



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**IMPLANTES BIODEGRADABLES OFTÁLMICOS:
TAPÓN DE PUNTO LAGRIMAL DE TRAVOPROST.**

Autor: Laura Fernández Rodríguez.

Fecha: Junio 2020.

Tutor: Vanessa Andrés Guerrero.

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	3
2	OBJETIVOS.....	3
3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	3
3.1	ANATOMÍA DEL OJO	3
3.2	DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO.....	4
3.3	GLAUCOMA.....	5
3.3.1	TIPOS DE GLAUCOMA.....	5
3.3.2	EPIDEMIOLOGÍA	6
3.3.3	FACTORES DE RIESGO.....	6
3.3.4	LESIÓN GLAUCOMATOSA	7
3.3.5	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	7
3.3.6	OBJETIVO DEL TRATAMIENTO MÉDICO.....	8
3.4	FÁRMACOS HIPOTENSORES EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DE GLAUCOMA ...	8
3.4.1	CLASIFICACIÓN.....	8
3.4.2	TRAVOPROST	8
3.5	FORMULACIONES CONVENCIONALES DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA OFTÁLMICA	10
3.5.1	FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA OCULAR	10
3.5.2	LIMITACIONES.....	10
3.6	SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE AGENTES HIPOTENSORES	11
3.7	TAPÓN DE PUNTO LAGRIMAL DE TRAVOPROST “PUNCTAL PLUG”	12
3.7.1	COMPOSICIÓN	12
3.7.2	EFECTO TERAPÉUTICO.....	12
3.7.3	PUBLICACIONES DESTACADAS	13
4	CONCLUSIONES.....	17
5	BIBLIOGRAFÍA	18

1 RESUMEN

El glaucoma abarca un conjunto de enfermedades degenerativas del nervio óptico a causa del incremento de la presión intraocular (PIO), que desembocan en la pérdida progresiva de la visión.

En este trabajo, nos centramos en el glaucoma causado por un fallo en el drenaje del humor acuoso desde la cámara anterior del ojo hacia el canal de Schlemm, enfrentando este problema mediante la utilización de medicamentos hipotensores que reduzcan la producción de humor acuoso, o bien faciliten su drenaje para disminuir así la PIO.

Por otro lado, se analiza la posibilidad de utilizar nuevas formas farmacéuticas de administración que permitan reducir el incumplimiento terapéutico por parte de los pacientes y que, además, incrementen la efectividad y reduzcan la toxicidad de los fármacos que todavía se administran mediante formas farmacéuticas de administración convencionales.

Uno de los tratamientos que busca el abordaje de esta enfermedad es la implantación de un tapón de punto lagrimal, compuesto por un material biodegradable, que libere fármaco hipotensor de manera progresiva hasta su completa hidrólisis.

2 OBJETIVOS

Dar a conocer y explicar de forma actualizada las distintas formas farmacéuticas de administración de los tratamientos farmacológicos disponibles para abordar esta enfermedad. En primer lugar, dar a conocer cuáles son los fármacos de elección para este tratamiento centrándonos en el Travoprost, en segundo lugar, exponer las formas farmacéuticas convencionales y posteriormente las innovadoras.

Finalmente, se profundiza en los tapones de punto lagrimal de Travoprost, su composición, el efecto terapéutico que se espera de ellos y otros aspectos de interés, estos últimos mediante la revisión de artículos publicados recientemente, que permiten observar cuáles son las ventajas y desventajas de estas formas de administración, así como de su comparación con formas farmacéuticas de administración convencional en cuanto a la efectividad y a la preferencia de los pacientes en el uso de una u otra.

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 ANATOMÍA DEL OJO

El globo ocular está dividido por dentro en tres espacios llenos de líquido que se distinguen en distintas partes (*Fig. 1*) según el tejido, estructura y funciones⁽¹⁾.

Túnica fibrosa externa: es la membrana más externa, dividida en parte anterior, completamente transparente denominada córnea y desprovista de vasos sanguíneos o linfáticos, y parte posterior, blanquecina, denominada esclerótica, escasamente vascularizada pero muy resistente, con función de sostén y protección, en la cual se insertan los tendones de los músculos extrínsecos del ojo, y está revestida de una delgada capa transparente denominada conjuntiva.

¹Rigutti A. El ojo y la vista. Atlas ilustrado de anatomía. Madrid: Susaeta; 2002. p. 96-97.

Túnica vascular o úvea: es una membrana intermedia que se divide en una parte posterior (coroides) con abundantes vasos sanguíneos, una parte media denominada cuerpo ciliar en cuyo interior se inserta el músculo ciliar y finalmente una parte anterior (iris) perforada por el orificio pupilar.

Túnica nerviosa o retina: es la membrana más interna, formada por dos capas: epitelio pigmentado o capa interna, donde se encuentran los fotorreceptores, y capa anterior o punto ciego, que carece de ellos.

Cristalino: elemento que actúa como lente y está conectado con el cuerpo ciliar y el interior del iris.

- Cámara anterior: comprendida entre la córnea y el iris.
- Cámara posterior: comprendida entre el iris y el cristalino.
- Cámara vítrea: situada detrás del cristalino.

Entre las cámaras anterior y posterior circula el humor acuoso y en la cámara vítrea el humor vítreo.

3.2 DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO

Una vez producido el humor acuoso en el cuerpo ciliar, se desliza rodeando el cristalino para atravesar la pupila y dirigirse hacia la cámara anterior del ojo; sus funciones consisten en nutrir otras estructuras del ojo (cornea, cristalino y vítreo) y ser el vehículo de eliminación de restos hemáticos y productos de degradación. Una vez situado en esta cámara, tiene dos formas de ser eliminado^{(2), (3)}:

- **Vía trabecular:** es la vía por la que se elimina el mayor porcentaje de humor acuoso, que oscila entre 80 – 95%. En el ángulo que forma el iris con la córnea se encuentran las estructuras a través de las cuales se drena el humor acuoso, éstas son la malla trabecular que actúa a modo de filtro a través del cual pasa el líquido intraocular y el canal de Schlemm que conduce el líquido hacia la circulación venosa.
- **Vía úveoescleral:** es la vía minoritaria de eliminación del humor acuoso. El líquido intraocular fluye a través de los músculos ciliares y hacia el espacio supracoroideo, saliendo a través de la esclerótica.

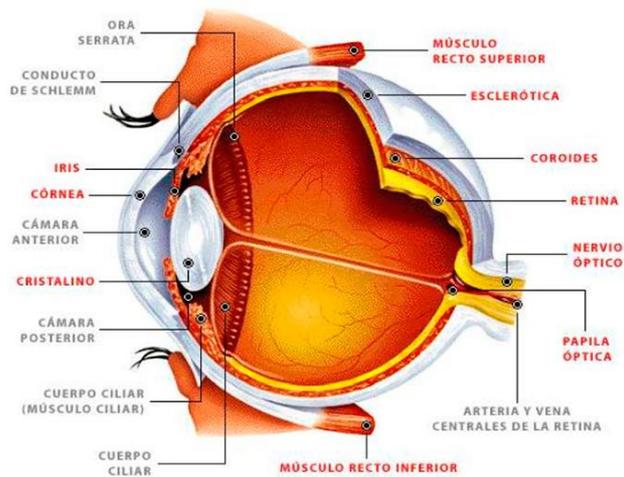


Figura 1: Anatomía ocular

²Yolanda Fernández Barrieros. Micro-stent trabecular, estudio de su efecto en la dinámica del humor acuoso mediante fluorotofometría [Tesis doctoral] Madrid; 2012; 25-26.

³ Pedro Beneyto Martín. Estudio de la dinámica del humor acuoso mediante fluorotofometría en el glaucoma de ángulo abierto. [Tesis doctoral] Madrid; 1991; 1-26.

3.3 GLAUCOMA

El glaucoma es un grupo de enfermedades visuales que tienen como punto en común la degeneración progresiva del nervio óptico debida, de forma habitual, al aumento de la PIO, lo cual, resulta en la pérdida de visión irreversible que puede conducir a la ceguera. Sin embargo, el diagnóstico precoz de esta enfermedad permite establecer un tratamiento que evite el progreso de la misma.

En la anatomía ocular, comprendido entre la córnea y el iris, existe un espacio denominado cámara anterior. Un líquido claro llamado humor acuoso entra y sale continuamente de este espacio, alimentando los tejidos a su alrededor. El líquido sale de la cámara anterior a través del ángulo abierto donde se unen la córnea y el iris. Cuando el líquido llega al ángulo fluye a través de una red o malla esponjosa, parecida a un filtro, conocida como malla trabecular y entonces sale del ojo.

A veces, cuando el humor acuoso que llega al ángulo pasa muy lentamente a través de la malla trabecular. Al acumularse este líquido, la PIO aumenta hasta llegar a un nivel en que puede dañar al nervio óptico. Cuando el nervio óptico se daña por el aumento de la presión, puede causar glaucoma y pérdida de visión. Este incremento de la PIO es el único factor de riesgo que se puede tratar para prevenir la pérdida de visión provocada por la enfermedad de glaucoma.

3.3.1 TIPOS DE GLAUCOMA⁽⁴⁾

Glaucoma de ángulo abierto: el humor acuoso entra continuamente hacia la cámara anterior, y sale del mismo modo a través del ángulo iridocorneal fluyendo a través de la malla trabecular. Si el flujo está impedido de modo que el líquido avance más despacio a través de la malla, éste se acumula en la cámara anterior provocando un incremento de la PIO y generando un daño en el nervio óptico.

Glaucoma de baja tensión o de tensión normal: existe un daño en el nervio óptico y en la visión lateral en personas que tienen una presión normal del ojo. Si se reduce con medicamentos la PIO en al menos un 30%, se puede detener la enfermedad en algunas personas. En otras, el glaucoma puede empeorar a pesar de mantener la presión baja.

Es importante determinar su historia médica completa para identificar otros factores potenciales de riesgo que contribuyen al glaucoma de tensión baja, como la baja presión sanguínea. Si no se identifica ningún factor de riesgo, las opciones para los tratamientos para el glaucoma de baja tensión son las mismas que para el glaucoma de ángulo abierto.

Glaucoma de ángulo cerrado: en la cámara anterior se produce un bloqueo del ángulo iridocorneal que impide el drenaje del humor acuoso. Las personas con este tipo de glaucoma tienen un aumento repentino en la presión del ojo. Los síntomas incluyen un dolor severo y náusea, así como enrojecimiento del ojo y visión borrosa.

Glaucoma congénito: los niños nacen con un defecto en el ángulo del ojo que demora el drenaje normal del humor acuoso. Estos niños generalmente tienen síntomas que se pueden notar fácilmente como los ojos opacos, sensibilidad a la luz y lagrimeo excesivo. El tratamiento

⁴ Yolanda Fernández Barrieros. Micro-stent trabecular, estudio de su efecto en la dinámica del humor acuoso mediante fluorotofometría [Tesis doctoral] Madrid; 2012; 30-40.

que se recomienda es la cirugía convencional porque los medicamentos pueden tener efectos desconocidos en los bebés y pueden ser difíciles de administrar.

Glaucomas secundarios: se pueden desarrollar como resultado de complicaciones de otros problemas médicos. Este tipo de glaucoma a veces está asociado con la cirugía ocular, las cataratas avanzadas, las lesiones en los ojos, ciertos tipos de tumores o la inflamación ocular (uveítis). El glaucoma pigmentario ocurre cuando partículas del pigmento del iris se desprenden y bloquean la malla, haciendo que el humor acuoso drene más lentamente. El glaucoma neovascular es un tipo de glaucoma muy severo que está relacionado con la diabetes.

3.3.2 EPIDEMIOLOGÍA

Uno de los factores de riesgo de esta enfermedad es la edad, de modo que su prevalencia aumenta según lo hace ésta, desde un 2.4% en personas mayores de 40 años hasta más de un 7% a partir de 75 años de edad. Se estima, además, que un 50% de las personas que lo padecen no están diagnosticadas ⁽⁵⁾.

La OMS estima que el glaucoma es la tercera causa de ceguera evitable en el mundo, y la segunda en países desarrollados. Además, es la primera causa de ceguera irreversible a nivel mundial.

En España, la prevalencia entre la población de 50 – 60 años es del 1%, y a partir de este rango va ascendiendo según aumenta la edad.

3.3.3 FACTORES DE RIESGO

Cualquier persona puede desarrollar glaucoma, pero algunas personas corren más riesgo que otras. Entre estas personas se incluyen:

- Personas con elevada PIO.
- Afroamericanos mayores de 40 años.
- Personas con familiares que han tenido glaucoma.
- Todas las personas mayores de 60 años, especialmente las que son de descendencia afroamericana y latina (debido al menor grosor de sus córneas)⁽⁶⁾.

De estos datos se concluye, que a pesar de que el incremento de la presión ocular es un potencial factor de desarrollo de glaucoma, también influyen en el proceso, la edad, la raza y los antecedentes familiares, incluso existen estudios que confirman que son factores de riesgo el padecer de miopía y migrañas.

Para algunas personas que tienen ciertas combinaciones de estos factores de riesgo, la medicina en forma de colirios hipotensores reduce casi a la mitad el riesgo de desarrollar glaucoma.

⁵Benedí J, Martín-Aragón S. Glaucoma, tratamiento farmacológico. Elsevier. 2010 Sept; 29(5): 71-76.

⁶ Cómo afecta el glaucoma a los diferentes grupos étnicos [Internet] Estados Unidos: BrightFocus Foundation; [fecha de acceso: 28 de mayo de 2020] URL disponible en: <https://www.brightfocus.org/espanol/tipos-de-glaucoma/como-afecta-el-glaucoma-diferentes-grupos-etnicos>.

3.3.4 LESIÓN GLAUCOMATOSA⁽⁷⁾

La neuropatía óptica glaucomatosa lleva consigo una pérdida del tejido neuronal, activación de las células gliales, remodelación del tejido y producción de cambios en el flujo sanguíneo. (Fig.2).

La reducción de flujo sanguíneo no es solo secundaria, sino que tiene un componente primario. En la forma secundaria, hay bajo flujo ocular sanguíneo, pero quienes tienen síndrome de alteración vascular primario presentan comprometida la autorregulación de la perfusión ocular. Debido a estas alteraciones, se produce un estrés mecánico e isquémico que conduce a la activación de las células gliales y con ello a la alteración del microambiente papilar, incrementando así la producción de metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) que participan en la remodelación tisular. Como consecuencia, se produce una activación de astrocitos y un incremento de la producción de óxido nítrico que puede difundir hacia células adyacentes y axones de la papila.

Al mismo tiempo, la producción de anión superóxido en las mitocondrias de los axones se asocia con el óxido nítrico para producir peroxinitrito, agente inductor de la apoptosis celular.

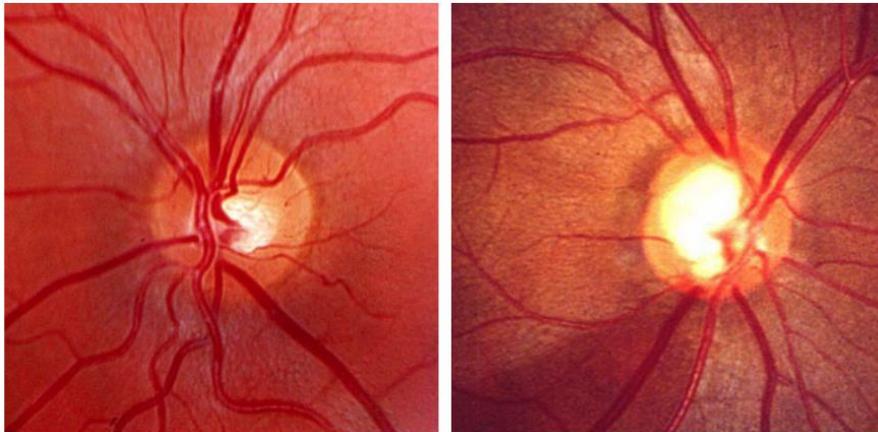


Figura 2: Fondo de ojo en el que se muestra el nervio óptico. A la izquierda un ojo sano, a la derecha un ojo con glaucoma

3.3.5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

El glaucoma es también conocido como el ladrón silencioso de la vista, porque no presenta sintomatología en sus etapas más tempranas, de modo que, si se padece alguno de los factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de la enfermedad, sería adecuado realizar⁽⁸⁾:

- Tonometría: medida de la PIO.
- Gonioscopia: revisión del ángulo de drenaje del ojo. Permite diferenciar entre ángulo abierto y cerrado.
- Examen del nervio óptico para comprobar que no haya daños.
- Campimetría: realizar una prueba de visión lateral y campo visual.
- Tomar una imagen del nervio óptico.
- Medir el espesor de la córnea.

⁷ Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? Surv Ophthalmol. 2007 Nov;52 Suppl 2:S162-73.

⁸ Piñero. R, Lora. M, Andrés, M^aIsabel. Glaucoma. Elsevier 2005 Feb; 24(2): 88-96.

3.3.6 OBJETIVO DEL TRATAMIENTO MÉDICO⁽⁹⁾

El objetivo es la reducción de la PIO para proteger las estructuras oculares y mantener la visión.

- Reducción de la producción de humor acuoso: β -bloqueantes, inhibidores de la Anhidrasa Carbónica y simpaticomiméticos.
- Aumento del drenaje del humor acuoso: colinérgicos y derivados de prostaglandinas para la vía trabecular y, por otro lado, simpaticomiméticos y derivados de prostaglandinas para la vía úveoescleral.
- Detención de la pérdida de visión (aunque la ya perdida no puede ser de ningún modo recuperada).

Han de ser tenidos en cuenta distintos aspectos a la hora de la elección del fármaco:

- Capacidad de reducción de la PIO.
- Mecanismo de acción.
- Efectos secundarios.
- Posología.

3.4 FÁRMACOS HIPOTENSORES EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DE GLAUCOMA

3.4.1 CLASIFICACIÓN⁽¹⁰⁾

Los 4 grupos principales de fármacos utilizados para abordar el tratamiento del glaucoma son:

Prostaglandinas. Son de administración tópica, se encuentran entre los fármacos más eficaces para reducir la PIO, con un efecto de hasta un 33% de la disminución. Se utilizan análogos de la PGF₂ α entre los que se encuentran latanoprost, tavoprost y bimatoprost.

β -bloqueantes. Son el segundo mejor tratamiento farmacológico para enfrentar la enfermedad. Son de administración tópica, y reducen la PIO sobre el nivel basal en un 25% aproximadamente. Se utilizan más los no selectivos puesto que actúan sobre receptores β_1 y β_2 , entre ellos cabe destacar tomolol, levobunolol y carteolol. Están contraindicados en personas que sufran de bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular grado II/III, insuficiencia cardíaca congestiva, asma bronquial y EPOC.

Agonistas adrenérgicos α_2 . Se utilizan cuando están contraindicados análogos de prostaglandina y β -bloqueantes. También se administra vía tópica. Pueden disminuir la PIO hasta en un 27%. Algunos ejemplos son: apraclonidina, brimonidina.

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica. Inhiben la anhidrasa carbónica que se encuentra en el epitelio del cuerpo ciliar, disminuyendo así la formación de iones bicarbonato y por tanto reduciendo el transporte de líquidos y como consecuencias la PIO, la cual reducen en un 20-25%. Por ejemplo, dorzolamida y brinzolamida actúan a nivel del cuerpo ciliar.

3.4.2 TRAVOPROST⁽¹¹⁾

El Travoprost es un agonista selectivo de los receptores FP de prostaglandinas, se trata de una molécula análoga a la prostaglandina F₂ α .

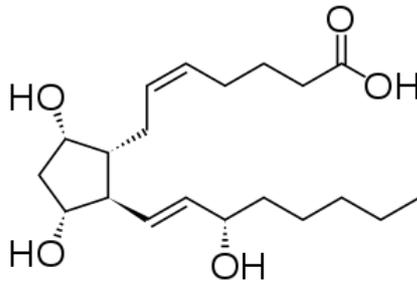
⁹ Ballesteros Gómez. M. Desarrollo y caracterización de nanosistemas farmacéuticos de administración ocular para aumentar la biodisponibilidad de sustancias activas poco hidrosolubles. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. 2018.

¹⁰ Benedí J, Martín-Aragón S. Glaucoma, tratamiento farmacológico. Elsevier. 2010 Sept; 29(5): 71-76.

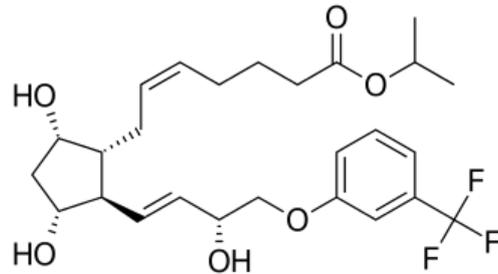
¹¹ Ficha técnica Travoprost. [Base de datos en línea]. Madrid: CIMA; 2014. [fecha de acceso 3 de febrero de 2020]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79222/FT_79222.html.

Este compuesto reduce la PIO aumentando el drenaje del humor acuoso a través de las vías trabecular y uveoscleral. Dicha reducción de la presión se produce a partir de las 2 horas tras la aplicación del fármaco en su presentación en forma de colirio, y alcanza un pico de efecto máximo a las 12 horas tras la aplicación. Con una única dosis pueden mantenerse los efectos sin descensos significativos de la PIO durante periodos superiores a 24 horas.

De manera secundaria, el Travoprost produce un incremento significativo del flujo sanguíneo en la papila óptica en conejos.



Prostaglandina F₂α



Travoprost

En relación a la farmacocinética:

Absorción. El Travoprost es un profármaco en forma de éster, que se absorbe a través de la córnea, en la que se hidroliza el éster isopropílico para dar el correspondiente ácido libre activo. La absorción máxima en estudios en conejos fue de 20ng/ml.

Distribución. Con la administración oftálmica en individuos voluntarios sanos, se demostró una baja concentración a nivel sistémico del ácido libre activo. La semivida de eliminación plasmática no se ha podido calcular debido a las bajas concentraciones que alcanza el compuesto en el organismo a este nivel.

Biotransformación. Su principal vía de eliminación es el metabolismo sistémico, que consiste en la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del grupo 15-hidroxilo y lisis β-oxidativa de la parte superior de la cadena.

Eliminación. El ácido libre de Travoprost y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Tras los estudios en pacientes con insuficiencia hepática y renal, leve y grave, se ha concluido que no es necesario un ajuste de dosis.

La seguridad del compuesto ha sido probada en ratones, ratas y conejos. Los estudios muestran embrioletalidad temprana, pérdida tras la implantación y fetotoxicidad tras la administración de dosis 200 veces superiores a las clínicas en ratas gestantes.

Finalmente, entre las reacciones adversas comunicadas por medio de ensayos clínicos podemos encontrar:

- Oculares: edema macular y ojos hundidos.
- Sistémicas: bradicardia, taquicardia, empeoramiento del asma, vértigo, acúfenos, PSA (Antígeno Específico Prostático) elevado, crecimiento anormal del pelo.

3.5 FORMULACIONES CONVENCIONALES DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA OFTÁLMICA

3.5.1 FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA OCULAR

En función de su contenido en sustancias sólidas, las formas farmacéuticas de administración ocular se pueden clasificar como⁽¹²⁾:

Colirios. Son disoluciones, emulsiones o suspensiones acuosas u oleosas, estériles de uno o más principios activos, destinados a su instalación en el ojo.

Baños oculares. Son disoluciones acuosas estériles, destinadas a enjuagar o lavar el ojo, o a impregnar compresas que se apliquen al mismo.

Polvos para colirios y polvos para baños oculares. Los polvos para la preparación de colirios y baños oculares se suministran en forma estéril y seca para ser disueltos o dispersados en un vehículo líquido apropiado en el momento de su administración.

Preparaciones oftálmicas semisólidas. Son pomadas, cremas o geles estériles, destinadas a ser aplicadas en las conjuntivas o en los párpados. Contienen uno o más principios activos disueltos o dispersos en una base adecuada. Presentan un aspecto homogéneo.

Insertos oftálmicos. Son preparaciones sólidas o semisólidas estériles, de tamaño y forma adecuados, diseñados para permitir su inserción en el saco conjuntival, con objeto de producir un efecto en el ojo.

3.5.2 LIMITACIONES⁽¹³⁾

Entre las formas farmacéuticas mencionadas anteriormente, encontramos una serie de limitaciones a destacar:

- Dosis: gran parte de la cantidad de fármaco administrada en cada dosis se pierde, entre otros motivos, a causa de los mecanismos reflejos del ojo, es decir, a causa del parpadeo tras la administración. Mediante los nuevos sistemas de liberación controlada, se consigue reducir la dosis necesaria de los sistemas tradicionales de administración.
- Potencia: los nuevos sistemas de administración buscan introducir en sus matrices sustancias activas más potentes que las que contienen las formulaciones convencionales.
- Eficacia: los sistemas de administración tradicionales no permiten alcanzar una eficacia y longevidad del efecto terapéutico comparable a la de los sistemas de liberación controlada.
- Toxicidad: los sistemas convencionales de administración de fármacos hipotensores a nivel ocular producen, a largo plazo, un deterioro de la superficie del globo ocular, lo cual puede ser bien debido a la sustancia activa o bien a otros componentes de la formulación (como conservantes). Al tratarse de tratamientos crónicos, es esperable que ocurra en todos los pacientes usuarios de dichos tratamientos.

¹² Preparaciones oftálmicas [Base de datos en línea]. Madrid: Real Farmacopea Española; 2008. [fecha de acceso 10 de diciembre de 2019]. URL disponible en: <https://www.ugr.es/~adolfin/a/assignaturas/TF3/colirios.pdf>

¹³ Andrés-Guerrero. V. Nuevas formas de vehiculización de agentes hipotensores para el tratamiento del glaucoma. [Tesis doctoral], Madrid. Universidad Complutense de Madrid.

3.6 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE AGENTES HIPOTENSORES⁽¹⁴⁾

Se trata de sistemas de administración de fármacos innovadores que presentan ventajas con respecto a los convencionales. Entre ellos encontramos los siguientes:

Liposomas: Se trata de sistemas en forma de vesícula, constituidos por una o bien más de una bicapa lipídica, en este último caso, cada una de las bicapas se encontrará en posición concéntrica respecto a las demás, de modo que el diámetro total del liposoma variará entre 80 nm – 1µm. “Estos sistemas tendrán distintas propiedades en función de su tamaño y carga”. *Ventaja: estos sistemas permiten administrar tanto fármacos hidrófilos en su interior acuoso, como fármacos lipófilos en la superficie del liposoma intercalados en la estructura de la bicapa lipídica.*

Nanopartículas: Se trata de sistemas coloidales, cuyo tamaño oscila entre 1 – 1000 nm, y pueden ser de dos tipos en función de su modo de elaboración, nanocápsulas y nanoesferas. Las nanoesferas se elaboran en forma de matriz polimérica, de manera que el fármaco puede ir embebido en la superficie de la matriz o bien en el interior. Las nanocápsulas, en cambio, son depósitos delimitados por una membrana polimérica, en cuyo interior tienen un núcleo líquido en el que se disuelve la sustancia activa. *Ventaja: estos sistemas incrementan la biodisponibilidad en el órgano diana. En oftalmología se caracterizan por quedarse retenidos en el saco conjuntival, donde van liberando sustancia activa de manera constante.*

Micropartículas: Son sistemas transportadores de fármacos en estado sólido. Su tamaño varía entre 1 – 1000 µm, a pesar de lo cual, no deben superar los 25 µm, tamaño a partir del cual las partículas situadas en el área ocular pueden producir daño e irritación de la córnea. Están compuestas por polímeros que permiten una liberación controlada y sostenida a lo largo del tiempo, además, pueden ser de dos tipos, microcápsulas, que son sistemas rodeados de una película de polímero en cuyo interior se encuentra el núcleo que contiene la sustancia activa, o bien microesferas, que se componen de una matriz que contiene el polímero. Un polímero muy utilizado en encapsulación, debido a sus características de biodegradabilidad, ausencia de toxicidad y capacidad de control de la cesión de fármaco, es el ácido poliláctico-co-glicólico (PGLA). *Ventaja: respecto a otras formas de administración, se caracterizan por su eficacia y su capacidad de reducir la toxicidad de la sustancia activa que liberan, se suelen utilizar para tratar enfermedades del segmento posterior del ojo.*

Lentes de contacto blandas e insertos oftálmicos: los insertos pueden dividirse en solubles e insolubles. Por su parte los solubles son sistemas poliméricos que se van disolviendo de manera gradual de modo que, van liberando fármaco de forma progresiva; este proceso se puede producir por disolución, erosión, hinchamiento o hidrólisis enzimática.

Dendrimeros: son sistemas multifuncionales que suministran la sustancia activa en el órgano diana con una mejor actividad terapéutica que la que tendría la sustancia en caso de estar libre. Tienen un elevado tamaño molecular y está constituido por 3 estructuras básicas, el núcleo, ramificaciones y grupos de superficie.

¹⁴ Ballesteros Gómez. M. Desarrollo y caracterización de nanosistemas farmacéuticos de administración ocular para aumentar la biodisponibilidad de sustancias activas poco hidrosolubles. [Tesis doctoral] Madrid. Universidad Complutense de Madrid. 2018.

Hidrogeles y sistemas de gelificación *in situ*: Se trata de redes poliméricas tridimensionales capaces de retener agua en su interior por hinchamiento. *Ventaja: debido a su elevado contenido en agua, se asemejan a los tejidos biológico, lo cual les confiere una elevada biocompatibilidad.*

Microemulsiones y niosomas: Una microemulsión es un sistema estable que se compone de agua, aceite y un tensioactivo o surfactante que permite que los dos anteriores se mezclen de manera homogénea y evita que se separen. Su tamaño de partícula es reducido, entre 10 – 150 nm. *Ventajas: permiten por lo tanto la actuación de fármacos hidrófobos; los tensioactivos aniónicos facilitan la unión al epitelio corneal que está cargado negativamente, y finalmente, pueden aumentar la viscosidad de las lágrimas, consiguiendo una mayor duración de la forma farmacéutica en el lugar de aplicación.*

3.7 TAPÓN DE PUNTO LAGRIMAL DE TRAVOPROST “PUNCTAL PLUG”

3.7.1 COMPOSICIÓN

Este implante ocular se compone de la sustancia activa, que es el Travoprost, introducida en el interior de un sistema microparticular compuesto por un polímero biodegradable no tóxico, denominado ácido poliláctico-co-glicólico, que permite estructurar el sistema matricial de la microesfera, además, a este polímero se le añade un componente fluorescente que ayuda a visualizarlo. La hidrólisis del polímero se produce a lo largo de 90 días. ^{(15) (16)}

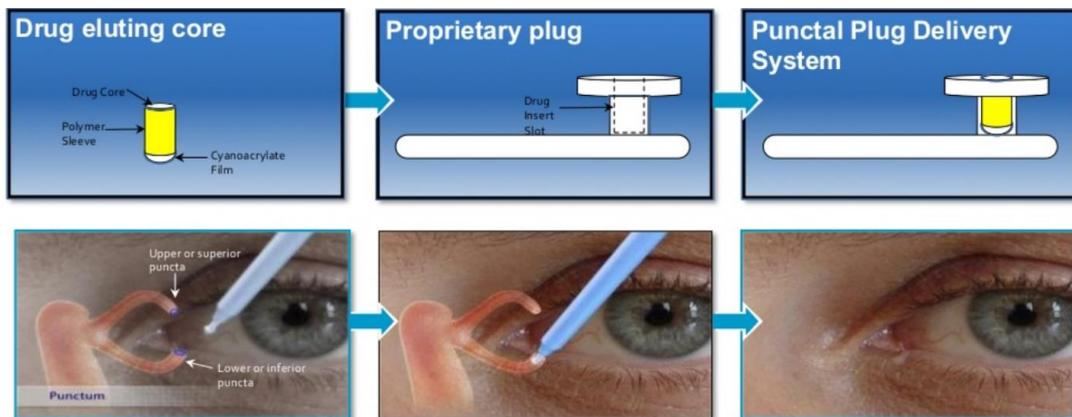


Figura 3: Se muestra la estructura del dispositivo de liberación modificada, así como su lugar de colocación.

3.7.2 EFECTO TERAPÉUTICO

Reducción de la PIO. Se ha comprobado en numerosos estudios, la elevada capacidad de reducción de la PIO por parte de los tapones de punto lagrimal de prostaglandinas, con respecto de los tratamientos convencionales con β -bloqueantes u otros fármacos aplicados vía tópica en la superficie ocular.

¹⁵Aref AA. Sustained drug delivery for glaucoma: current data and future trends. Curr Opin Ophthalmol. 2017 Mar;28(2):169-174.

¹⁶Perera SA, Ting DS, Nongpiur ME, Chew PT, Aquino MC, Sng CC, Ho SW, Aung T. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. Clin Ophthalmol. 2016; 10:757-64.

Para alcanzar este objetivo terapéutico, es necesaria la adherencia al tratamiento. El tapón de punto lagrimal asegura que el paciente recibe su tratamiento hipotensor de manera regular, continuada en el tiempo (Fig.4), aunque, en ocasiones va acompañado de un tratamiento adicional como pueden ser gotas hipotensoras diarias, que también han de ser administradas con la periodicidad indicada y sin pérdida de la adherencia para conseguir así alcanzar las metas propuestas en el tratamiento de esta enfermedad.

Los implantes de prostaglandinas, además, han supuesto no solo una mejora de la liberación sostenida de fármaco hipotensor sino también una mejora de la tasa de retención del fármaco, lo cual se traduce en una mejor capacidad de reducir la PIO.

Por otro lado, el aumento de la tasa de retención del fármaco y la reducción del uso de colirios, producen a su vez una mejora de la posible patología de Ojo Seco que pueda padecer el paciente con glaucoma, debido a que esta patología se produce a causa de los componentes del propio colirio que trata el glaucoma y no como consecuencia del glaucoma en sí.

Es por estas razones que los “Punctal Plug” están empezando a establecerse como una opción cada día más viable de tratamiento para la enfermedad de glaucoma, para evitar la pérdida de campo visual y preservar la integridad del nervio óptico.

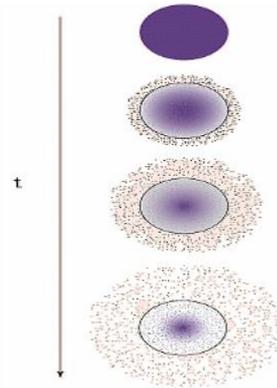


Figura 4: esquema de la hidrólisis del polímero y consecuente liberación del fármaco sostenida en el tiempo.

3.7.3 PUBLICACIONES DESTACADAS

En los últimos años, han sido publicados un gran número de artículos sobre los Punctal Plug, hablando sobre distintos aspectos de ellos. En muchos, se evidencian la eficacia y la seguridad con la que estos taponos de punto lagrimal reducen la PIO en pacientes que padecen de glaucoma, además de poder ser utilizados para el tratamiento sintomatológico de otras enfermedades oftálmicas.

Así mismo, el estudio transversal de Leung, Eamon W. et al.⁽¹⁷⁾ sobre la prevalencia de OSD (Enfermedad de la Superficie Ocular) pone de manifiesto cómo un elevado porcentaje de personas que sufren de la enfermedad de glaucoma, lo hacen también de la enfermedad de la superficie ocular, la cual consiste en una disfunción de la película lagrimal que trae como consecuencia una alteración, no solo de la cantidad sino también de la calidad de la lágrima producida por el ojo, que desembocan en una sensación de picor e irritación, que son los principales síntomas del OSD. En este mismo estudio, no solo se mide la prevalencia de pacientes glaucomatosos que padecen también de OSD, sino que se estudia la relación que puede haber entre el Cloruro de Benzalconio (BAK) utilizado como conservante en colirios y el desarrollo de OSD.

¹⁷ Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. J Glaucoma. 2008 Aug;17(5):350-5.

Por otra parte, y también en relación a la OSD encontramos al artículo de Sherwin JC et al.⁽¹⁸⁾ sobre un ensayo aleatorizado en el que se concluye que una de las causas de incumplimiento terapéutico con colirios puede ser el desarrollo de OSD, y más en concreto la sintomatología que produce. Como ya se ha mencionado anteriormente, el desarrollo de esta enfermedad supone una incomodidad a nivel ocular que puede llevar a los pacientes al incumplimiento; es por ello que los tapones de punto lagrimal suponen una mejora en esta enfermedad, al eliminar el componente de los colirios que la produce y facilitar la exposición terapéutica estable y controlada. Además de producir un descenso de la PIO que supone la detención del progreso de la pérdida de visión que produce la enfermedad de glaucoma.

Table 2. Comparison of IOP, and measures of ocular surface disease at baseline and 6 weeks in eyes receiving or not receiving punctal plugs

	Intervention (punctal plug)		No intervention (no punctal plug)	
	N = 48		N = 48	
	Baseline	6 weeks	Baseline	6 weeks
IOP (mmHg), mean (SD)	16.7 (2.8)	15.0 (2.8)***	16.4 (2.8)	16.1 (3.2)
OSDI, mean (SD)	33.3 (18.8)	18.8 (14.9)***	33.3 (18.8)	Not assessed
TF-BUT (seconds), mean (SD)	6.4 (2.2)	9.3 (2.9)***	6.6 (2.2)	7.0 (2.2)
Oxford score, mean (SD)	2.2 (0.4)	1.6 (0.6)***	2.2 (0.4)	2.1 (0.5)*
Osmolarity (mOsm/L), mean (SD)	307.0 (13.7)	300.7 (12.9)**	302.9 (12.5)	305.4 (13.1)

“* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$. IOP: Presión intraocular, OSDI: Índice de enfermedad de superficie ocular, SD: Desviación estándar, TF-BUT: tiempo de ruptura de la película lagrimal”¹⁷

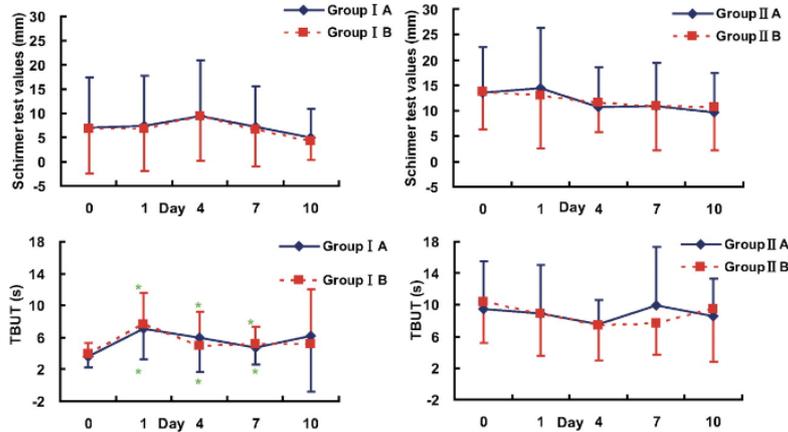
Otros ensayos clínicos sobre los tapones de punto lagrimal se encuentran orientados al tratamiento de enfermedades distintas al glaucoma, que también cursan con ojo seco, o sintomatologías que desaparecen mediante la mejora de la lágrima producida por el ojo. Sin embargo, también podemos encontrar ensayos que lo que buscan es comprender las diferencias entre las distintas zonas de colocación de los tapones y cómo afecta esto al efecto que producen y a la dinámica de eliminación del líquido lagrimal.

Por ejemplo, el artículo publicado por Feng Chen et al.⁽¹⁹⁾ en 2010 sobre tapón de punto lagrimal superior vs. inferior, se enfoca precisamente en resolver la duda de si existe una diferencia significativa entre su colocación en una u otra zona del lagrimal. Fue un ensayo realizado a 20 pacientes que padecían de ojo seco, repartidos aleatoriamente en dos grupos, y a quienes se les colocó también de manera aleatoria el tapón de punto lagrimal en el orificio lagrimal superior o en el inferior. Estos pacientes fueron comparados con otros 20 pacientes control que no padecían enfermedad, y a los que también se les colocó tapones de punto lagrimal (Fig. 5). En los voluntarios sanos se observó que no había ningún cambio en el sistema de secreción lagrimal, de lo cual se dedujo que existe un sistema de autorregulación de los cambios que se producen en el sistema de drenaje lagrimal. Por otro lado, en los pacientes que padecían de ojo seco, mejoró no solo la cantidad de lágrimas producidas, sino la estabilidad de la película lagrimal que éstas formaban y como consecuencia de ello, los pacientes experimentaron una

¹⁸ Grassi P, Lim KS. Effect of a punctal plug on ocular surface disease in patients using topical prostaglandin analogues: A randomized controlled trial - Comment. Clin Exp Ophthalmol. 2019 Mar;47(2):302.

¹⁹ Chen F, Wang J, Chen W, Shen M, Xu S, Lu F. Upper punctal occlusion versus lower punctal occlusion in dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Nov;51(11):5571-7.

mejoría de los síntomas de la patología de ojo seco desde el primer día tras la implantación del tapón de punto lagrimal. A la luz de dichos resultados, se concluyó que la dinámica que siguen las lágrimas en pacientes de ojo seco es distinta a la de las personas que no sufren de dicha enfermedad. Finalmente, el estudio concluyó que no existe diferencia significativa en el posicionamiento del tapón, pero los clínicos suelen optar por colocarlo en el punto lagrimal inferior porque es una zona más accesible para llevar a cabo el procedimiento de inserción.



“Figura 5: Puntuación en Test de Schirmer I y TBUT después de la oclusión puntal superior e inferior en pacientes con ojo seco y sujetos no enfermos. La puntuación en Test de Schirmer I y TBUT no cambió en pacientes con ojo seco (grupos IA y IB) ni en sujetos normales (grupos IIA y IIB) inmediatamente después de la oclusión puntal (superior derecha, superior izquierda, $P > 0.05$). TBUT incrementó los días 1, 4 y 7 después de la oclusión en pacientes con ojo seco (grupos IA y IB, inferior derecho, $P < 0.05$), pero no ocurrió igual en los sujetos normales (grupos IIA y IIB, inferior derecha, $P > 0.05$). *Diferencia significativa comparada con el momento de comienzo, post-hoc test. Líneas verticales, $\pm SD$ ”.¹⁹

En relación al tratamiento de enfermedades distintas a glaucoma y ojo seco, el artículo de Weiqiang Qiu et al.⁽²⁰⁾ publicado en 2013, tuvo como objetivo comparar la eficacia entre el uso de lágrimas artificiales y Punctal Plugs para el tratamiento de la sintomatología del Síndrome de Sjögren. Se trata de una enfermedad autoinmune sistémica que cursa con sequedad generalizada a nivel bucal, artritis reumatoide y queratoconjuntivitis seca (ojo seco). De este modo se ve afectada la película lagrimal precorneal, que es muy importante para la formación de una superficie ocular suave y regular. En el ensayo clínico, los 40 pacientes fueron aleatoriamente divididos en dos grupos, a los cuales se les asignó tratamiento con lágrimas artificiales y tapones de punto lagrimal respectivamente. En cuanto a los resultados obtenidos en la prueba de Schirmer I, fueron significativamente mejores en ambos casos, así como el tiempo de ruptura de la película lagrimal (. Cabe destacar en beneficio de los tapones lagrimales, que consiguieron incrementar el tiempo de ruptura de una manera más eficaz, además de que produjeron un incremento en la cantidad de componente acuoso de la lágrima y disminuyeron su osmolaridad, permitiendo segregar una lágrima natural más regular y fisiológicamente compatible sobre la superficie ocular. Se concluye así que los tapones de punto lagrimal producen un efecto más potente y duradero sobre la función visual en pacientes con Síndrome de Sjögren.

²⁰ Qiu W, Liu Z, Ao M, Li X, Wang W. Punctal plugs versus artificial tears for treating primary Sjögren's syndrome with keratoconjunctivitis SICCA: a comparative observation of their effects on visual function. *Rheumatol Int.* 2013 Oct;33(10):2543-8.

Table 2 The pre-treatment values and post-treatment values of the study parameters of artificial tears group and punctal plugs group

	Artificial tears group			Punctal plugs group		
	Pre-treatment	Post-treatment	p value	Pre-treatment	Post-treatment	p value
OSDI score	52.6 ± 5.7	15.9 ± 4.2	<0.001	55.8 ± 4.9	15.1 ± 4.2	<0.001
BUT	2.60 ± 1.39	6.00 ± 1.81	<0.001	2.27 ± 1.12	7.82 ± 1.84	<0.001
Schirmer I test	3.85 ± 2.03	8.95 ± 2.72	<0.001	3.36 ± 1.62	11.41 ± 2.65	<0.001
Corneal fluorescein staining score	2.60 ± 1.76	0.30 ± 0.57	<0.001	1.91 ± 1.60	0.09 ± 0.29	<0.001

Además de los estudios comentados hasta este punto, se han realizado otros de los que no existen publicaciones disponibles; en ellos, se estudian aspectos de los sistemas de liberación controlada de punto lagrimal como la dosis, la efectividad en combinación con colirios, la seguridad y la influencia del posicionamiento en el efecto sobre el control de la PIO.

Todos estos estudios comparten algunos criterios de reclutamiento como:

- En todos ellos el reclutamiento está actualmente cerrado.
- Reclutamiento únicamente de personas mayores de edad (>18 años).
- Ambos sexos permitidos.
- Todos los voluntarios deben haber sido diagnosticados de hipertensión ocular o glaucoma.
- No se acepta la entrada de individuos sanos en ninguno de estos estudios.
- Quedan excluidos todos los voluntarios con enfermedades no controladas.

En todos estos ensayos clínicos el fármaco utilizado ha sido el Latanoprost que, al igual que el Travoprost, es un agonista selectivo de los receptores de prostaglandinas FP, análogo de prostaglandinas F2 α . Los datos disponibles de dichos estudios se recogen en la siguiente tabla:

Nombre del Estudio	Diseño del estudio	Modelo de Intervención	Tratamiento	Mediciones
“Safety study...” ⁽²⁰⁾	No Randomizado No Enmascarado	Grupo único	Punctal plug	Control PIO (T0 – T6 sem)
“Evaluating PPDS...” ⁽²¹⁾	No Randomizado No Enmascarado	Grupo único	Punctal plug	Control PIO (T-4 – T6 sem)
“PPDS + drops...” ⁽²²⁾	No Enmascarado	Grupo único	Punctal P. Colirio	Control PIO (T0 – T6 sem)
“Study of PPDS...” ⁽²³⁾	Randomizado Simple Ciego	Administración Paralela	OH: Punctal P. G: Punctal P.	Control PIO (T0 – T12 sem)
“Dose evaluation study...” ⁽²⁴⁾	Randomizado No Enmascarado	Administración Paralela	g1: PP dosis 1 g2: PP dosis 2 g3: PP dosis 3	Control PIO (T0 – T12 sem)
“Punctal placement...” ⁽²⁵⁾	No Randomizado No Enmascarado	Administración Paralela	g1: Upper PP. g2: Lower PP	Control PIO (T0 – T6 sem) Efectos adversos
“Formulations of PPDS...” ⁽²⁶⁾	No Randomizado No Enmascarado	Administración Paralela	g1: Fórmula 1 g2: Fórmula 2	Control PIO (T0 – T12 sem)

OH: Hipertensión ocular, G: glaucoma, g1: grupo 1, PP: punctal plug, PPDS: Punctal plug delivery system, PIO: Presión Intraocular.

4 CONCLUSIONES

Las formulaciones convencionales utilizadas hasta el momento en el tratamiento de la enfermedad de glaucoma consisten en la administración de colirios, se trata entonces de sistemas de administración vía tópica cuya farmacocinética, se ve condicionada por la fisiología ocular; además, es un tipo de tratamiento que se caracteriza por un elevado incumplimiento terapéutico por parte de los pacientes, razones por las cuales se ve comprometida su efectividad.

Como solución a los problemas mencionados, aparecen los sistemas de liberación modificada de fármacos, que buscan reducir el número de administraciones de fármaco realizadas por el paciente, así como una aplicación directa sobre el tejido diana, sin pérdidas de fármaco evitables y sostenida a lo largo del tiempo.

Los tapones de punto lagrimal son uno de estos sistemas de liberación modificada, se trata de un sistema matricial compuesto por microesferas que se degrada por hidrólisis de manera paulatina en el interior del lagrimal, liberando fármaco de forma continua. Es un tipo de sistema de liberación que no es necesario retirar porque es biodegradable. Su efecto terapéutico tiene una duración de aproximadamente 3 meses. Se trata, por lo tanto, del tipo de tratamiento que mejoraría los principales problemas que caracterizan a las formas de administración convencional: la efectividad del propio fármaco condicionada por la farmacocinética y la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

Mediante diversos estudios, ésta ha demostrado ser una forma de tratamiento más eficaz que las formas convencionales de administración, además de ser cómoda. Dichos estudios, han evidenciado que el uso de colirios como forma de administración del tratamiento crónico de la enfermedad de glaucoma pueden producir, a la larga, alteraciones de la superficie ocular y en ocasiones patologías como el síndrome de ojo seco, a consecuencia de la utilización de conservantes de forma crónica. Todo ello, conduce al incumplimiento terapéutico por parte del paciente debido a los incómodos síntomas que provoca, síntomas que se ven reducidos mediante la utilización de sistemas de administración prolongada como los tapones de punto lagrimal.

A pesar de todo ello, en algunos estudios se ha comprobado que éste no es un sistema válido para todos los pacientes, debido a que algunos de ellos, en el transcurso de los ensayos, han experimentado efectos no deseados como epífora y extrusión del tapón.

Epífora: lagrimeo excesivo debido a la obstrucción del canal lagrimal.

Extrusión/pérdida del tapón de punto lagrimal: debida a la imposibilidad de adaptación del tapón a la anchura del canal lagrimal, lo cual también puede suponer diferencias en el grado de oclusión entre los pacientes.

5 BIBLIOGRAFÍA

1. Rigutti A. El ojo y la vista. Atlas ilustrado de anatomía. Madrid: Susaeta; 2002. p. 96-97.
2. Yolanda Fernández Barrieros. Micro-stent trabecular, estudio de su efecto en la dinámica del humor acuoso mediante fluorotofometría [Tesis doctoral] Madrid; 2012; 25-26.
3. Pedro Beneyto Martín. Estudio de la dinámica del humor acuoso mediante fluorofotometría en el glaucoma de ángulo abierto. [Tesis doctoral] Madrid; 1991; 1-26
4. Yolanda Fernández Barrieros. Micro-stent trabecular, estudio de su efecto en la dinámica del humor acuoso mediante fluorotofometría [Tesis doctoral] Madrid; 2012; 30-40.
5. Benedí J, Martín-Aragón S. Glaucoma, tratamiento farmacológico. Elsevier. 2010 Sept; 29(5): 71-76.
6. Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? Surv Ophthalmol. 2007 Nov;52 Suppl 2:S162-73.
7. Piñero. R, Lora. M, Andrés, M^aIsabel. Glaucoma. Elsevier 2005 Feb; 24(2): 88-96.
8. Ballesteros Gómez. M. Desarrollo y caracterización de nanosistemas farmacéuticos de administración ocular para aumentar la biodisponibilidad de sustancias activas poco hidrosolubles. [Tesis doctoral], Madrid. Universidad Complutense de Madrid. 2018.
9. Benedí J, Martín-Aragón S. Glaucoma, tratamiento farmacológico. Elsevier. 2010 Sept; 29(5): 71-76.
10. Ficha técnica Travoprost. [Base de datos en línea]. Madrid: CIMA; 2014. [fecha de acceso 3 de febrero de 2020]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/79222/FT_79222.html
11. Preparaciones oftálmicas [Base de datos en línea]. Madrid: Real Farmacopea Española; 2008. [fecha de acceso 10 de diciembre de 2019]. URL disponible en: <https://www.ugr.es/~adolfina/asignaturas/TF3/colirios.pdf>
12. Andrés-Guerrero. V. Nuevas formas de vehiculización de agentes hipotensores para el tratamiento del glaucoma. [Tesis doctoral], Madrid. Universidad Complutense de Madrid.
13. Ballesteros Gómez. M. Desarrollo y caracterización de nanosistemas farmacéuticos de administración ocular para aumentar la biodisponibilidad de sustancias activas poco hidrosolubles. [Tesis doctoral] Madrid. Universidad Complutense de Madrid. 2018.
14. Aref AA. Sustained drug delivery for glaucoma: current data and future trends. Curr Opin Ophthalmol. 2017 Mar;28(2):169-174.
15. Perera SA, Ting DS, Nongpiur ME, Chew PT, Aquino MC, Sng CC, Ho SW, Aung T. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. Clin Ophthalmol. 2016; 10:757-64.

16. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008 Aug;17(5):350-5.
17. Grassi P, Lim KS. Effect of a punctal plug on ocular surface disease in patients using topical prostaglandin analogues: A randomized controlled trial - Comment. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Mar;47(2):302.
18. Chen F, Wang J, Chen W, Shen M, Xu S, Lu F. Upper punctal occlusion versus lower punctal occlusion in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Nov;51(11):5571-7.
19. Qiu W, Liu Z, Ao M, Li X, Wang W. Punctal plugs versus artificial tears for treating primary Sjögren's syndrome with keratoconjunctivitis SICCA: a comparative observation of their effects on visual function. *Rheumatol Int*. 2013 Oct;33(10):2543-8.
20. ClinicalTrials [Internet] A Phase 2 Single-Masked, Randomized Study of Latanoprost PPDS in Ocular Hypertension or Open-Angle Glaucoma [fecha de acceso: 17 de Abril de 2020] URL disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00820300?term=punctal+plug&cond=glaucoma&draw=2&rank=3>
21. ClinicalTrials [Internet] A Study Evaluating the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) in Subjects With Ocular Hypertension or Open-Angle Glaucoma [fecha de acceso: 17 de Abril de 2020] URL disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01229982?term=punctal+plug&cond=glaucoma&draw=2&rank=4>
22. ClinicalTrials [Internet] A Study of the L-PPDS With Adjunctive Xalatan® Eye Drops in Subjects With OH or OAG [fecha de acceso: 17 de Abril de 2020] URL disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01037036?term=punctal+plug&cond=glaucoma&draw=2&rank=8>
23. ClinicalTrials [Internet] A Phase 2 Single-Masked, Randomized Study of Latanoprost PPDS in Ocular Hypertension or Open-Angle Glaucoma [fecha de acceso: 17 de Abril de 2020] URL disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02014142?term=punctal+plug&cond=glaucoma&draw=2&rank=2>
24. ClinicalTrials [Internet] A Dose Evaluation Study of the Effect of Plug Placement on the Efficacy and Safety of the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) in Subjects With Ocular Hypertension or Open-Angle Glaucoma [fecha de acceso: 17 de Abril de 2020] URL disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01481077?term=punctal+plug&cond=glaucoma&draw=2&rank=7>
25. ClinicalTrials [Internet] A Phase 2 Study of Punctal Placement of the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) [fecha de acceso: 17 de Abril de 2020] URL disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00821002?term=punctal+plug&cond=glaucoma&draw=2&rank=9>

26. ClinicalTrials [Internet] A Study of Different Formulations of the L-PPDS in Subjects With OH or OAG [fecha de acceso: 17 de Abril de 2020] URL disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00967811?term=punctal+plug&cond=glaucoma&draw=2&rank=10>

27. Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla: Glaucoma [Internet]. 2015. [fecha de acceso: 2 de Mar de 2020]. URL disponible en:
<https://www.institutogomez-ulla.es/especialidades/glaucoma/>