



FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: NUEVOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN  
INTRAOCULARES EN EL TRATAMIENTO DEL  
EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Autor: Natalia Guillermo Lucas e Irene Montoro Montero

D.N.I.: 02558551P, 47234522C

Tutor: Maria del Rocío Herrero Vanrell

Convocatoria: Junio 2016

## RESUMEN

Las inyecciones intravítreas se utilizan con frecuencia en el tratamiento de patologías que afectan al segmento posterior del ojo, a pesar de la incomodidad que supone para el paciente y las posibles complicaciones que pueden surgir. Entre las patologías susceptibles de requerir este tipo de administración se encuentran aquellas que afectan a la retina y al vítreo y que comprometen la visión de un gran número de pacientes, como es el caso de la retinopatía diabética (RD) y el edema macular diabético (EMD). Aunque la administración intravítrea de fármacos está logrando cada vez una mayor aceptación, el principal inconveniente de esta vía es que al ser una administración en forma de bolus, resulta claramente insuficiente en el tratamiento efectivo de problemas crónicos que precisan una disponibilidad mantenida del agente activo por un periodo prolongado de tiempo. En estas situaciones se necesita la administración repetida de inyecciones intravítreas. Por tanto, se hace patente la necesidad de formas de administración oftálmicas alternativas capaces de proporcionar concentraciones terapéuticas del fármaco en su lugar de acción durante periodos de tiempo prolongados reduciendo, en todo lo posible, el número de inyecciones. Estos hechos fundamentan el interés en el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos, administrados por vía intravítrea o periocular, respecto a las formas farmacéuticas convencionales.

### 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

#### 1.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGIA OCULAR

El ojo o globo ocular es el órgano de la visión. Está formado por dos segmentos de esferas de diámetro diferente y que reciben la denominación de segmento anterior, de menor tamaño, y segmento posterior, de mayor diámetro. A su vez, el ojo está comprendido por tres túnicas o capas concéntricas y por los elementos contenidos en su interior (Figura 1).

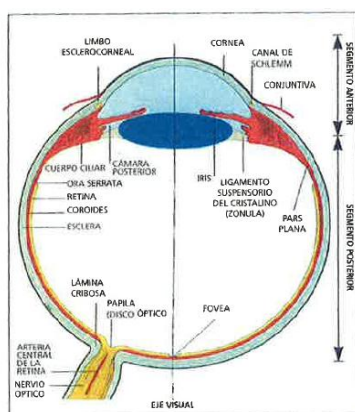


Figura 1. Principales estructuras del globo ocular

Fuente: Honrubia FM, Oftalmología General. 1ª Edición. Zaragoza; EboLibro SL: 2001.

De fuera a dentro, estas tres capas son<sup>1</sup>:

- Túnica externa fibrosa (esclerótica o esclera): constituye una capa fibroelástica dura que hace de soporte exterior del globo ocular, le ayuda a mantener su forma esférica y sirve de inserción a los músculos extraoculares. Se encuentra constituida por la córnea en la zona anterior y la esclera en la posterior.
- Túnica media vascular pigmentada o úvea: formada por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris. Se compone principalmente de vasos, tejido conectivo, fibroblastos y abundantes melanocitos.
- Túnica interna nerviosa o retina: zona delgada, transparente, levemente rosada debido a su vascularización y compuesta por una parte externa o epitelio pigmentario de la retina (*EPR*) y una interna o capa neural. Las funciones de la retina incluyen, entre otras, la percepción del estímulo luminoso a través de la fototransducción y del proceso inicial de información; la diferenciación de longitudes de onda, lo cual permite ver los colores, y la discriminación espacial (agudeza visual).

En la zona central de la retina se encuentra la *mácula lutea*, zona de máxima visión, la cual presenta una depresión llamada *fóvea central*. La mácula es una estructura oval de pigmentación más oscura que la retina circundante en parte por la presencia de pigmento xantófilo y en parte porque las células del epitelio pigmentario retiniano (*EPR*) subyacente se encuentran en mayor proporción.

La retina presenta 10 capas (Figura 2) que se disponen, desde la más externa a la más interna, en el siguiente orden<sup>2</sup>: epitelio pigmentario retiniano (*EPR*), capa de conos y bastones (incluye los segmentos externos e internos de los fotorreceptores), membrana limitante externa, capa nuclear o granulosa externa, capa plexiforme externa, capa nuclear o granulosa interna, capa plexiforme interna, capa de células ganglionares, capa de fibras nerviosas y membrana limitante interna.

---

<sup>1</sup> Honrubia FM, Oftalmología General. 1ª Edición. Zaragoza: EboLibro SL; 2002. p.19-31.

<sup>2</sup> Roos, Michael H, Pawlina, Wojciech. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. 5ªEd. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008. p. 907.

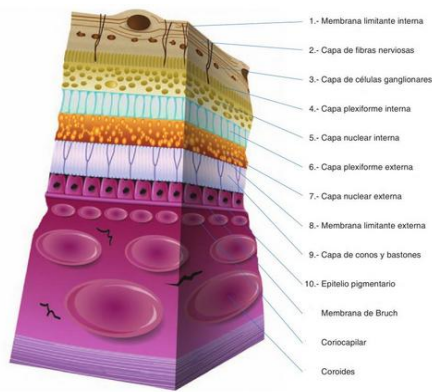


Figura 2a. Corte esquemático de la retina, EPR y coriocapilar.

Fuente: Asociación Mexicana de Retina A.C.; Rojas Juárez, Sergio; Saucedo Castillo, Adriana. Retina y vítreo. 2ª Ed. México FD: Editorial Manual Moderno; 2012. p. 5.

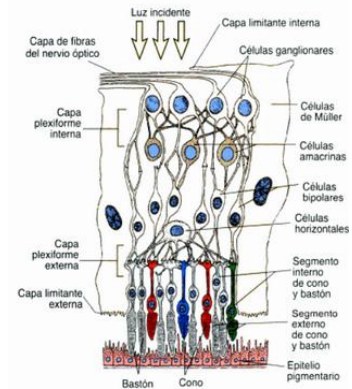


Figura 2b. Dibujo esquemático de las capas de la retina.

Roos, Michael H, Pawlina, Wojciech. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. 5ªEd. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008. p 907.

## Figura 2.

La luz llega a la retina y atraviesa las capas internas antes de alcanzar la capa de conos y bastones que están íntimamente asociadas con el EPR.

En la retina se diferencian dos barreras hematorretinianas, una interna y otra externa. La primera está compuesta por el EPR, capa de soporte de la porción neural de la retina, cuyas células realizan el transporte y la acumulación activa de metabolitos y excretan productos de desecho hacia la coriocapilar. A su vez, la barrera hematorretiniana externa está formada por el endotelio de los capilares de los vasos retinianos. La barrera hematorretiniana interna y la externa constituyen la barrera hemato-ocular posterior, cuya función principal es dificultar el acceso de sustancias activas al espacio extravascular de la retina y al cuerpo vítreo debido a la presencia de uniones estrechas.

El entorno intraocular también está protegido por la barrera hematoacuosa, que constituye la barrera hemato-ocular anterior, y evita la difusión libre desde los vasos del iris y ciliares al humor acuoso, con lo que previene el acceso de la albúmina y limita el paso de fármacos hidrófilos.

Anatómicamente, el globo ocular se divide en dos segmentos<sup>3</sup>:

- Segmento anterior: localizado entre la córnea y el cristalino. Se encuentra bañado por el humor acuoso y se divide, a su vez, en dos cámaras (anterior y posterior) comunicadas por la pupila (Figura 8). El cristalino es una lente biconvexa, elástica y transparente, que

<sup>3</sup> García Feijóo, J; Pablo-Júlvez, LE. Manual de oftalmología. 1ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2012. p.13-19.

es avascular y carece de inervación. La córnea es el principal elemento refractivo del sistema óptico ocular y posee una curvatura mayor que la del resto del globo ocular.

- Segmento posterior se encuentra entre el cristalino y la esclerótica. Está relleno por el humor vítreo.

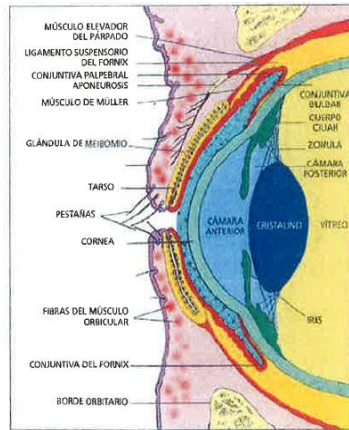


Figura 3. Estructuras del segmento anterior del globo ocular

Fuente: Honrubia FM, Oftalmología General.1ª

## 1.2 EDEMA MACULAR DIABÉTICO (EMD)

### a) Epidemiología y prevalencia

Con el aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus y del aumento de la esperanza de vida de los pacientes diabéticos, la retinopatía diabética (RD) se considera la principal causa mundial de pérdida de visión en los próximos años<sup>4</sup>. La diabetes afecta actualmente a 382 millones de personas en todo el mundo, y se espera que esta cifra alcance los 592 millones en el 2035<sup>5</sup>. Más del 75% de las personas con una evolución de la diabetes superior a 20 años pueden experimentar alguna forma de RD. La ceguera puede estar provocada bien por una maculopatía diabética, en la cual el enfermo pierde la visión central pero no le invalida, o por las complicaciones de una retinopatía diabética proliferativa, que produce en la mayoría de los casos la ceguera, que invalida al paciente afectado.

Existen dos tipos de retinopatía diabética: la retinopatía diabética no proliferativa y la proliferativa.

- La retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) se manifiesta en la etapa más temprana de la retinopatía diabética. Cuando existe esta condición, los vasos sanguíneos deteriorados permiten el escape de fluidos dentro del ojo. De esta forma, colesterol u otras grasas que

<sup>4</sup> Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Curr Diab Rep. 2012; 12(4): 246-354.

<sup>5</sup> Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103 (2): 137-149.

circulan en el torrente sanguíneo y que tendrían su acceso restringido pueden entrar en la retina.

- La retinopatía diabética proliferativa (RDP) tiene lugar, principalmente, cuando los vasos sanguíneos de la retina se ocluyen, impidiendo un flujo sanguíneo suficiente de la sangre. En un intento de suministrar sangre a la zona donde los vasos originales se han ocluido, la retina responde creando nuevos vasos en el proceso conocido como neovascularización. Sin embargo, los nuevos vasos sanguíneos también son anormales y no proporcionan a la retina el flujo adecuado. A menudo, estos vasos van acompañados por tejidos cicatrizados que pueden hacer que la retina se arrugue o se desprenda.

Los pacientes que sufren esta enfermedad también pueden presentar edema macular diabético (EMD). Se trata de la causa principal de disminución de la agudeza visual en la población de pacientes que presentan RD y afecta al 29 % del total de pacientes con más de 20 años de evolución de la diabetes. Es una complicación ocular crónica y grave que puede progresar de forma asintomática y provocar una pérdida de visión repentina ocasionando ceguera.

La frecuencia del EMD aumenta con la duración de la enfermedad y presenta dos picos de mayor incidencia: el primero alrededor de los 14 años de evolución de la enfermedad y el segundo después de más de 30 años<sup>6</sup>. Es hoy en día, la principal causa de pérdida de visión y ceguera en las poblaciones en edad laboral de los países desarrollados<sup>7</sup>.

#### b) Patogenia

En el EMD se ha observado la expresión de factores inflamatorios<sup>8</sup>, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), molécula de adhesión intercelular-1, interleucina-6, proteína quimiotáctica de monocitos-1 y leucostasis<sup>9</sup>. La patología cursa con engrosamiento retiniano y aparición de exudados duros dentro de un radio de dos diámetros papilares (3000 $\mu$ ) del centro de la fovea<sup>10</sup>.

---

<sup>6</sup> Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: the leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes*. 2011; 2 (6): 98-104.

<sup>7</sup> Zechmeister-Koss I, Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular edema: a systematic review. *Br J Ophthalmology*. 2012; 96 (2): 167-78.

<sup>8</sup> Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of Vitreous Inflammatory Factors with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2009; 116:73-79

<sup>9</sup> Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 10836-41

<sup>10</sup> Romero P. Actualización en la epidemiología del edema macular diabético. *Anales de Oftalmología*. 2005;13(2):92102.

La alteración histológica encontrada en el edema macular diabético es una acumulación de líquido en la capa plexiforme externa, también conocida como capa de Henle, y en la capa nuclear interna de la retina. Dicho fluido proviene del compartimento intravascular y su flujo está modulado por el balance entre la presión hidrostática y la presión osmótica. El acúmulo extracelular de líquido en la retina se genera como consecuencia de una alteración en la permeabilidad de la BHR.

Existen varios mecanismos implicados en la aparición del EMD. Parece ser que la hiperglucemia mantenida provoca un aumento en la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por parte de las células gliales y microgliales de la retina. Además, la hipoxia causada por la alteración estructural de los capilares es otro factor implicado en el aumento de la producción de VEGF<sup>11,12</sup>.

Se sabe que el VEGF juega un papel esencial en el desarrollo del edema macular diabético (EMD). De hecho, se han observado niveles elevados de VEGF en pacientes con EMD<sup>13</sup>.

Además, la administración intravítrea de dicho factor de crecimiento confirmó la aparición de los signos característicos de la patología en animales de experimentación<sup>14,15</sup>.

El VEGF, además de ser una sustancia con capacidad angiogénica, tiene una importante actividad permeabilizante<sup>16</sup>. De esta forma, a parte de general neovasos favorece la permeabilidad de la BHR, facilitando la extravasación de líquido del compartimento intravascular. Además, la mayor susceptibilidad de la mácula a la formación de edema se relaciona con la existencia de un menor número de astrocitos en esta zona (se sabe que estas células sintetizan determinados factores capaces de aumentar la síntesis de proteínas de las uniones estrechas de la BHR, disminuyendo, por tanto, su permeabilidad).

Las células endoteliales de los vasos retinianos son la mayor zona de recepción de VEGF en la retina. Además, en los pacientes diabéticos los leucocitos son más rígidos y pueden ser atrapados fácilmente en la red capilar, generando áreas poco profundas y provocando así un daño capilar. El VEGF es también responsable del incremento de ICAM-1 (*intercellular ad-*

---

<sup>11</sup> Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-997.

<sup>12</sup> Derevjanik NL, Viores SA, Xiao W-H, Mori K, Turon T, Hudish T et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43: 2462-2467

<sup>13</sup> Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:445-450.

<sup>14</sup> Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology.* 1996;103: 1820-1828.

<sup>15</sup> Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, et al. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:373-385.

<sup>16</sup> Stewart MW. The clinical utility of aflibercept for diabetic macular edema. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015; 8: 473-82.

*hesion molecule1*) que aparece en la retinopatía diabética. Dicha molécula contribuye a la adherencia y al acúmulo de leucocitos en los capilares retinianos.

Otro de los mecanismos por los que se favorece la formación del edema retiniano se atribuye a la proteína transmembrana de unión, denominada ocludina, cuya función es limitar el flujo de fluido entre las células endoteliales. Se ha visto que el VEGF induce la fosforilación de la ocludina.

El factor de crecimiento derivado del epitelio pigmentario (FDEP) se encuentra también implicado en el EMD. Se trata de un potente inhibidor de la angiogénesis y que disminuye con la hipoxia. Se ha observado una disminución de sus niveles en el vítreo en pacientes con EMD.

Otro factor implicado en el EMD es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que se produce por los pericitos de los capilares diabéticos activados. El TNF alfa induce la expresión de ICAM-1, que junto a la leucostasis, facilita la agregación plaquetaria y la oclusión capilar.

Por otra parte, la angiopoyetina-2 (AGP-2) es un factor de crecimiento que modula la angiogénesis. Las células endoteliales son el principal productor de AGP-2.

La manifestación clínica más relevante en el edema macular diabético es una disminución visual central, asociada a una deformación de las imágenes, que puede aparecer en estadios muy tempranos de la enfermedad. El edema macular diabético se puede desarrollar asociado a diferentes grados de retinopatía diabética, que pueden ir desde una retinopatía no proliferativa moderada hasta una retinopatía diabética proliferativa avanzada<sup>9</sup>.

#### c) Factores de riesgo de la enfermedad

Dentro de los factores de riesgo se encuentran:

- La **hipertensión arterial** es un factor de riesgo en la progresión de la retinopatía diabética. La hipertensión provoca un incremento en la presión hidrostática de los capilares retinianos. El Early Diabetic Retinopathy Study Group llega a la conclusión de que los niveles elevados de lípidos séricos incrementan el riesgo aparición de exudados duros en la mácula.
- Los datos de múltiples estudios epidemiológicos indican que existe una relación entre la **nefropatía, la microalbuminuria, la proteinuria** y la retinopatía diabética.
- **Tipo de diabetes:** en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, prácticamente no se observa EM en los primeros 10 años de la enfermedad, pero aparece en un 32% de los casos al cabo de 30 años del diagnóstico de DM. En pacientes con DM tipo 2 aparece en un 3% de los casos durante los primeros 3 años de la enfermedad frente a un 28% pasados 25 años del diagnóstico.



- **Genética:** se ha demostrado asociación entre la gravedad de la retinopatía y la presencia de los antígenos HLA-B8, HLA-B15 y HLA-DR4 en diabéticos tipo 1.<sup>17</sup>

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es mostrar la necesidad de desarrollar nuevas formulaciones intraoculares de liberación controlada para el tratamiento de patologías del segmento posterior del ojo, como el EMD. Para ello, se pretende hacer un análisis del tratamiento convencional de esta patología haciendo hincapié en sus inconvenientes con el objeto de proponer como alternativa nuevos sistemas de liberación intraoculares que permitan solventar dichas desventajas.

## **3. METODOLOGÍA**

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los tratamientos disponibles para el EMD, incidiendo en los nuevos sistemas de liberación intraoculares ya comercializados y en vías de investigación, a partir de artículos recogidos en bases de datos como Pubmed y de diversos manuales de Oftalmología, Farmacología ocular y Tecnología Farmacéutica.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1 TRATAMIENTO DEL EMD**

El objetivo del tratamiento del EMD es mantener o mejorar la función de la retina y la visión disminuyendo para ello el engrosamiento de la retina y el edema. Los tratamientos empleados hasta el momento incluyen la terapia con láser, administración de factores anti-VEGF y anti-inflamatorios esteroídicos.

#### **a) Terapia con láser**

Se trata del primer tratamiento conocido frente a la enfermedad<sup>18</sup>. En 1985 se comprobó que la fotocoagulación con láser disminuía la pérdida de visión en pacientes con EMD dado que reduce la producción de citoquinas del VEGF, y altera las propiedades del EPR, dando lugar a un aumento de la reabsorción de fluidos desde la retina hasta el espacio intravascular<sup>19</sup>. A

---

<sup>17</sup> Dharma S, D'Amico D. HLA antigens and the development of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin.* 1993; 33: 93-9.

<sup>18</sup> Chang AA, Hong T, Ewe SY, Bahrami B, Broadhead GK. The role of aflibercept in the management of diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9 :4389-96.

<sup>19</sup> Sander B, Larsen M, Engler C, Moldow B, Lund-Andersen H. Diabetic macular oedema: the effect of photocoagulation on fluorescein transport across the blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86: 1139-1142.

pesar del interés de esta terapia, no siempre resulta eficaz y se asocia, además, con pérdidas de visión. Los resultados de esta terapia varían dependiendo del tipo de edema, resultando bastante alentadores en los edemas maculares focales, poco eficaces en los edemas maculares difusos y totalmente ineficaces en los edemas traccionales donde es preciso recurrir a la vitrectomía para resolver el cuadro.

#### b) Terapia Anti-VEGF

La familia del VEGF incluye diferentes familias: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D. El VEGF-A es el mayor regulador de la angiogénesis. Se han identificado, a su vez, cuatro isoformas: VEGF-121, VEGF-165, VEGF-189, VEGF-204. El VEGF-165 es el más importante.

El primer agente anti-VEGF estudiado fue el Pegaptanib sódico (Macugen<sup>®</sup>; Eyetech Inc.), aprobado por la FDA en 2004 y por la EMA en 2006 para su uso en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda. Se trata de un conjugado de un oligonucleótido de RNA y un grupo polietilenglicol, de 50kDa, estable, no tóxico, no inmunogénico, con elevada selectividad y afinidad. Actúa bloqueando al VEGF<sub>165</sub>, impidiendo la unión del VEGF a sus receptores 1 y 2. Actualmente se está estudiando su indicación para el EMD.

Los agentes anti-VEGF que se utilizan en la actualidad en el tratamiento del EMD son los siguientes:

–Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>; Genentech Inc.), anti-VEGF aprobado por la FDA en 2006 y por la EMA en 2007 para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad húmeda. En el año 2012 la FDA aprobó su uso para el EMD<sup>20</sup>. Se trata de un fragmento (48kDa) del anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF que neutraliza todas las isoformas biológicamente activas del VEGF-A y actúa inhibiendo la permeabilidad vascular y la angiogénesis. Posee una vida media plasmática de 4,75 días<sup>21</sup> y permanece en la cavidad vítrea de 5,6 - 9 días. Atraviesa todas las capas de la retina con más facilidad y se une con mayor afinidad a VEGF-A que el Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>; Genentech Inc.), agente que se describirá a continuación.

–Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>; Genentech Inc.), aprobado por la FDA (*food and drug administration*) en 2004 y por la EMA en 2005 para el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico.

---

<sup>20</sup> Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med.* 2015; 372:1193-1203.

<sup>21</sup> Thomas M, Mousa SS, Mousa SA. Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol .Clin.* 2013;7: 495–501.

co asociado con 5-FU y el ácido folínico. Presenta una indicación *off-label*<sup>22</sup> para la EMD. Es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1), de 148kDa, que inhibe todas las isoformas de VEGF-A y tiene una vida media plasmática de 8,25 días<sup>7</sup> y una semivida intravítrea de 4 semanas<sup>23</sup>.

–Aflibercept (Eylea<sup>®</sup>; RegeneronPharmaceuticals Inc.), también conocido como VEGF Trap-Eye fué inicialmente aprobado por la FDA en 2011 y por la EMA en 2012 para el tratamiento de la DMAE húmeda. En el año 2015 la FDA aprobó su uso en la terapia del EMD. Se trata de una proteína de fusión recombinante de 115kDa, análogo soluble del receptor VEGF-A, que contiene los dominios Ig 2 del VEGF-R1 e Ig 3 del VEGF-R2, que se fusionan a la porción Fc de la IgG 1 humana. Se une al VEGF-A con una elevada afinidad y bloquea sus efectos. A pesar de su afinidad no es un antagonista específico del VEGF-A ya que inhibe además otros receptores como el platelet-derivedgrowth factor (PDGF) y los receptores del stemcell factor. Los efectos de esta actividad adicional del fármaco son desconocidos lo cual hace prudente orientar las investigaciones hacia la búsqueda de inhibidores más selectivos.

Su mayor afinidad de unión a VEGF, comparado con bevacizumab y ranizumab, así como su elevada vida media plasmática (18 días) e intravítrea (7,21 días)<sup>21</sup> hacen posible que la frecuencia de las inyecciones sea menor y que se reduzcan los costes. Además, es capaz de unirse a otros factores de crecimiento como el factor de crecimiento placentario 1 y 2 (PLGF 1, PLGF 2), y el VEGF-B, lo cual supone una novedad frente a los antiangiogénicos ya existentes. Una última ventaja del Aflibercept es que originan un complejo químicamente neutro que se elimina a una velocidad menor que los anteriores agentes anti-VEGF.



Figura 4. Evolución de los agentes anti-VEGF

Imagen procedente de <http://fovea.ir/the-best-of-retina/>

### c) Terapia con antiinflamatorios esteroídicos

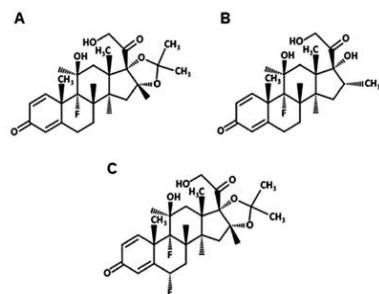
Mientras que los anti-VEGF ejercen su acción solo sobre el VEGF, los corticosteroides actúan sobre varios procesos relacionados con la patogénesis del EMD. Se ha postulado que los

<sup>22</sup> Uso de un medicamento comercializado fuera de la indicación aprobada por las agencias reguladoras.

<sup>23</sup> BancalarI A., Schade R., Peña R., Pavez N. Tratamiento de la retinopatía del prematuro con bevacizumab intravítrea. Rev Chil Pediatr. 2013; 84 (3): 300-307.

esteroides intravítreos estabilizan la BHR, preservando así la agudeza visual y disminuyendo el engrosamiento de la mácula. Algunos estudios han demostrado su capacidad de inhibir la ruptura de la BHR y de prevenir la leucostasis como consecuencia de la disminución de los niveles de VEGF y sus receptores, así como de citoquinas inflamatorias incluyendo a la interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), molécula de adhesión intrrecelular (ICAM-1), factor de crecimiento derivado de plaquetas AA (PDGF-AA) y proteína inducida por  $IFN\gamma$ (IP-10). Sin embargo, a pesar de su alta eficacia, los esteroides intravítreos presentan importantes efectos adversos a nivel ocular como la elevación de la presión intraocular (PIO) y el desarrollo de cataratas.

Los corticoesteroides empleados con más frecuencia han sido el acetónido de triamcinolona (AT), la dexametasona (DEX) y el acetónido de fluocinolona (AcF):



Estructuras químicas de: Acetónido de Triamcinolona (A), Dexametasona (B) y Acetónido de Fluocinolona (C).

Figura 5.

Imagen tomada de: Yang Y, Bailey C, Loewenstein A, Massin P. Intravitreal corticosteroids in diabetic macular edema: Pharmacokinetic Considerations. Retina. 2015 Dec;35(12):2440-9.

- El acetónido de triamcinolona (AT) posee una mayor potencia que la cortisona. Al tratarse de una sustancia de muy baja solubilidad permanece en el vítreo durante más tiempo que otros corticoesteroides (se estima que tiene una vida media intraocular de 3 meses en ojos con vítreo y de 18 días en ojos vitrectomizados) . Se ha demostrado la eficacia de dicho agente como monoterapia en el edema macular (diabético, inflamatorio, trombosis venosa) y en asociación con la terapia fotodinámica para reducir la neovascularización coroidea.
- La dexametasona (DEX) es un glucocorticoide 6 veces más activo que el AT y 30 veces más que el cortisol. Presenta mayor hidrosolubilidad que el TA, siendo necesario un sistema de liberación lenta para mantener dosis terapéuticas en el ojo.
- El acetónido de fluocinolona (AcF) es más potente que el TA, con una solubilidad en agua ligeramente superior a éste y similar a la de DEX.

## 4.2. FORMULACIONES FARMACÉUTICAS CONVENCIONALES EMPLEADAS EN EL TRATAMIENTO DE EMD

A pesar de la comodidad del empleo de la administración tópica, en el tratamiento del EMD no se emplea debido a la baja biodisponibilidad del fármaco cuando se administra por esta vía. En su lugar, se recurre a un depósito directo de la sustancia activa en el lugar de acción o en zonas colindantes con la finalidad de alcanzar el efecto de manera rápida y eficaz. Por esta razón, se acude al empleo de inyecciones intraoculares cuya frecuencia de administración depende de la semivida intravítrea del fármaco.

Entre los preparados convencionales administrados por vía intravítrea para el tratamiento del EMD destacan las soluciones y los sistemas *depot*.

Dentro de las soluciones empleadas para el EMD se incluyen los agentes anti-VEGF ya comentados anteriormente. Los preparados *depot* incluyen una molécula activa de baja hidrosolubilidad cuya lenta velocidad de disolución, una vez depositada en el vítreo, permite espaciar las administraciones<sup>24</sup>. Dentro de éstos destacan las formulaciones con acetónido de fluocinolona<sup>25</sup> y de triamcinolona. Uno de los preparados *depot* de acetónido de triamcinolona (Trigon<sup>®</sup> depot), es una suspensión acuosa inyectable cuya utilización en el EMD es de uso pasivo dado que no se encuentra aprobado para su uso intraocular. Este preparado contiene alcohol bencílico como vehículo del TA, el cual estuvo implicado en síndromes de toxicidad en recién nacidos prematuros en su administración como soluciones intravenosas, razón por la cual la FDA lo prohibió. Además, algunos estudios experimentales apuntan a que la concentración del vehículo administrada en formulaciones de más de 0,1mL podría causar toxicidad ocular. De hecho, en animales de experimentación (conejos) se observaron cambios en fotorreceptores y células del epitelio pigmentario, así como vitritis localizada tras la inyección del vehículo.

El inconveniente de estas formulaciones convencionales reside en las complicaciones asociadas a las inyecciones intravítreas repetidas que resultan necesarias para mantener las concentraciones de fármaco dentro de la ventana terapéutica en terapias crónicas, como es el caso del EMD. Los efectos secundarios asociados con las administraciones intravítreas son, entre otras, hemorragias conjuntivales e induración escleral en el punto de inyección, aumento de la

---

<sup>24</sup> Antcliff, R.J., Spalton, D.J., Stanford, M.R., Graham, E.M., Ffytche, T.J. y Marshall, J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema. An optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2001; 108: 765-772.

<sup>25</sup> Jaffe, G.J., Yang, C.H., Guo, H., Denny, J.P., Lima, C. y Ashton, P. Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*. 2000; 41: 3569-3575.

PIO en el momento de la inyección, atrofia óptica, cataratas, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y endoftalmitis. Además, se debe tener en cuenta el bajo índice terapéutico<sup>26,27</sup> que presentan algunos de los fármacos empleados, pudiéndose alcanzar concentraciones tóxicas para la retina. Por otra parte, la administración intravítrea no permite evitar infecciones oculares, ni elimina el riesgo de afectación contralateral.

Todo ello hace necesario el desarrollo de nuevos dispositivos intraoculares, capaces de liberar el fármaco durante un periodo de tiempo prolongado, para evitar así, tanto inyecciones sucesivas como los efectos secundarios asociados a este tipo de administración.

#### **4.3.NUEVAS FORMULACIONES EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO. SISTEMAS INTRAOCULARES DE LIBERACIÓN CONTROLADA**

Este tipo de dispositivos supone una gran ventaja sobre los convencionales pues con una sola administración del preparado se consigue el mismo efecto que el obtenido al administrar el fármaco en dosis múltiples. Dentro de los sistemas de liberación controlada se encuentran los implantes, las micropartículas y las nanopartículas. La diferencia entre estos dispositivos se encuentra en el tamaño. Los implantes tienen un tamaño superior a 1mm, las micropartículas entre 1-1000 micrómetros y las nanopartículas entre 1 y 1000 nanómetros. Atendiendo a su estructura, estos sistemas pueden ser tipo reservorio o matricial. Para diferenciarlos en su nomenclatura, se añade como sufijo "cápsula" en los sistemas reservorio (ej: microcápsulas) o "esfera" si se trata de un sistema matricial (ej: microesfera). En el primer caso el principio activo se rodea de una cubierta polimérica que, una vez administrada, libera el principio activo a través de poros. En los sistemas matriciales la sustancia activa se encuentra inmersa en la matriz polimérica. Estos sistemas se pueden preparar a partir, tanto de polímeros no biodegradables como biodegradables. Así, los dispositivos intraoculares pueden clasificarse en función del polímero empleado, en sistemas no biodegradables y sistemas biodegradables:

- Sistemas biodegradables. Este tipo de sistemas liberan el fármaco y sufren degradación desapareciendo del lugar de administración. También hay otros sistemas farmacéuticos como son los liposomas que se preparan, generalmente, a partir de fosfolípidos. Algunos

---

<sup>26</sup> Pulido, J.S., Palacio, M., Peyman, G.A., Fiscella, R., Greenberg, D. y Stelmack, T. Toxicity of intravitreal antiviral drugs. *Ophthalm Surg.* 1984; 15: 666-669.

<sup>27</sup> Small, G.H., Peyman, G.A., Srinivasan, A., Smith, T.S. y Fiscella, R. Retinal toxicity of combination antiviral drugs in an animal model. *Can J Ophthalmol*, 1987; 22: 300-303.

de estos sistemas se emplean en la práctica clínica y otros están en fase de investigación.

Los polímeros que conforman los sistemas biodegradables se pueden clasificar, según su naturaleza, en hidrofóbicos e hidrófilicos<sup>28</sup>. Dentro del primer grupo, los más empleados son el ácido poli-láctico, el ácido poli-glicólico y sus co-polímeros, siendo el ácido poli (láctico-co-glicólico) PLAGA el que se usa con más frecuencia. Todos ellos sufren degradación por hidrólisis en todo el sistema al mismo tiempo, sin estar limitada solo a la superficie. Entre los sistemas biodegradables elaborados con polímeros hidrofílicos, dentro de los biomateriales más empleados se encuentran la albúmina, gelatina, colágeno, quitosano, almidón, dextranos y ácido hialurónico. En estos casos, es muy importante garantizar la ausencia de inmunogenicidad pues esto podría causar consecuencias graves e irreversibles. Existe un único implante intravítreo biodegradable comercializado (Ozurdex<sup>®</sup>), en forma de cilindro (Figura 6). Dicho implante se compone de PLAGA y Dexametasona (700µg). Se administra mediante inyección intravítrea. Su uso está aprobado, tanto por la FDA como por la EMA, para el tratamiento del EMD, considerándose seguro y eficaz para dicha patología. Tras su administración, presenta una liberación continua del agente antiinflamatorio en dos fases: una rápida que tiene lugar durante las primeras 6 semanas alcanzándose concentraciones intravítreas del principio activo más elevadas. En los 6 meses siguientes los niveles intraoculares del fármaco decrecen ya que la liberación es más lenta. Como consecuencia, el mayor efecto terapéutico se observa durante la fase inicial, seguido de una disminución progresiva<sup>29</sup>.

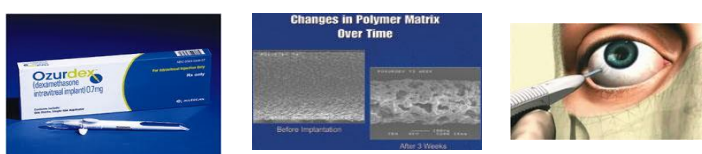


Figura 6- Implante intravítreo Ozurdex<sup>®</sup> elaborado a partir del ácido poli(láctico-co-glicólico).

- Sistemas no biodegradables. Los implantes intravítreos elaborados a partir de biomateriales no biodegradables son capaces de liberar cantidades controladas de fármaco durante meses (incluso años), por lo que resultan útiles en pacientes que requieren una terapia prolongada en enfermedades oculares crónicas.

<sup>28</sup> García Feijoó, J; Cortés Valdés, C; Arias Puente, A; Encinas Martín, JL. Farmacología ocular. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2007. p. 40-45.

<sup>29</sup> Yang Y, Bailey C, Loewenstein A, Massin P. Intravitreal corticosteroids in diabetic macular edema: Pharmacokinetic Considerations. Retina. 2015;35(12):2440-9.

Los polímeros más comúnmente utilizados para su elaboración son: silicona, alcohol polivinílico y acetato de etilvinilo<sup>30</sup>. Se trata de dispositivos tipo reservorio, que incluyen el recubrimiento de la molécula activa con mezclas de distintos polímeros (generalmente uno soluble y otro insoluble) formando una serie de capas. De esta forma, controlando la composición de las láminas se modula la velocidad de cesión del fármaco a partir del sistema reservorio ya que el polímero soluble forma poros al ponerse en contacto con el vítreo. Su implantación intravítrea requiere una incisión quirúrgica cuyas dimensiones oscilan entre 3 y 3,5 mm.

La principal desventaja de estos dispositivos es la incisión quirúrgica que hay que realizar para retirar o implantar un nuevo dispositivo. Dentro de los efectos adversos más frecuentes se encuentran los siguientes: endoftalmitis bacteriana, hemorragias intravítreas, desprendimiento de retina y desplazamientos del sistema. Además, algunos investigadores han indicado la dificultad de realizar la sustitución debido a la aparición de fibrosis y necrosis. En el caso del EMD, existen dos implantes intravítreos de acetónido de fluocinolona empleados en clínica:

- Retisert<sup>TM</sup> (Figura 7) es un dispositivo intravítreo que contiene 0,59 mg de FAc y que se implanta quirúrgicamente en el segmento posterior del ojo por medio de una incisión. Posee una liberación mantenida durante casi tres años (hasta 1000 días). En el tratamiento del EMD se ha observado una mejora de la agudeza visual y el grosor retiniano. Sin embargo, el uso de este implante se asocia a una elevada incidencia de cataratas y puede producir glaucoma. Solo está aprobada por la FDA para el edema macular asociado a uveítis crónicas y su empleo en casos de EMD se considera uso *off-label*.



Figura 7- Implante no biodegradable Retisert<sup>®</sup>.

- El implante Iluvien<sup>®</sup> (Figura 8 ) contiene 0,19 mg de FAc y está indicado por la EMA para el tratamiento del deterioro de la visión asociado al EMD crónico que no responde ante las terapias disponibles. Asimismo, la FDA contempla su uso en pacientes con EMD que habían sido tratados previamente con corticoesteroides sin presentar elevaciones en la presión arterial. La administración de dicho implante puede realizarse mediante una inyección intravítrea.



Figura 8- Implante no biodegradable Iluvien<sup>®</sup>.

<sup>30</sup> Ross, M.L., Yuan, P. y Robinson, M.R. Intraocular drug delivery implants. Rev Ophthalmol. 2000; 95-99



#### **4.4 NUEVOS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN EN FASE DE INVESTIGACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL EDM**

##### a) Nanopartículas

Son varios los trabajos que describen el uso de nanopartículas en la terapia del EDM. Uno de ellos son las nanopartículas desarrolladas por Varshochian et al.<sup>31</sup>. Dichos autores formularon nanopartículas de PLGA (ácido poli(láctico-co-glicólico))y albúmina que contenían Bevacizumab y demostraron que se podía obtener una liberación sostenida y prolongada de este agente anti-VEGF. Las partículas se prepararon mediante el método de evaporación del solvente a partir de una emulsión (doble emulsión en este caso) y se realizó la adición de albúmina con el objetivo de preservar la actividad del Bevacizumab durante el proceso de elaboración. Tras su inyección intravitrea en conejos, se estudiaron las concentraciones de fármaco en el humor vítreo y acuoso, determinándose concentraciones de 500ng/mL de Bevacizumab durante 8 semanas en el vítreo (mínima concentración que inhibe la angiogénesis inducida por el VEGF<sup>32</sup>) y se observó un aumento de 3,3 veces en el tiempo medio de residencia comparado con el control. Asimismo, se comprobó que las nanopartículas del fármaco permanecían casi dos meses (56 días) en tejidos oculares. Todo ello supone un gran avance en el tratamiento de patologías del segmento posterior del ojo (como el EDM), permitiendo reducir significativamente el número de inyecciones necesarias para mantener niveles intraoculares eficaces del fármaco.

##### b) Liposomas

Los liposomas se han postulado también como dispositivos de interés en el tratamiento del EDM. Los liposomas son vesículas lipídicas que contienen una cavidad acuosa en su interior y son capaces de encapsular sustancias activas lipo- e hidrosolubles. Un ejemplo es la encapsulación de Avastin (Becavizumab) en liposomas para su administración por vía tópica. Estos sistemas se han ensayado en ratas y conejos observándose concentraciones en el segmento posterior del ojo de rata (127 ng / g) y la retina de conejo (18 ng / g) después de su administración. Los resultados obtenidos en estos estudios se asocian a la presencia de la proteína anexinaA5 que puede mejorar significativamente la absorción y la transcitosis de sistemas portadores de medicamentos como los liposomas a través de barreras epiteliales de la córnea.

---

<sup>31</sup>Varshochian R, Riazi-Esfahani M, Jeddi-Tehrani 4, Mahmoudi AR, Aghazadeh S, Mahbod M, et al. Albuminated PLGA nanoparticles containing bevacizumab intended for ocular neovascularization treatment. J Biomed Mater Res A. 2015; 103(10):3148-56.

<sup>32</sup>Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. Angiogenesis. 2004; 7:335-345.

Los resultados obtenidos proporcionan una evidencia suficiente como para sugerir que la endocitosis mediada por anexina A5 es eficiente y puede mejorar el paso de fármacos lipídicos asociados a través de barreras biológicas, teniendo así aplicaciones terapéuticas interesantes a nivel oftalmológico<sup>33</sup>.

A pesar de las ventajas de los liposomas como sistemas potencialmente útiles para la administración de fármacos por vía ocular, su aplicación se encuentra limitada debido a la corta vida de almacenamiento, la carga de fármaco, y la dificultad en la esterilización<sup>34</sup>.

### c) Microesferas

Las microesferas se presentan como una alternativa al empleo de inyecciones sucesivas ya que, gracias a su tamaño, permiten una liberación prolongada de la sustancia activa. Además, pueden inyectarse a través de agujas entre 27-32G que no necesitan una incisión quirúrgica evitando así efectos adversos asociados a este tipo de procedimiento. Estos sistemas matriciales pueden contener una o varias sustancias activas resultando de gran utilidad para el tratamiento de patologías multifactoriales como es el caso del EMD. Las microesferas pueden administrarse en distintas zonas del globo ocular (Figura 9)

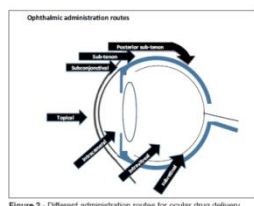


Figura 9- Diferentes vías de administración ocular. (J Drug Del Sci Tech; 23 (2) 75-102, 2013) . Imagen tomada de: Herrero-Vanrell R, Vicario de la Torre M, Andrés Guerrero V, Barbosa-Alfaro D, Molina-Martínez IT, Bravo-Osuna I. Nano and microtechnologies for ophthalmic administration, an overview.

Se han empleado microesferas de ácido poli(láctico-co-glicólico) cargadas con betametasona para el tratamiento del edema macular que fueron diseñadas para su inyección periocular (subtenoniana).<sup>35</sup>

## 6. CONCLUSIONES

Los sistemas de cesión controlada resultarían un gran avance en el tratamiento de las patologías oculares relacionadas con la diabetes. Este tipo de preparados darían lugar a una liberación prolongada del principio activo manteniendo concentraciones terapéuticas en el lugar de

<sup>33</sup> Davis B.M., Normando E.M., Guo L., Turner L.A., Nizari S., O'Shea P., Moss S.E., Somavarapu S., Cordeiro M.F., Topical delivery of avastin to the posterior segment of the eye in vivo using annexin A5-associated liposomes, *Small*. 2014; 10: 1575–1584.

<sup>34</sup> Sahoo S.K., Dilnawaz F., Krishnakumar S., Nanotechnology in ocular drug delivery, *Drug Discov Today*. 2008; 13: 144–151.

<sup>35</sup> Herrero-Vanrell R, Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Vicario de la Torre M, Molina-Martínez IT. The potential of using biodegradable microspheres in retinal diseases and other intraocular pathologies. *Prog Retin Eye Res*. 2014; 42: 27-43.

acción durante un periodo prolongado de tiempo. Teniendo en cuenta que el objetivo de la terapia es mantener o mejorar la función de la retina y la visión mediante la disminución del engrosamiento de la retina y el edema, con una sola administración se conseguiría el mismo efecto que con inyecciones repetidas en preparados convencionales.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:445–450.
- Antcliff, R.J., Spalton, D.J., Stanford, M.R., Graham, E.M., Ffytche, T.J. y Marshall, J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema. An optical coherence tomography study. *Ophthalmology.* 2001; 108: 765-772.
- Bancalar IA., Schade R., Peña R., Pavez N. Tratamiento de la retinopatía del prematuro con bevacizumab intravítreo. *Rev Chil Pediatr.* 2013; 84 (3): 300-307.
- Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-997.
- Chang AA, Hong T, Ewe SY, Bahrami B, Broadhead GK. The role of aflibercept in the management of diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9 :4389-96.
- Davis B.M., Normando E.M., Guo L., Turner L.A., Nizari S., O'Shea P., Moss S.E., Somavarapu S., Cordeiro M.F., Topical delivery of avastin to the posterior segment of the eye in vivo using annexin A5-associated liposomes, *Small.* 2014; 10: 1575–1584.
- Derevjanik NL, Vinores SA, Xiao W-H, Mori K, Turon T, Hudish T et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43: 2462-2467
- Dharma S, D'Amico D. HLA antigens and the development of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin.* 1993; 33: 93-9.
- Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.* 2012; 12(4): 246-354.
- Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of Vitreous Inflammatory Factors with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2009; 116:73–79
- García Feijoó, J; Cortés Valdés, C; Arias Puente, A; Encinas Martín, JL. *Farmacología ocular.* Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2007. p. 40-45.
- García Feijoó, J; Pablo-Júlvez, LE. *Manual de oftalmología.* 1ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2012. p.13-19.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103 (2): 137-149.
- Herrero-Vanrell R, Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Vicario de la Torre M, Molina-Martínez IT. The potential of using biodegradable microspheres in retinal diseases and other intraocular pathologies. *Prog Retin Eye Res.* 2014; 42: 27-43.
- Honrubia FM, *Oftalmología General.* 1ª Edición. Zaragoza: EboLibro SL; 2002. p.19-31.
- Jaffe, G.J., Yang, C.H., Guo, H., Denny, J.P., Lima, C. y Ashton, P. Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2000; 41: 3569-3575.
- Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al.

- Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 10836–41
- Pulido, J.S., Palacio, M., Peyman, G.A., Fiscella, R., Greenberg, D. y Stelmack, T. Toxicity of intravitreal antiviral drugs. *Ophthalm Surg*. 1984; 15: 666-669.
  - Romero P. Actualización en la epidemiología del edema macular diabético. *Anales de Oftalmología*. 2005;13(2):92102.
  - Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: the leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes*. 2011; 2 (6): 98-104.
  - Roos, Michael H, Pawlina, Wojciech. *Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular*. 5ªEd. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008. p. 907.
  - Ross, M.L., Yuan, P. y Robinson, M.R. Intraocular drug delivery implants. *Rev Ophthalmol*. 2000; 95-99
  - Sahoo S.K., Dilnawaz F., Krishnakumar S., *Nanotechnology in ocular drug delivery*, *Drug Discov Today*. 2008; 13: 144–151.
  - Sander B, Larsen M, Engler C, Moldow B, Lund-Andersen H. Diabetic macular oedema: the effect of photocoagulation on fluorescein transport across the blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86: 1139–1142.
  - Small, G.H., Peyman, G.A., Srinivasan, A., Smith, T.S. y Fiscella, R. Retinal toxicity of combination antiviral drugs in an animal model. *Can J Ophthalmol*, 1987; 22: 300-303.
  - Stewart MW. The clinical utility of aflibercept for diabetic macular edema. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015; 8: 473-82.
  - Thomas M, Mousa SS, Mousa SA. Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7:501–495
  - Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, et al. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:373–385.
  - Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*. 1996;103: 1820–1828.
  - Varshochian R, Riazi-Esfahani M, Jeddi-Tehrani 4, Mahmoudi AR, Aghazadeh S, Mahbod M, et al. Albuminated PLGA nanoparticles containing bevacizumab intended for ocular neovascularization treatment. *J Biomed Mater Res A*. 2015; 103(10):3148-56.
  - Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis*. 2004; 7:335–345.
  - Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015; 372:1193-1203.
  - Yang Y, Bailey C, Loewenstein A, Massin P. Intravitreal corticosteroids in diabetic macular edema: Pharmacokinetic Considerations. *Retina*. 2015;35(12):2440-9.
  - Zechmeister-Koss I, Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular edema: a systematic review. *Br J Ophthalmology*. 2012; 96 (2): 167-78.