los implantes pueden afectar únicamente a las venas episclerales, y no a las arterias, por lo que se favorece la salida de humor acuoso al disminuir la EVP.

En la Figura 8, se puede observar como la **hiperemia conjuntival** que se produce con el uso de un colirio (A) es de mayor dimensión que con en el caso del implante (B). Esto se debe a que la fórmula tópica produce una vasodilatación generalizada, mientras que con el implante intracameral solo se ven afectadas las venas episclerales.²²

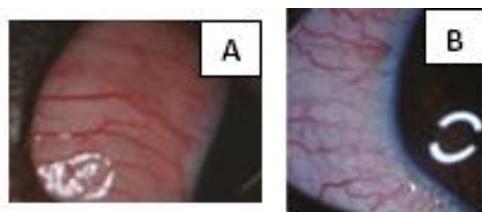


Figura 8.
A. Bimatoprost 0,03% tópico
B. Bimatoprost SR²²

Finalmente, ya se han realizado **estudios de fase I/II en humanos**. En concreto, uno de ellos se realizó durante 24 meses, con 75 pacientes en 6 países diferentes (Australia, Canadá, Israel, Filipinas, Singapur y EEUU). Se eligieron a pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con GAA y con una leve o moderada pérdida del campo visual, y que además, tenían que presentar el mismo problema o una hipertensión ocular en el otro ojo. Esto permitía hacer una comparación entre los dos ojos, uno con el tratamiento tópico habitual, y el otro, que presentaba el GAA, con el Bimatoprost SR a diferentes dosis: 6, 10, 15 y 20 μg .

Los resultados mostraron una eficacia y seguridad durante los **6 primeros meses** del estudio. En ese intervalo, el implante mostró una gran eficacia en la disminución de la PIO sin necesidad de una terapia de rescate en el 71% de los pacientes, mientras que a partir de los 6 meses, el porcentaje de personas que necesitaron una dosis de rescate fue en aumento. A pesar de ello, hasta llegar a los 24 meses, seguía habiendo una ligera disminución de la presión en algunos casos. En la Figura 9, se puede observar cómo hasta los 6 meses, en general, el descenso de la PIO era mayor en los implantes que contenían 15 y 20 µg de bimatoprost, en comparación con la terapia tópica.

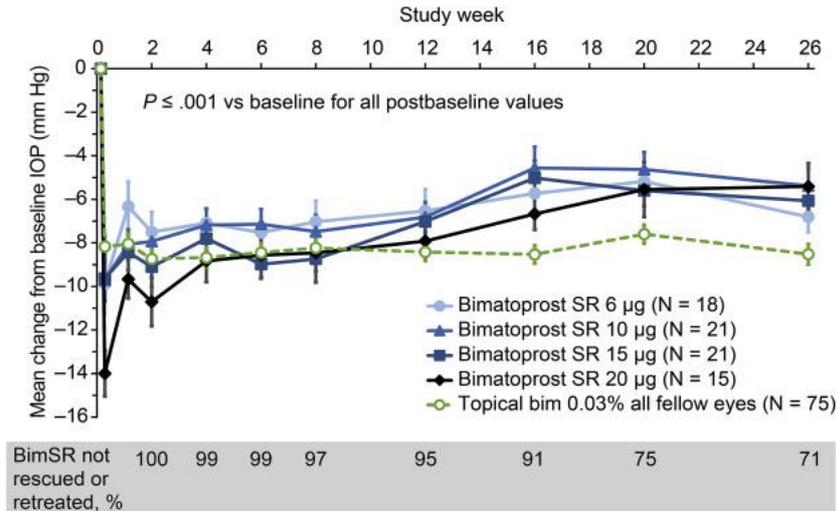


Figura 9. Disminución de la PIO durante el estudio

En cuanto a los **efectos adversos**, en la terapia con Bimatoprost SR no hubo pigmentación periocular ni tampoco se apreció un crecimiento de las pestañas. Esto se debe a que el implante actúa de manera selectiva en los tejidos diana, y por tanto, produce menos efectos adversos. Algunos pacientes presentaron una leve inflamación del segmento anterior del ojo, que apareció durante los **dos primeros días tras la colocación del implante**, por lo que se puede atribuir al propio procedimiento. Esta inflamación desaparece con el uso de corticoides o incluso sin necesidad de aplicar ningún tratamiento.

El último aspecto a destacar es la **degradación del implante**. Al mismo tiempo que se va liberando el principio activo, el implante se va biodegradando. A los 6 meses de la colocación, se les realizó a los pacientes una gonioscopía donde se pudo observar que el tamaño del implante había variado en torno a un $\pm 25\%$ de su volumen inicial. Esto se debe a que mientras el implante se va degradando, la matriz se hincha y aumenta su volumen. Tras este tiempo, va disminuyendo su tamaño hasta que finalmente se elimina.²³



Figura 10. Tamaño del implante a t = 2 semanas, 9 meses y 12 meses respectivamente.²³

Recientemente, Allergan ha llevado a cabo ensayos de **fase III en humanos**. Uno de ellos ha contado con la colaboración de la fundación IMO, del Instituto de Microcirugía Ocular de Barcelona, que ha afirmado que disminuye la PIO en cerca de un 80% de los pacientes.²⁴

Debido a los buenos resultados obtenidos en los estudios en fase de precomercialización, la **Food and Drug Administration (FDA)** aprobó el día 03/03/2020, en Estados Unidos, el desarrollo clínico de este implante de Allergan. Se trata del primer implante intracamerar biodegradable indicado para reducir la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. El implante se comercializará con el nombre de **DURYSTA™** y contiene 10 µg de bimatoprost.

Según la información que proporciona Allergan, el implante proporciona una disminución de entre 5 y 8 mm Hg, en pacientes que presentasen una hipertensión ocular con valores de presión en torno a 25 mm Hg. No obstante, no todos los pacientes pueden acceder a él, puesto que no se ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes pediátricos o mujeres embarazadas. Además, los pacientes que presenten un ángulo iridocorneal estrecho pueden tener complicaciones, puesto que el implante se deposita en esa zona. En el caso de los pacientes geriátricos, no hay diferencias significativas en seguridad y eficacia con pacientes adultos. Cabe destacar, que no se puede volver a administrar un nuevo implante en un ojo que ya ha sido tratado previamente con **DURYSTA™**, es decir, solo se puede utilizar una única vez en el mismo ojo.²⁵

6. CONCLUSIONES

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo. No solamente es de difícil diagnóstico, sino que en los casos donde sí se diagnostica, la falta de adherencia de los pacientes al tratamiento convencional puede implicar que no se llegue a controlar la enfermedad. También tienen gran importancia las limitaciones que presenta la vía tópica y los posibles efectos adversos que generan los principios activos o la propia formulación por esta vía. Todo esto hace latente la necesidad de desarrollar nuevas formulaciones de liberación sostenida para suplir las desventajas del tratamiento convencional.

Se ha podido comprobar que el implante intracamerar Bimatoprost SR presenta una gran eficacia en la disminución de la PIO, siendo eficaz y seguro durante al menos 6 meses, sin necesidad de utilizar una dosis diaria de colirio. Además del mecanismo típico de los análogos de prostaglandinas, tiene uno adicional que evita el aumento de la presión venosa episcleral, lo que favorece el flujo de salida de humor acuoso.

No obstante, se trata de un dispositivo cuyo proceso de implantación presenta una serie de riesgos, y al tratarse de un procedimiento invasivo, puede no ser bien recibido por parte de los pacientes. Además, actualmente **DURYSTA™** está indicado como un implante de un solo uso, aunque continúan desarrollándose estudios con la intención de hacer posible su readministración y no tener que volver a emplearse un tratamiento convencional una vez que se acaben los efectos del fármaco.

Finalmente, y a pesar de esas complicaciones, el implante Bimatoprost SR ofrece numerosas ventajas para el tratamiento del glaucoma. Por un lado, ofrece un mejor control de la enfermedad al mejorar el cumplimiento terapéutico, lo que contribuye a frenar la pérdida progresiva e irreversible del campo visual. Por otro, ofrece un descenso de PIO que se prolonga durante meses con una única administración, lo que contribuye a la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Pró E.A. Cabeza. Anatomía Clínica. 2nd ed. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2014.
2. Hall J.E. El ojo: I. Óptica de la visión. Guyton, A.C, Hall, J.E. Tratado de fisiología médica. 13ª ed. Madrid: Elsevier España; c2016. p. 635-646.
3. Rieger Reyes C, Rubio Galán F. Glaucoma: implicaciones farmacológicas. [Internet] SEMERGEN - Medicina de Familia. 2013; 39 (1):26-33. [Citado 10 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359312001438>
4. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Cabeza y cuello. Prometheus. 2nd ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2018
5. Gómez Martínez N, Gómez Martínez N, Santander Acosta R, Robaina Castillo R. Caracterización clínica del glaucoma primario de ángulo abierto. [Internet]. Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas. 2019 [Citado 10 marzo 2020]; 23(6): 810-816. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4069>
6. National Eye Institute. [Internet]. Maryland. Estado Unidos. [Actualizado 10 julio 2019; Citado 10 marzo 2020]. El glaucoma. Disponible en: <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/en-espanol/el-glaucoma>
7. Glaucoma Research Foundation. [Internet]. San Francisco. [Citado 10 marzo 2020]. Cinco pruebas comunes para el glaucoma. Disponible en: <https://www.glaucoma.org/es/cinco-pruebas-comunes-para-el-glaucoma.php>
8. Weinreb R.N, Aung T, Medeiros F.A. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. [Internet] JAMA. 2014 May 14;311 (18): 1901. [Citado 13 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4523637/>
9. Agirrezabala J.R., Aizpurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, et al. Tratamiento farmacológico del glaucoma primario de ángulo abierto. [Internet]. País Vasco. 2010. [Citado 18 marzo 2020] Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2010/es_def/adjuntos/infac_v18_n7.pdf
10. Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña/Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Guía de Práctica Clínica sobre Glaucoma de Ángulo Abierto. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2017. [Citado 23 marzo 2020] Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_568_Glaucoma_AQUAS_compl.pdf
11. Agencia Europa del Medicamento. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Lumigan. [Citado 23 marzo 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lumigan-epar-product-information_es.pdf
12. Lozano Estevan M^oC, Córdoba Díaz M, Córdoba Díaz D. Manual de Tecnología Farmacéutica. [Internet]. Barcelona: Elsevier; 2012. [Citado 24 marzo 2020]. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/reader.action?docID=1723735>
13. Andrés-Guerrero V., Herrero-Vanrell R.. Absorción de fármacos por vía tópica: Papel de la conjuntiva. [Internet]. Arch Soc Esp Oftalmol. Madrid. 2008.[Citado 24 marzo 2020]; 83(12): 683-685. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912008001200001&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912008001200001&lng=es)

14. Andrés Magallón, S. Farmacoterapia ocular presente y futuro. [Internet]. Zaragoza. 2014. [Citado 26 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/Documento64.pdf>
15. Molina Martínez, I. T. Nano- y micro-sistemas farmacéuticos en la administración ocular de medicamentos. Anales Real Academia de Doctores de España. [Internet]. 2018; 3(3): 394-412. [Citado 26 marzo 2020]. Disponible en: https://www.radoctores.es/doc/005-MOLINA_nano%20y%20micro%20sistemas.pdf
16. Herrero Vanrell R. Generalidades de los conservantes en las formulaciones oftálmicas. [Internet]. Arch Soc Esp Oftalmol. [Internet] 2007 [Citado 26 marzo 2020]; 82(9): 531-532. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912007000900002&lng=es.
17. Shen J, Robinson MR, Struble C, Attar M. Nonclinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of Bimatoprost Following a Single Intracameral Injection of Sustained-Release Implants. Trans Vis Sci Tech. [Internet]. 2020 [Citado 27 marzo 2020];9(4):20. Disponible en: <https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2763504>
18. Gómez Ballesteros, Miguel. Desarrollo y caracterización de nanosistemas farmacéuticos de administración ocular para aumentar la biodisponibilidad de sustancias activas poco hidrosolubles. [Internet]. Madrid. 2017. [Citado 3 abril 2020]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/49937/1/T40558.pdf>
19. Suñé Negre, J.M. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. [Internet] Barcelona. [Citado 3 abril 2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Curso_actualizacion1/3.2.pdf
20. Lee SS, Almazan A, Decker S, Zhong Y, Ghebremeskel AN, Hughes P, et al. Intraocular Pressure Effects and Mechanism of Action of Topical Versus Sustained-Release Bimatoprost. Transl Vis Sci Technol.[Internet]. 2019 [Citado 4 abril 2020]; (1):15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355114/>
21. Rupenthal ID. Drug-device combination approaches for delivery to the eye. Current Opinion in Pharmacology. [Internet]. 2017 [Citado 5 abril 2020]; 36:44-51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489217300231>
22. Lee SS, Robinson MR, Weinreb RN. Episcleral Venous Pressure and the Ocular Hypotensive Effects of Topical and Intracameral Prostaglandin Analogs.[Internet]. 2019 [Citado 5 abril 2020]; 28(9):846-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6735525/>
23. Lewis RA, Christie WC, Day DG, Craven ER, Walters T, Bejanian M, et al. Bimatoprost Sustained-Release Implants for Glaucoma Therapy: 6-Month Results From a Phase I/II Clinical Trial. American Journal of Ophthalmology. [Internet]. 2017 [Citado 6 abril 2020]; 175:137-47. Disponible en: [https://www.ajo.com/article/S0002-9394\(16\)30595-5/fulltext](https://www.ajo.com/article/S0002-9394(16)30595-5/fulltext)
24. Nuevo implante intraocular como alternativa al uso de gotas en pacientes con glaucoma. [Internet] Barcelona: IMO, Instituto de Microcirugía Ocular. [Citado 20 abril 2020] Disponible en: <https://www.imo.es/es/noticias/nuevo-implante-intraocular-como-alternativa-al-uso-diario-de-gotas-en-pacientes-con>
25. Durysta. [Internet]. Irlanda: Allergan. 2020. [Citado 21 abril 2020] Disponible en: <https://www.durystahcp.com/>