



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**IMPLANTES INTRAOCULARES DE CESIÓN CONTROLADA  
PARA EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS EN EL  
SEGMENTO POSTERIOR DEL OJO**

Autor: Paula Lorca Abajo

Fecha: Junio 2020

Tutor: Rocío Herrero Vanrell

# ÍNDICE

|          |   |               |
|----------|---|---------------|
| <b>1</b> | <b>RESUMEN .....</b>  | <b>- 3 -</b>  |
| <b>2</b> | <b>INTRODUCCIÓN .....</b>                                     | <b>- 3 -</b>  |
|          | <b>2.1 ANATOMÍA DEL OJO .....</b>                             | <b>- 3 -</b>  |
|          | <b>2.2 PATOLOGÍAS .....</b>                                   | <b>- 5 -</b>  |
|          | 2.2.1 Edema macular diabético .....                           | - 5 -         |
|          | 2.2.2 Uveítis no infecciosa .....                             | - 7 -         |
|          | <b>2.3 SISTEMAS DE CESIÓN CONTROLADA .....</b>                | <b>- 8 -</b>  |
|          | 2.3.1 Estructura .....  | - 8 -         |
|          | Sistemas matriciales .....                                    | - 9 -         |
|          | Sistemas reservorio .....                                     | - 9 -         |
|          | Sistemas osmóticos .....                                      | - 10 -        |
|          | 2.3.2 Tamaño .....  | - 10 -        |
|          | 2.3.3 Composición .....                                       | - 10 -        |
|          | Materiales biodegradables .....                               | - 11 -        |
|          | Materiales no biodegradables .....                            | - 12 -        |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVOS.....</b>   | <b>- 12 -</b> |
| <b>4</b> | <b>METODOLOGÍA.....</b>                                       | <b>- 12 -</b> |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS .....</b>                                       | <b>- 13 -</b> |
|          | <b>5.1 IMPLANTES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA .....</b>          | <b>- 13 -</b> |
|          | 5.1.1 Implante Ozurdex® .....                                 | - 13 -        |
|          | 5.1.2 Implante Iluvien® .....                                 | - 14 -        |
|          | <b>5.2 OTROS IMPLANTES NO COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA .....</b> | <b>- 16 -</b> |
|          | 5.2.1 Implante Retisert® .....                                | - 16 -        |
| <b>6</b> | <b>DISCUSIÓN .....</b>  | <b>- 18 -</b> |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSIONES .....</b>                                     | <b>- 19 -</b> |
| <b>8</b> | <b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>                                     | <b>- 20 -</b> |

## 1 RESUMEN

Los implantes intraoculares se utilizan cada vez con más frecuencia en el tratamiento de patologías que afectan al segmento posterior del ojo. En esta zona, el acceso de los fármacos se encuentra limitado por las barreras físicas presentes en el globo ocular y se debe acudir a la administración repetida de inyecciones intraoculares que se asocian a efectos secundarios y son poco toleradas por parte del paciente. Las patologías en las que se utilizan estos dispositivos son el edema macular diabético y la uveítis no infecciosa, causas importantes de pérdida visual en todo el mundo. Los implantes intraoculares reducen el número de inyecciones al mantener los niveles intraoculares de fármaco durante un tiempo más prolongado.

## 2 INTRODUCCIÓN

### 2.1 ANATOMÍA DEL OJO

El ojo o globo ocular es el órgano relacionado con la visión y se divide en dos segmentos, el segmento anterior, que incluye la córnea y el cristalino, y el segmento posterior, de mayor tamaño, donde se incluye la retina, la mácula y el humor vítreo (Rojas y Saucedo, 2019).

- La córnea es la capa anterior del ojo, que además de tener una función protectora, refracta la luz. Es convexa y no está vascularizada, pero sí altamente innervada. Está formada a su vez por tres capas, epitelio, estroma y endotelio.
- El cristalino es una lente transparente biconvexa situada detrás del iris y que separa el humor vítreo del humor acuoso.
- La retina es una membrana interna que actúa como receptor y transforma la luz en un impulso nervioso.
- La mácula es una zona pequeña de la retina situada en la parte posterior. Se relaciona con la visión central, los detalles y el movimiento.
- El humor vítreo es una masa gelatinosa y transparente que constituye dos terceras partes del volumen del globo ocular.

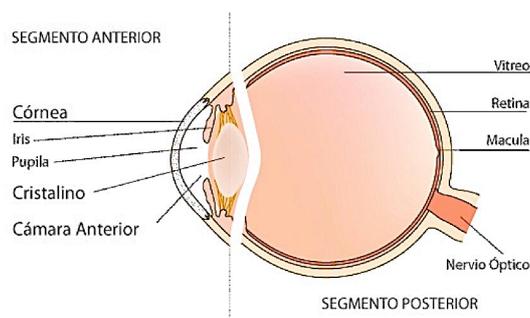


Figura 1. Partes del ojo.

La administración tópica es la que se emplea con más frecuencia en el tratamiento de las patologías oculares que afectan al segmento anterior del ojo. Los preparados a administrar por esta vía incluyen los colirios, los baños oculares, los polvos, las preparaciones semisólidas y los insertos oftálmicos. Todos ellos son preparaciones estériles (Botella, 2011).

- Los colirios son soluciones o suspensiones de uno o varios principios activos, acuosas u oleosas, para su instilación en el ojo, y son los más usados.
- Los baños oculares son soluciones acuosas destinadas al lavado del ojo.
- Los polvos son preparaciones sólidas que se usan para preparar colirios o baños oculares en el momento de la administración, dispersándolos o disolviéndolos en un vehículo acuoso.
- Las preparaciones oftálmicas semisólidas son pomadas, cremas o geles, que se administran en la conjuntiva o en los párpados.
- Los insertos oftálmicos son sistemas sólidos o semisólidos que se insertan en el saco conjuntival para la liberación modificada del principio activo.

Las formas farmacéuticas que se emplean con más frecuencia son los colirios, debido a la comodidad y facilidad de uso. Sin embargo, la superficie del ojo tiene un volumen de retención muy pequeño, aproximadamente de 10 microlitros, mientras que cada gota de un colirio contiene unos 50 microlitros. Por tanto, el tiempo de retención de la formulación en la superficie corneal es limitado, y se buscan co-adyuvantes que aumenten el tiempo de permanencia de la formulación en la superficie del ojo, como son los viscosizantes o los polímeros bioadhesivos. (Botella, 2011).

En el caso de las patologías que afectan al segmento posterior, el empleo de formulaciones de administración tópica no resulta eficaz ya que hay barreras que impiden el acceso del fármaco al interior del ojo. Por un lado está la córnea, que proporciona una barrera mecánica limitando el paso de sustancias por vía tópica (Achouri et al., 2013). Por otro lado están las barreras hematorretiniana y hematoacuosa, que limitan el paso de sustancias cuando se emplea una vía que implique efecto sistémico. La barrera hematoacuosa (BHA) es un conjunto de estrechas uniones del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar y del endotelio de los vasos sanguíneos del iris, que impide el paso de sustancias al segmento anterior del ojo. La barrera hematorretiniana (BHR) está formada por uniones estrechas de células endoteliales de los capilares de la retina (BHR interna) y células epiteliales pigmentarias de la retina (BHR externa) (Villarreal, 2015), impidiendo el paso de fármacos al segmento posterior del ojo.

Debido a la presencia de estas barreras, la administración de fármacos para el tratamiento de patologías del segmento posterior del ojo se suele realizar empleando inyecciones intraoculares. Sin embargo, hay determinadas patologías que requieren la administración repetida de inyecciones, como en el edema macular diabético o las uveítis no infecciosas, que se explicarán a continuación. Esto se debe a que los fármacos administrados en la cavidad vítrea suelen tener una vida media muy corta, de apenas unas horas (Yasukawa et al., 2006).

Con el fin de evitar las inyecciones sucesivas y mantener concentraciones eficaces de fármaco durante más tiempo, se acude al desarrollo de formulaciones intraoculares de liberación modificada y, dentro de éstas, a las de liberación controlada.

## **2.2 PATOLOGÍAS**

### **2.2.1 Edema macular diabético**

El edema macular diabético es una patología que cursa con un aumento de grosor de la retina y presencia de exudados y acumulación de líquido en la mácula, dificultando la visión central (Moisseiev y Loewenstein, 2017). Es la principal causa de pérdida de visión en pacientes diabéticos y su frecuencia aumenta con la duración de la enfermedad y con un pobre control de la misma (Andonegui y Jiménez, 2008).

La diabetes mellitus tiene una alta prevalencia en la población mundial, aproximadamente un 8,5%. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2014 se contaban 422 millones de adultos con diabetes en el mundo, y se espera que esta cifra continúe creciendo (OMS, 2016).

La hiperglucemia mantenida se ha visto que causa acumulación de radicales libres y productos finales de glicación, lo que provoca estrés oxidativo y aumento de factores inflamatorios como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), interleuquinas 6 y 8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Además, la hiperglucemia incrementa la enzima proteína quinasa C y la angiotensina II, factores vasoconstrictores que empeoran la situación de hipoxia producida por el estrés oxidativo (Romero-Aroca, 2011).

El VEGF estimula la angiogénesis. Además, la producción de nuevos vasos sanguíneos genera un incremento de la permeabilidad capilar. De esta forma, el aumento de la permeabilidad en los vasos y de la barrera hematorretiniana (BHR) provoca la salida de líquido de manera

anormal hacia el interior del ojo y, al estimularse la angiogénesis, se forman nuevos vasos, que infiltrarán también más líquido al interior.

La acumulación de líquido se produce principalmente en la mácula. Se cree que la mácula es una zona más susceptible a la acumulación de líquido porque posee un menor número de astrocitos, células relacionadas con la síntesis de proteínas de unión de la BHR (Andonegui y Jiménez, 2008).

El edema macular diabético, en general, puede ser de dos tipos (Andonegui y Jiménez, 2008):

- Edema macular focal, que se caracteriza por la presencia de exudados duros y microaneurismas reconocibles fácilmente.
- Edema macular difuso, en el que se produce una filtración difusa por toda la zona macular.

También se puede clasificar según su grado de afectación (Andonegui y Jiménez, 2008):

- Leve: Exudados o engrosamiento de la retina alejados del centro de la mácula.
- Moderado: Exudados o engrosamiento más cercanos al centro de la mácula.
- Severo: Exudados o engrosamiento en el centro de la mácula.

En función de los cambios estructurales encontrados (Andonegui y Jiménez, 2008) pueden aparecer:

- Engrosamiento esponjiforme o difuso de la retina: aumento del grosor de la retina con zonas con baja reflectividad.
- Espacios quísticos de gran tamaño en la retina.
- Desprendimiento seroso subfoveal: área hiporreflectiva en la región subfoveal.
- Tracción hialoidea posterior sin desprendimiento de retina traccional.
- Tracción hialoidea posterior con desprendimiento de retina.

El tratamiento del edema macular diabético que se emplea con más frecuencia es el control metabólico y la fotocoagulación con láser. El láser consigue destruir las áreas isquémicas en la mácula mediante coagulación tisular, disminuyendo la hipoxia y, por tanto, reduciendo la síntesis de VEGF. Además, destruye células endoteliales anómalas de la retina que son sustituidas por nuevas células más funcionales, mejorando la eficacia de la barrera hematorretiniana. Sin embargo, pocos pacientes consiguen mejorar su visión con el tratamiento con láser (Andonegui y Jiménez, 2008).

También existen otras alternativas de tratamiento como las inyecciones intravítreas de triamcinolona y de otras sustancias antiangiogénicas, como los fármacos anti-VEGF: bevacizumab (Avastin®), Aflibercept (Eylea®) y Ranibizumab (Lucentis®).

En aquellos casos en los que hay una falta de respuesta a las terapias antiangiogénicas se recurre al empleo de los implantes intravítreos de corticosteroides.

### **2.2.2 Uveítis no infecciosa**

La uveítis es una inflamación en la capa intermedia del ojo, llamada úvea, formada por el iris, la coroides y el cuerpo ciliar. Es una de las principales causas de ceguera en todo el mundo (León-Céspedes et al., 2020).

Según la localización anatómica de la inflamación puede ser anterior, intermedia o posterior. La anterior se sitúa en la cámara anterior, en el iris o el cuerpo ciliar; la intermedia en el vítreo; y la posterior afecta a la retina y a la coroides. En situaciones más graves se encuentran afectadas las tres zonas y se denomina panuveítis. La más frecuente es la uveítis anterior y la intermedia la que tiene menor incidencia (León-Céspedes et al., 2020).

Suelen ser de causa desconocida y los síntomas dependen de la localización de la inflamación, siendo los más comunes fotofobia, dolor, disminución de agudeza visual, hiperemia, hipotonía, deformidad de la pupila, opacidad corneal y disminución del reflejo rojo.

El tratamiento de la uveítis no infecciosa depende de las características clínicas y de la evolución, y puede variar desde un tratamiento tópico hasta uno biológico. El tratamiento tópico comprende el uso de fármacos glucocorticoides como dexametasona, así como agentes midriáticos o ciclopléjicos como la atropina. También se emplean inyecciones perioculares e implantes intravítreos de glucocorticoides como segunda línea de tratamiento, donde se incluyen los implantes Ozurdex® e Iluvien®. Cuando no hay respuesta o en casos de inflamación severa se recurre al uso de glucocorticoides por una vía que implique efecto sistémico y en caso de que continúe sin respuesta o en casos muy graves se acude al uso de inmunomoduladores sintéticos. Los inmunomoduladores pueden ser de tres tipos: antimetabolitos como el metrotexato, inhibidores de calcineurina como la ciclosporina, o agentes alquilantes como la ciclofosfamida. Como última línea de tratamiento, en casos de uveítis refractarias a las terapias previas, se puede recurrir a medicamentos biológicos como los

anticuerpos monoclonales: infliximab, adalimumab, tocilizumab, rituximab o golimumab (León-Céspedes et al., 2020).

### **2.3 SISTEMAS DE CESIÓN CONTROLADA**

Las **formas farmacéuticas de liberación modificada** son aquellas en las que se modifica la velocidad o la localización de liberación del fármaco para alcanzar un objetivo terapéutico. En cuanto a la clasificación temporal pueden ser formas farmacéuticas de liberación retardada, pulsátil o controlada.

- Los sistemas de liberación retardada consisten en la liberación del principio activo en una zona concreta, como puede ser una zona del intestino en un momento diferente. Un ejemplo de este tipo son las cubiertas gastrorresistentes al pH, que impiden la liberación del fármaco en el estómago y favorecen su posterior liberación en el intestino.
- Las formas de liberación pulsátil proporcionan una liberación del fármaco por fases de manera intermitente, gracias a un diseño con diferentes capas o membranas. Un ejemplo son los llamados pellets multicapas, que regulan la liberación con capas de diferentes espesores.
- Los sistemas de liberación o cesión controlada consisten en la liberación del fármaco a una velocidad determinada, prolongando su efecto terapéutico en el tiempo. La liberación controlada de fármacos puede ser sostenida o prolongada. La liberación sostenida consiste en una liberación de la sustancia activa de acuerdo a una cinética de orden 0. En la liberación prolongada en cambio, el principio activo se libera primero en una cantidad suficiente para producir el efecto y posteriormente, el resto se va liberando lentamente, no siempre de manera constante (Servicio Navarro de Salud, 2005).

#### **2.3.1 Estructura**

En función de su estructura, los sistemas de cesión controlada pueden ser de tipo matricial, reservorio u osmóticos:

- Sistemas matriciales:

El principio activo se encuentra disperso en una matriz que puede ser hidrofílica, lipídica o inerte. Las matrices inertes están formadas por polímeros como el cloruro de polivinilo o el polietileno. Las matrices lipídicas están formadas por excipientes de naturaleza grasa, principalmente glicéridos saturados, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres y ceras. Las matrices hidrofílicas están compuestas por polímeros que actúan como agentes gelificantes como los derivados de celulosa, los polisacáridos no celulósicos o los polímeros acrílicos (Costa et al., 2004).

En este tipo de sistemas, el principio activo se libera por difusión y la velocidad de liberación depende de la concentración, la solubilidad del principio activo, la presencia de aditivos, su composición, el tamaño de partícula de los componentes, la superficie expuesta y la forma.

La cinética de liberación es de orden 1.

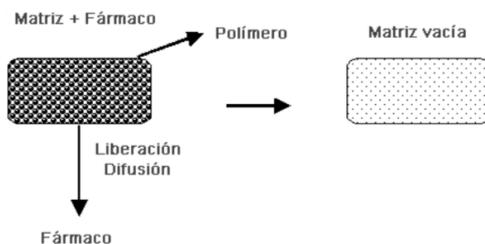


Figura 2. Proceso de difusión de un fármaco desde una matriz.

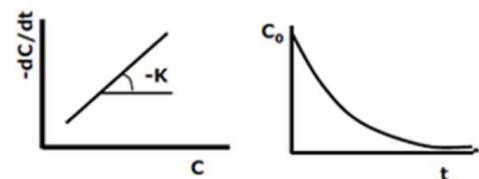


Figura 3. Cinética de liberación de orden 1.

- Sistemas reservorio:

El principio activo en estos sistemas se encuentra disuelto o disperso en el interior de una estructura recubierta por una membrana que controla la liberación.

La membrana es resistente, no biodegradable y semipermeable, estando formada por dos materiales, uno que es permeable al principio activo y otro impermeable. Esto permite una liberación lenta y continua del principio activo de acuerdo a una cinética de liberación de orden 0 (Baumal, 2006).

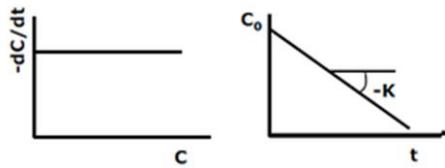


Figura 4. Cinética de liberación de orden 0.

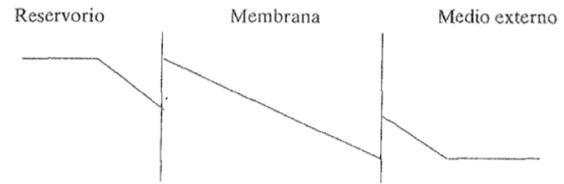


Figura 5. Liberación de un principio activo en un sistema tipo reservorio.

- Sistemas osmóticos:

La liberación del fármaco se produce a través de los poros de una membrana semipermeable. El proceso está controlado por la presión osmótica generada al entrar en contacto con el agua, que atraviesa la membrana, y provoca la salida del fármaco a través del poro (Baena et al., 2006). Pueden ser sistemas monocompartimentales o bicompartimentales.

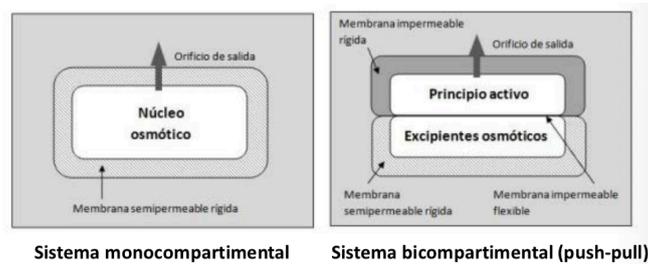


Figura 6. Sistemas osmóticos.

### 2.3.2 Tamaño

Dependiendo del tamaño, los sistemas de cesión controlada pueden ser nanopartículas, micropartículas o implantes. Las nanopartículas tienen un tamaño entre 1 y 1000 nanómetros, las micropartículas entre 1 y 1000 micrómetros y los implantes tienen un tamaño superior a 1 milímetro.

Las nanopartículas y micropartículas, a su vez, pueden clasificarse según su estructura, dependiendo de si es de tipo reservorio o matricial. Si son de tipo matricial se denomina nanoesferas y microsferas, mientras que si son de tipo reservorio, se denomina nanocápsulas y microcápsulas (López y Gómez, 2008).

### 2.3.3 Composición

Los sistemas de liberación controlada se pueden fabricar con diferentes materiales, que pueden ser biodegradables o no biodegradables.

- Materiales biodegradables:

Estos materiales son aquellos que liberan el principio activo a la vez que se van degradando hasta ser eliminados por el propio organismo, desapareciendo en su totalidad.

Existen diferentes tipos de polímeros biodegradables (Aradilla et al., 2012):

- Polímeros naturales: los principales son la celulosa, el almidón y otras proteínas.
- Derivados de polímeros naturales como el acetato de celulosa.
- Mixtos: mezclas de polímeros naturales como el almidón, con polímeros sintéticos como el poliestireno.
- Polímeros sintéticos: destacan los poliésteres como el ácido poliláctico, los poliuretanos o las poliesteramidas.

Los materiales más usados son el ácido poliláctico (PLA), el ácido poliglicólico (PLG) y el copolímero de ambos, el ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) (Kimura y Ogura, 2001). Sus productos de degradación son el ácido láctico y el glicólico, que se incorporan al metabolismo normal a través del ciclo de Krebs, generando agua y dióxido de carbono (Silva, 2010).

La degradación de estos materiales puede producirse mediante distintos mecanismos. Uno de ellos consiste en la rotura de las redes tridimensionales formadas por moléculas hidrosolubles, como ocurre por ejemplo con las poliacrilamidas, la gelatina o el colágeno.

También hay polímeros no hidrosolubles que son convertidos en hidrosolubles a través de reacciones de hidrólisis, ionización o protonación. No se produce una rotura de cadena, por lo que las moléculas son de gran tamaño y se deben aplicar en zonas donde se pueden eliminar sin dificultad. Un ejemplo son los ésteres del polivinilmetilester.

Los polímeros no hidrosolubles además de ser convertidos en moléculas hidrosolubles, pueden ser hidrolizados en moléculas más pequeñas. En este tipo de polímeros se incluyen poliamidas, poliacetatos y los más usados: PLG, PLA y PLGA (Kimura y Ogura, 2001).

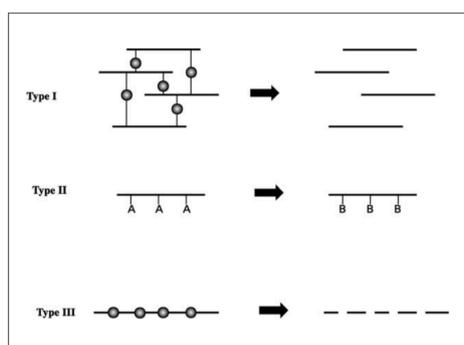


Figura 7. Representación de los mecanismos de erosión de polímeros.

- Materiales no biodegradables:

Los materiales no biodegradables son aquellos que permanecen intactos en el lugar de administración debido a que no pueden ser degradados (Andreeßen y Steinbüchel, 2019).

Los más usados son el alcohol polivinílico (PVA), el etilén vinil acetato (EVA) y las polisulfonas.

El PVA es un polímero permeable que funciona como membrana, regulando la tasa de liberación, mientras que el EVA es un polímero impermeable para sustancias hidrofílicas debido a su carácter hidrófobo, por lo que la liberación de muchas sustancias está limitada y se usa principalmente como membrana en sistemas tipo reservorio. Normalmente se usan en combinación, dejando pasar el agua hacia el interior y creando una solución saturada que permite la liberación del principio activo de manera constante (Bourges et al., 2006).

La polisulfona es un polímero impermeable para sustancias hidrofílicas y permeable para sustancias lipofílicas, que presenta poros en la superficie, incrementando la superficie de difusión (Bourges et al., 2006).

### **3 OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo es estudiar los implantes intraoculares usados en el tratamiento de patologías del segmento posterior del ojo, concretamente, el edema macular diabético y la uveítis no infecciosa, y establecer las ventajas e inconvenientes entre las opciones terapéuticas comercializadas, tanto en España como en otros países.

### **4 METODOLOGÍA**

Para llevar a cabo este objetivo, se ha realizado una revisión bibliográfica de los implantes intraoculares disponibles actualmente a través de distintas fuentes. Por un lado, se ha accedido a las bases de datos Pubmed y Google Scholar o Google Académico. La búsqueda en Pubmed se ha realizado en inglés mientras que en Google Académico ha sido en español, accediendo a numerosos artículos científicos en ambos idiomas. Por otro lado, se han consultado manuales de Tecnología Farmacéutica y Oftalmología disponibles en las bibliotecas y páginas web oficiales como la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 IMPLANTES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

Actualmente hay dos implantes comercializados en España y la Unión Europea, el implante biodegradable Ozurdex® y el implante no biodegradable Iluvien®.

#### 5.1.1 Implante Ozurdex®

Ozurdex® es un implante de dexametasona, un glucocorticoide sintético de larga duración que posee acción inmunosupresora y antiinflamatoria potente. Contiene 700 microgramos de principio activo.



Figura 8. Implante Ozurdex®.

El polímero del implante es el copolímero del ácido láctico y ácido glicólico (PLGA). En dicho dispositivo, al mismo tiempo que se libera el principio activo, el polímero se va degradando, formándose, como ya se ha comentado anteriormente, agua y dióxido de carbono como productos de degradación.

El implante, de estructura matricial, tiene forma cilíndrica y mide 0.46 mm de diámetro y 6 mm de largo (Suarez, 2017).

Se administra mediante una inyección intravítrea con ayuda de una pluma que contiene una aguja a través de la cual se inserta el implante. Debe ser colocado por un oftalmólogo profesional experimentado en este tipo de inyecciones. Se puede repetir la administración a los 6 meses.

El uso de Ozurdex® está indicado en el tratamiento del edema macular diabético en pacientes pseudofáquicos, es decir, pacientes a los cuales se les ha extirpado el cristalino y sustituido por una lente intraocular. También se puede usar en el edema macular tras una oclusión de rama venosa retiniana o central y en casos de uveítis no infecciosa (CIMA, 2015).

Sin embargo, Ozurdex® está contraindicado en diversas situaciones: en casos de hipersensibilidad a alguno de los componentes, en glaucoma avanzado, en infecciones oculares o perioculares, incluidas las infecciones víricas en córnea y conjuntiva, y también en ojos afáquicos, es decir, sin cristalino, o con lentes intraoculares, con ruptura de la cápsula posterior del cristalino (CIMA, 2015).

La implantación de Ozurdex® está asociada a distintos efectos adversos como el incremento de la presión intraocular entre un 25 y un 28%, cataratas subcapsulares posteriores, infecciones oculares secundarias y desplazamiento del implante a la cámara anterior. Por ello, es mejor no utilizar Ozurdex® como primera elección en personas con glaucoma, jóvenes sin antecedentes de cataratas ni en pacientes con neovasos o roturas capsulares posteriores (Suarez, 2017).

### 5.1.2 Implante Iluvien®

El implante Iluvien® es un implante intravítreo de acetónido de fluocinolona, un corticosteroide potente sintético derivado de la hidrocortisona con acción antiinflamatoria y antipruriginosa. Contiene 190 microgramos de acetónido de fluocinolona que se liberan de forma controlada en un periodo de hasta 36 meses, con una cantidad diaria inferior a un microgramo (Iluvien, 2019).

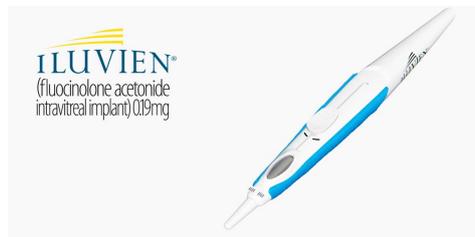


Figura 9. Implante Iluvien®.

Es un implante no biodegradable, por lo que, si no se realiza una intervención para extraerlo una vez pasado el tiempo de administración, permanecerá intacto en el lugar de acción.

El implante tiene un tamaño de 0.37 mm de diámetro y 3.5 mm de largo y se inyecta a través de una pluma a 4 mm del limbo esclerocorneal, que separa la córnea y la esclerótica. Se deposita el implante en la parte posterior del ojo, en el humor vítreo.

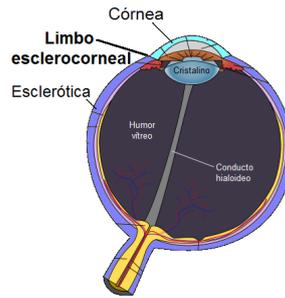


Figura 10. Limbo esclerocorneal en el globo ocular.

Este implante tiene forma cilíndrica con una estructura de tipo reservorio y la capa exterior está compuesta por poliimida, un polímero no biodegradable muy resistente. En un extremo del cilindro hay un tapón no permeable mientras que, en el otro extremo hay una membrana de PVA, no biodegradable, por donde se va liberando el fármaco, el acetónido de fluocinolona.

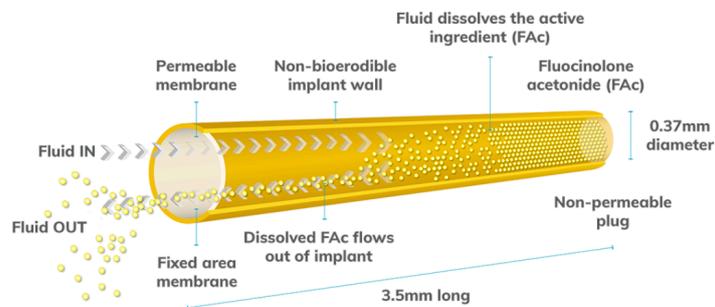


Figura 11. Implante Iluvien®

El acetónido de fluocinolona se libera gracias a la entrada de agua al interior del implante, lo que permite la disolución del principio activo y la creación de un gradiente de concentración que favorece su salida a través de la membrana de PVA. La disolución de principio activo y su difusión se mantienen en equilibrio a lo largo del tiempo, permitiendo una liberación continua a través del implante que se mantiene hasta 36 meses (Iluvien, 2019).

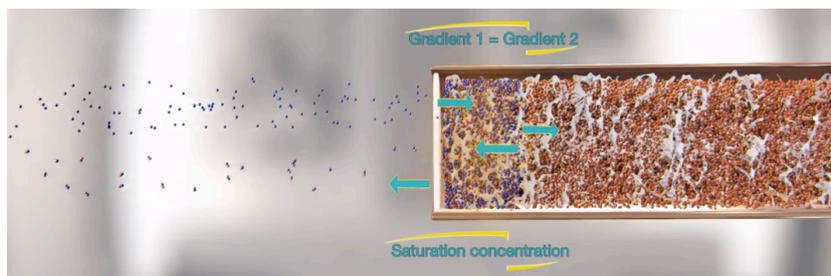


Figura 12. Mecanismo de liberación del implante Iluvien®.

Iluvien® está indicado para el tratamiento del edema macular diabético en personas que no han mejorado tras el tratamiento con antiangiogénicos ni corticosteroides y para la prevención de uveítis no infecciosa recurrente en el segmento posterior del ojo. Puede usarse como primera opción en pacientes con patologías cardiovasculares donde el uso de antiangiogénicos no está indicado. Es más recomendable el uso en pacientes pseudofáquicos, pacientes a los cuales se le ha extirpado el cristalino y ha sido sustituido por una lente intraocular, que en pacientes fáquicos, que poseen un riesgo de necesitar cirugía para cataratas (CIMA, 2018).

Está contraindicado su uso en pacientes con infecciones oculares y perioculares, en pacientes con glaucoma y en casos de hipersensibilidad a alguno de los componentes del implante.

Se deben tomar una serie de precauciones debido a los efectos adversos que puede desencadenar como inflamación, endoftalmitis, aumento de la presión intraocular, desprendimiento de retina, cataratas subcapsulares posteriores, glaucoma, infecciones secundarias o migración del implante, sobre todo en pacientes donde el cristalino está ausente.

En los estudios de fase 3 realizados en edema macular diabético las reacciones adversas más frecuentes fueron la aparición de cataratas y el aumento de la presión intraocular. La incidencia de cataratas fue de un 82% de los sujetos fáquicos, y el 80% requirió cirugía a los 3 años. La incidencia del aumento de la presión intraocular fue de un 37% y un 5% de los sujetos requirió cirugía para reducir la presión intraocular (CIMA, 2018).

## **5.2 OTROS IMPLANTES NO COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA**

Existen otros implantes comercializados en otros países, pero no en España, como Retisert®. Retisert® es, al igual que Iluvien®, un implante de acetónido de fluocinolona.

### **5.2.1 Implante Retisert®**

El implante Retisert® es un implante intravítreo de acetónido de fluocinolona, un corticosteroide sintético, usado principalmente para el tratamiento de la uveítis no infecciosa crónica en el segmento posterior del ojo.

El implante contiene 0.59 mg de principio activo y mide 5 mm de largo, 3 mm de ancho y 2 mm de alto. Es un implante tipo reservorio compuesto por materiales no biodegradables. Posee un núcleo de 1,5 mm que contiene un pellet de principio activo y una copa de silicona que lo rodea. Hay un orificio junto a una membrana de alcohol polivinílico (PVA), por donde se produce la liberación del principio activo ya que el PVA es permeable al principio activo y permite su difusión. Además, la base es alargada y contiene un orificio de sutura para la implantación. Las diferentes partes del implante se unen gracias a un adhesivo de silicona, que es impermeable al principio activo, al igual que la copa de silicona (Jervis, 2017).

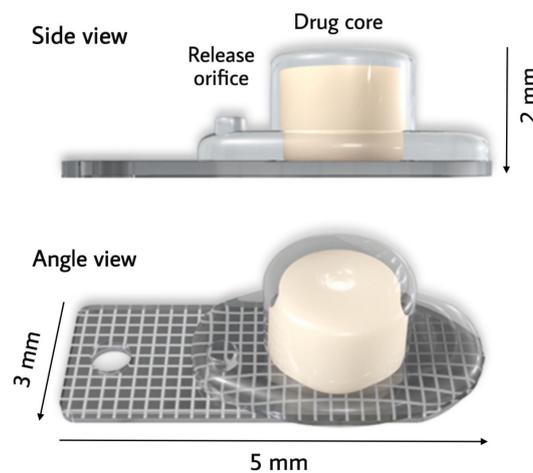


Figura 13. Implante Retisert®.

La liberación del principio activo se produce al entrar el agua al interior del implante y disolver el acetónido de fluocinolona, que difunde a través de la membrana de PVA en el orificio de salida, consiguiendo una liberación constante (Jervis, 2017).

La velocidad de liberación del acetónido de fluocinolona es de 0,6 microgramos al día durante el primer mes y va disminuyendo hasta los 0,4-0,3 microgramos al día durante los 30 meses restantes que se produce la liberación (FDA).

Retisert® está indicado para el tratamiento de la uveítis crónica no infecciosa debido a las propiedades antiinflamatorias del acetónido de fluocinolona. Disminuye el edema, la vasodilatación, la migración leucocitaria, el depósito de fibrina y colágeno, la proliferación de fibroblastos y la cicatrización asociada a la inflamación en la uveítis.

En la Unión Europea se retiró la solicitud de comercialización debido a que en un estudio realizado en 146 pacientes no se pudo demostrar el beneficio de Retiser® frente al tratamiento convencional. Además, se asociaron efectos secundarios como dolor ocular, aumento de presión intraocular y aparición de cataratas. Por tanto, se determinó que los beneficios no habían quedado demostrados y no superaban los riesgos (EMA, 2007).

En Estados Unidos sí que está comercializado, pero hay una serie de contraindicaciones y advertencias. Está contraindicado en pacientes con infecciones oculares y en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del implante. Además, hay que tener en cuenta algunos riesgos asociados como la formación de cataratas, el aumento de presión intraocular, desprendimiento de retina, hemorragia o dehiscencia en el lugar de incisión. En base a ensayos clínicos realizados, aproximadamente un 60% de los pacientes necesitarán medicación para reducir la presión intraocular (FDA, 2004).

## 6 DISCUSIÓN

Los implantes intravítreos de corticosteroides Ozurdex®, Iluvien® y Retisert® presentan diferentes características.

El implante Ozurdex® tiene una duración de 6 meses como máximo, mientras que los implantes Iluvien® y Retisert® duran hasta 36 y 30 meses, respectivamente. Además, Iluvien® en principio no requiere de más inyecciones, pero con el implante Ozurdex® suelen necesitarse nuevas administraciones. Esto proporciona a Iluvien® una ventaja importante, ya que el coste se reduce considerablemente al ser una sola administración frente a varias de Ozurdex®. Aunque la duración de Retisert® también es prolongada, existe una mayor probabilidad de que sea necesaria una reimplantación debido a recurrencias de la patología (Freitas-Neto, 2015).

Por otro lado, estos implantes se componen de diferentes materiales. Ozurdex® es un implante biodegradable fabricado con PLGA y, por tanto, tras su administración va degradándose lentamente hasta su completa desaparición, produciendo en su metabolismo dióxido de carbono y agua.

Sin embargo, Iluvien® es un implante no biodegradable de PVA o alcohol polivinílico, de tal manera que no desaparece del lugar de administración. Se puede quedar indefinidamente en el

globo ocular, lo cual puede suponer ciertos problemas posteriores, o puede retirarse mediante una intervención quirúrgica, lo que conlleva un riesgo añadido.

Por su parte, Retisert® está compuesto también por materiales no biodegradables, PVA y silicona, y las diferentes partes del implante están unidas con un adhesivo de silicona. Ha habido casos en los que se han separado las diferentes partes del implante al retirarlo del globo ocular para sustituirlo por otro (Nicholson et al., 2012).

Con respecto a la forma de los implantes, tanto Ozurdex® como Iluvien® tienen forma cilíndrica, mientras que Retisert® tiene dos partes, una redondeada con el núcleo de principio activo y otra plana y alargada con un orificio para la sutura. La forma cilíndrica resulta más cómoda para la implantación ya que se realiza a través de una pluma de inyección. Sin embargo, Retisert® tiene que ser implantado mediante un procedimiento quirúrgico más complejo que supone más riesgos para el paciente (Jaffe et al., 2000).

En cuanto a las reacciones adversas, las más frecuentes son la aparición de cataratas y el aumento de la presión intraocular. En el caso de Iluvien® las cataratas se presentan en el 82% de los casos frente a un 67% con Ozurdex®, y con Retisert® la incidencia varía desde un 50% hasta un 90%. La incidencia del aumento de la presión intraocular con Iluvien® es de un 34%, un 25-28% con Ozurdex® y un 60% con Retisert®.

Por tanto, el uso de Iluvien® y Retisert®, ambos implantes de acetónido de fluocinolona, implica un mayor riesgo de reacciones adversas y un desarrollo muy probable de cataratas, que supone una intervención quirúrgica posterior. Sin embargo, Retisert® presenta, además, otros riesgos añadidos debido a su implantación quirúrgica, como la pérdida de agudeza visual en las cuatro semanas siguientes tras la implantación.

## **7 CONCLUSIONES**

Los implantes intraoculares son una alternativa eficaz en el tratamiento de las patologías en el segmento posterior del ojo como el edema macular diabético y la uveítis no infecciosa, debido a la evasión de las barreras naturales del globo ocular y a la liberación controlada del principio activo, que permite un mantenimiento prolongado de la concentración terapéutica con una sola administración.

No son el tratamiento de primera elección debido a los efectos adversos que pueden ocasionar, pero sí son una opción prometedora en pacientes refractarios al resto de tratamientos.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. Achouri D, Alhanout K, Piccerelle P, Andrieu V. Recent advances in ocular drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013 Nov; 39(11):1599-617.
2. Alvarez R. Retinopatía Diabética. *Boletín de la Escuela de Medicina. Universidad Pontificia Católica de Chile.* 2006; 31(2): 92-97.
3. Andonegui J, Jiménez L. Edema macular diabético. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2008; 31 (Supl. 3): 35-44.
4. Andreeßen C, Steinbüchel A. Recent developments in non-biodegradable biopolymers: Precursors, production processes, and future perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019;103(1):143-157.
5. Aradilla D, Oliver R, Estrany F. Polímeros biodegradables: una alternativa de futuro a la sostenibilidad del medio ambiente. *Técnica Industrial.* 2012;297:76-80.
6. Arcinue CA, Cerón OM, Foster CS. A comparison between the fluocinolone acetonide (Retisert) and dexamethasone (Ozurdex) intravitreal implants in uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(5):501-7.
7. Augustin AJ, Bopp S, Fechner M, Holz F, Sandner D, Winkgen AM et al. Three-year results from the Retro-IDEAL study: Real-world data from diabetic macular edema (DME) patients treated with ILUVIEN® (0.19mg fluocinolone acetonide implant). *Eur J Ophthalmol.* 2019;00(0):1-10.
8. Baena Y, Aragón M, Sandoval P, Rosas J, Ponce L. Sistemas osmóticos de administración oral. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. Vol.* 2006;35(2):192-21.
9. Baumal C. Cytomegalovirus Retinitis. En: Jaffe G, Ashton P, Pearson P. *Intraocular Drug Delivery.* Nueva York: Taylor & Francis Group; 2006. p. 325-348.
10. Botella C. Administración de medicamentos por vía oftálmica. *Fisterra.* 2011.
11. Bourges JL, Bloquel C, Thomas A, Froussart F, Bochot A, Azan F Et al. Intraocular implants for extended drug delivery: therapeutic applications. 2006; 58(11):1182-202.
12. Carle M, Chu T, Boyer D. Fluocinolone acetonide (Iluvien) extended-release intravitreal implant for diabetic macular edema. *Expert Review of Ophthalmology.* 2014;9(2):81-8.
13. Costa E, Arancibia A, Aiache JM. Sistemas matriciales. *Acta Farm. Bonaerense.* 2004;23(2): 259-65.
14. Fernández M. Sistemas de liberación controlada. Conceptos fundamentales. Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Sevilla [Internet]. 2007 [citado 6 de marzo de 2020] Disponible en: [https://personal.us.es/mfarevalo/recursos/master/med\\_lib\\_ctr/introduccion.pdf](https://personal.us.es/mfarevalo/recursos/master/med_lib_ctr/introduccion.pdf)
15. Ficha técnica Ozurdex 700 microgramos implante intravítreo en aplicador [Internet]. Madrid: Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [actualizado 23 mar 2015; citado 20 abr 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10638001/FT\\_10638001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10638001/FT_10638001.html)
16. Ficha técnica Iluvien 190 microgramos implante intravítreo en aplicador [Internet]. Madrid: Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [actualizado 6 abr 2018; citado 20 abr 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76832/FT\\_76832.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76832/FT_76832.html)

17. Freitas-Neto CA, Maghsoudlou A, Dhanireddy S, Payal A, Boonsopon S, Ratwatté MD et al. Outcome of Multiple Implants and Dissociation of Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant (Retisert) in a Series of 187 Consecutive Implants. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(6):425-9
18. García J, Cortés C, Arias A, Encinas JL. *Farmacología ocular.* Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2007;40-5.
19. Habib M. Iluvien® technology in the treatment of center-involving diabetic macular edema: a review of the literatura. *Ther. Deliv.* 2018;9(8):547-56.
20. Iluvien Implante intravítreo en aplicador 190 mcg [Internet]. Madrid: Vademecum [actualizado sep 2019; citado 20 abr 2020]. Disponible en: [https://www.vademecum.es/medicamento-iluvien+implante+intravitreo+en+aplicador+190+mcg\\_prospecto\\_76832](https://www.vademecum.es/medicamento-iluvien+implante+intravitreo+en+aplicador+190+mcg_prospecto_76832)
21. Iluvien.com [Internet]. Estados Unidos: Alimera Sciences. [actualizado 2019; citado 19 abr 2020]. Disponible en: <https://iluvien.com/iluvien-diabetic-macular-edema/>
22. Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H, Dunn JP, Ashton P. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology* 2000;107(11):2024-33.
23. Jervis LP. A Summary of Recent Advances in Ocular Inserts and Implants. *J Bioequiv Availab.* 2017;9(1):320-3.
24. Kimura H, Ogura Y. Biodegradable Polymers for Ocular Drug Delivery. *Ophthalmologica.* 2001 May-Jun;215(3):143-55.
25. Lang JC. Ocular drug delivery conventional ocular formulations. *Adv Drug Deliv Rev.* 1995; 16(1):39-43.
26. Lattanzio R, Cicinelli MV, Bandello F. Intravitreal Steroids in Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol.* 2017;60:78-90.
27. León-Céspedes C, Espinoza-Mora MR, Antillón-Flores F, Bolaños-Araya N, Chan-Chen H, Mena-González H et al. Recomendaciones médica para uveítis no infecciosas en adultos. *Acta méd costarric.* 2020;62(1):26-37.
28. López OD, Gómez M. Preparación de microesferas mediante secado por aspersión. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2008 [citado 18 Abr 2020 ]; 42(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152008000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152008000300010&lng=es).
29. Moisseiev E, Loewenstein A. Management of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res.* 2017;58(1):15-7.
30. Nicholson B, Singh R, Sears J, Lowder C, Kaiser P. Evaluation of Fluocinolone Acetonide Sustained Release Implant (Retisert) Dissociation during Implant Removal and Exchange Surgery. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:969-73.
31. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. 2016.
32. Ozurdex (dexametasona) [Internet]. European Medicines Agency [actualizado oct 2019; citado 21 abr 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/10638001/IPE\\_10638001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/10638001/IPE_10638001.pdf)

33. Preguntas y respuestas sobre la retirada de la solicitud de comercialización para Retisert. [Internet]. Londres: European Medicines Agency [actualizado 16 ago 2007; citado 21 abr 2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-application-retisert\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-application-retisert_es.pdf)
34. Retisert (fluocinolone acetone intravitreal implant) 0.59 mg Sterile. [Internet] United States: U.S Food & Drug Administration (FDA) [actualizado 2004; citado 21 abr 2020]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/021737s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021737s007lbl.pdf)
35. Rojas S, Saucedo A. Oftalmología. 2ª Edición. Manual Moderno. 2019; 29-57.
36. Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: the leading cause of diabetes blindness. World J Diabetes. 2011;2(6):98-104.
37. Sanford M. Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant (Iluvien®): in diabetic macular oedema. Drugs. 2013;73(2):187-93.
38. Servicio Navarro de Salud/Osasunbidea. Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. ¿Nos aportan algo en la práctica clínica?. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2005;13:1-10.
39. Silva G, Fialho S, Siqueira R, Jorge R, Cunha A. Implants as drug delivery devices for the treatment of eye diseases. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2010;46(3):585-95.
40. Suarez M. Corticoides intravítreos. [Internet] Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [actualizado 2017; citado 26 mar 2020]. Disponible en: [https://www.sefh.es/eventos/62congreso/ponencias/MartaSuarez\\_CORTICOIDES\\_IV2017\\_SEFH\\_acortado.pdf](https://www.sefh.es/eventos/62congreso/ponencias/MartaSuarez_CORTICOIDES_IV2017_SEFH_acortado.pdf)
41. Villarroel M. Diabetes Mellitus y barrera hematorretiniana. Análisis in vitro de la expresión de proteínas de tight junction y su traducción funcional. Implicaciones terapéuticas. Barcelona, 2015; 34-8.
42. Yasukawa T, Ogura Y, Kimura H, Sakurai E, Tabata Y. Drug delivery from ocular implants. 2006 Mar; 3(2):261-73.