

TRABAJO FIN DE GRADO



Universidad de Valladolid

**INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SEGMENTO
ANTERIOR DEL OJO:
ELABORACIÓN DE UNA GUÍA
FARMACOLÓGICA PARA OFTALMÓLOGOS**



FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Autor: Daniel Ruiz Sánchez

Director: Prof. Dr. Miguel J Maldonado López

INDICE

	<u>PÁGINAS</u>
I. Introducción.....	5
II. Objetivos.....	9
III. Materiales y método.....	10
IV. Resultados.....	13
V. Discusión.....	17
VI. Conclusiones.....	19
VII. Referencias bibliográficas.....	20

RESUMEN

El objetivo principal del presente trabajo fue el de elaborar una guía de consulta para oftalmólogos de los principales fármacos y productos sanitarios utilizados en oftalmología.

Para ello se realizó un estudio de investigación original que se inició con la búsqueda de todos los medicamentos comercializados en España para uso

oftálmico, en la base de datos de la AEMPS CIMA, en ella realizamos una búsqueda introduciendo el código ATC. Los criterios para su inclusión fueron: asegurar que eran de uso oftálmico y se agrupados por principio activo. Se agregaron también las principales elaboraciones de farmacotecnia para uso en oftalmología.

Las variables recogidas de la bibliografía fueron: La composición exacta, incluyendo los excipientes del fármaco, el laboratorio fabricante, el tiempo y las características de conservación, las interacciones, el modo de empleo, el uso de los fármacos en niños, embarazadas y en la lactancia.

Los datos obtenidos se recogieron en una base de datos en formato Excel de Windows 2008. A partir de ella se elaborará una guía y una aplicación para dispositivos móviles se realizará en un segundo tiempo.

Se incluyeron 114 principios activos y 15 de las fórmulas magistrales elaboradas más usadas y representativas.

La guía que hemos elaborado recoge la información más práctica y necesaria en una consulta de oftalmología. Incluye todos los fármacos comercializados en España para uso oftálmico hasta el año 2017.

I. INTRODUCCIÓN

En oftalmología, la farmacología utilizada es muy específica, de tal forma que la inmensa mayoría de los fármacos son exclusivos de este campo. Esto es debido a que el ojo es un órgano único anatómicamente, esto, le confiere su

funcionalidad y privilegio inmune, aspectos que influyen directamente sobre el transporte y acción de los fármacos en el tratamiento de las diversas enfermedades oculares y sistémicas relacionadas con el.

Se han ensayado diversas vías de administración para salvar estas dificultades que incluyen la administración tópica, intravenosa, oral, intravítrea, vías perioculares, etc.

La vía que más ampliamente ha sido aceptada para el tratamiento de enfermedades que se producen tanto en los segmentos anterior y posterior del ojo es la forma tópica y que es aplicable principalmente para suministrar fármacos a la córnea, la conjuntiva, la esclera y la úvea anterior. La penetración de la molécula del fármaco en el tejido más profundo es insignificante debido a diversos factores precorneales (el drenaje de la solución, el parpadeo, la lagrime y la película lagrimal inducida por el propio lagrimeo) y factores anatómicos, la barrera externa ocular que forma el epitelio corneal con sus uniones intercelulares, que limitan la entrada de moléculas especialmente hidrosolubles. Por tanto, esta ruta no puede ser utilizada para tratar enfermedades en la retina.

La administración sistémica tampoco permite suministrar fármacos a los tejidos oculares específicamente en los segmentos anterior y posterior del ojo debido a la presencia de las barreras oculares internas:

- ✎ La barrera hemoto-acuosa: está compuesta por el epitelio ciliar con sus dos capas, la pigmentada y la no pigmentada, que separa los vasos de la úvea anterior del humor acuoso presente en el segmento anterior.

✎ La barrera hematorretiniana externa está compuesta por las células del epitelio pigmentado y la interna por las células endoteliales de los capilares no fenestrados de la vasculatura retiniana (1).

Debido a estas barreras no se consigue una concentración terapéutica deseada de un fármaco en los tejidos oculares, incluso después de la administración de una dosis más alta. Por lo tanto, esta ruta tampoco ha cobrado fuerza en el tratamiento de enfermedades oculares.

Después de la administración oral, el fármaco tiene que pasar por el metabolismo de primer paso antes de la exposición sistémica. Por lo tanto, esta ruta no ha sido considerada como una vía potencial para el tratamiento de las enfermedades del segmento anterior y posterior.

Las vías intravítreas y periorcular han cobrado fuerza en los últimos diez años para suministrar fármacos de forma prioritaria a la retina. La administración intravítrea conduce a una rápida consecución de una concentración apropiada de fármaco en la retina para el tratamiento de enfermedades del segmento posterior (2). Otras formas que se han probado son la transescleral/subconjuntival.

En los últimos años las compañías farmacéuticas han buscado activamente diversas estrategias que consigan hacer llegar el fármaco a los tejidos de forma efectiva, dirigidos especialmente para las enfermedades del segmento posterior. La literatura actual en el campo se centra en la síntesis y el desarrollo de nuevas moléculas de fármacos que puedan ser eficaces en diversas enfermedades oculares. Los laboratorios farmacéuticos también se han aprovechado de las nuevas indicaciones terapéuticas de las moléculas de fármacos disponibles.

El sistema de administración de fármacos dirigida por un transportador ha centrado una gran cantidad de esta atención debido a su naturaleza no invasiva, la capacidad para transportar una amplia variedad de sustratos y la capacidad de superar los problemas inherentes a las moléculas como la solubilidad, la estabilidad, la permeabilidad, etc. En este concepto, se ha unido a una molécula de fármaco original restos de otras moléculas de modo que

pueda ser reconocido por los transportadores presentes en varios tejidos oculares (3).

El desarrollo de los implantes de liberación sostenida y formulaciones a base de hidrogel se produjo principalmente debido a su potencial para liberar fármacos durante un período de tiempo más largo. Varias formas de dosificación, como micropartículas, nanopartículas y liposomas se han desarrollado también para obtener una liberación mantenida de fármacos (3).

Varias formas nuevas de dosificación ocular se han lanzado recientemente para mejorar la penetración del fármaco en los tejidos oculares, es el caso de los ultrasonidos, la iontoforesis y la administración a base de microagujas.(46).

La última tendencia es el desarrollo de terapias génicas, que pueden tratar eficazmente enfermedades, especialmente los trastornos del segmento posterior. Se han empleado diversas técnicas para suministrar estos agentes terapéuticos y mejorar su seguridad, eficacia y conseguir atacar sólo a las células deseadas (7).

En el presente trabajo nos ocuparemos principalmente de fármacos en forma de colirio y pomadas de aplicación superficial corneal. También algunos de aplicación intravítrea y subconjuntival.

El conocimiento de los especialistas por estos productos suele ser muy alto, el problema se plantea cuando se quiere saber más acerca de lo que estamos utilizando, ya que las fuentes de información que recojan datos como interacciones, excipientes e indicaciones o la forma de empleo del fármaco en un solo documento son escasas.

De ahí el objetivo principal de esta guía de proporcionar una información clara, específica y pragmática sobre los fármacos utilizados en oftalmología por los oftalmólogos.

Este TFG quiere servir además de guía farmacoterapéutica y de consulta para los especialistas que realizan su trabajo en el IOBA (Instituto de Oftalmo-

biología aplicada de la Universidad de Valladolid) así como de todos los clínicos que lo necesiten.

II. OBJETIVOS

✂ El objetivo principal del trabajo fue:

- Elaborar una guía de fármacos y productos sanitarios utilizados en oftalmología.

✂ Los objetivos secundarios fueron:

- Realizar un listado de todos los fármacos y productos utilizados en oftalmología.
- Establecer la composición exacta, incluyendo todos los excipientes además de principios activos de los fármacos presentes en la guía.
- Conocer las interacciones de los principios activos de la guía, entre ellos y con otros fármacos utilizados o no en oftalmología.
- Establecer el uso de los fármacos incluidos en mujeres embarazadas y en niños.
- Detallar el modo de empleo adecuado y las características de conservación, si las hubiera de cada uno de los fármacos.

III. MATERIALES Y MÉTODO

Diseño del estudio:

El presente TFG es un trabajo de investigación original. Para su realización lo primero fue una búsqueda de todos los medicamentos comercializados en España para uso oftálmico. Para ello usamos la base de datos de la AEMPS CIMA (8), en ella realizamos una búsqueda introduciendo el código anatómico, terapéutico y químico (del inglés: ATC) que clasifica los medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico,

las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco. A cada fármaco le corresponde un código ATC (9-11), y éste se especifica en la ficha técnica del medicamento. En el caso de los fármacos usados en oftalmología le corresponde la letra S: órganos de los sentidos. De tal forma que usando los criterios de búsqueda ampliados realizaremos una búsqueda de todos los productos clasificados como S01 (productos oftalmológicos). Ver ejemplo de cloranfenicol oftálmico (tabla 1) (12).

Tabla 1. Ejemplo de clasificación según el ATC para el principio activo cloranfenicol (oftálmico)			
NIVEL	ATC	DESCRIPCIÓN	
1	S	Órganos de los sentidos	Grupo anatómico principal
2	S01	Productos oftálmicos	Subgrupo terapéutico
3	S01A	Antiinfecciosos	Subgrupo farmacológico
4	S01 AA	Antibióticos	Subgrupo químico
5	S01 AA01	Cloranfenicol	Nombre de la sustancia farmacéutica

Una vez obtenido el listado se realizó una revisión de todos los fármacos para asegurar que eran de uso oftálmico y se agruparon por principio activo.

Al anterior listado se le agregaron las principales elaboraciones de farmacotecnia para uso en oftalmología. En este caso se obtuvieron del libro de Alonso Herreros (13) las más usadas en el ámbito del IOBA.

Una vez completado el listado se procedió a incluir las variables del estudio definidas más adelante. Estos datos se obtendrán de diversas fuentes de información, a saber:

- Base de datos CIMA de la AEMPS (AEMPS, MSSSI, Madrid, España) (8).
- Base de datos de la EMA (European Medicine Agency, UE, Londres, RU) (14).
- Aplicación BOT PLUS del consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos (BOT PLUS, Portalfarma, CGCF, Madrid, España) (15).
- De Micromedex (Thomson Reuters Healthcare Inc., Greenwood Village, CO, EUA) (16).
- Del libro Interacciones farmacológicas de Stockley (17).
- Del libro Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología de Alonso Herreros (13).
- De los laboratorios fabricantes de los fármacos.

Definición de variables:

La variable principal del estudio fueron los principios activos del listado. A estos se le añadieron otras variables secundarias como:

- La composición exacta, incluyendo los excipientes del fármaco.
- El laboratorio fabricante.
- El tiempo y las características especiales de conservación una vez abierto el fármaco en los casos que corresponde.
- Las posibles interacciones que puedan presentar las moléculas presentes en el compuesto con otros fármacos.
- El modo de empleo más adecuado de los productos.
- El uso de los fármacos en niños
- Las recomendaciones del fabricante en el uso durante la lactancia y en el embarazo incluida la categoría de la FDA.

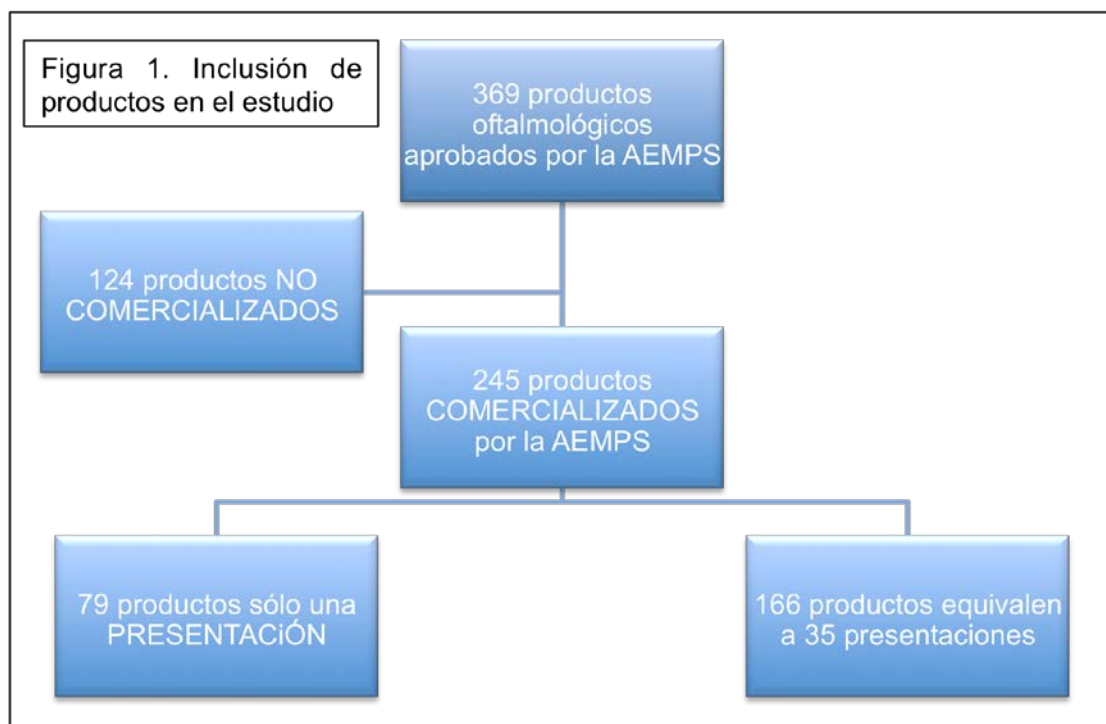
- Observaciones, donde incluimos aquellas características del producto que se deben de conocer.

Análisis de los datos:

Los datos obtenidos de todas las fuentes de información se agruparon en una base de datos en formato Excel de Windows 2008 (Windows de Microsoft, Redmond, WA, EUA). A partir de ella se elaborará una guía en formato papel y una aplicación para dispositivos móviles en su segundo tiempo para su distribución entre los facultativos del IOBA y otros centros.

IV. RESULTADOS

Realizada la búsqueda, se encontraron 369 productos oftalmológicos aprobados por la AEMPS. De estos 369, 124 productos no estaban comercializados en el momento actual, por ello no se incluyeron en el estudio. De los 245 restantes, finalmente se incluyeron 114 principios activos; 35 con una sola presentación comercializada y otros 79 con dos o más presentaciones.



De estos 114 principios activos correspondientes a 245 medicamentos se recogieron las siguientes variables:

- Medicamento: nombre comercial del fármaco
- Principios Activos: según la DOE
- Excipientes: los recogidos en la ficha técnica, no sólo los de declaración obligatoria
- Laboratorio titular: dueño de la autorización de comercialización.
- Interacciones: las recogidas en la ficha técnica y las recogidas en Micromedex y Stockley.
- Indicaciones y Condiciones de uso:
- Uso en embarazadas y niños: según lo recogido en la ficha técnica.
- Condiciones de Prescripción: receta o no necesaria.
- Estado del medicamento: .autorizado o no.
- Estado comercialización: comercializado o no.

De las elaboraciones señaladas en la bibliografía se eligieron 15 de las más representativas que se elaboran en oficinas y farmacia y en Servicios de Farmacia de los hospitales:

- ANFOTERICINA B (LIPOSOMAL) COLIRIO AL 0.5% - 10 ml
- BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO- 1,25 mg/ 0,05 ml- 0,17 ml
- CEFTAZIDIMA COLIRIO REFORZADO 50 mg/ml- 10 ml
- CEFTAZIDIMA INTRAVÍTREA- 2,25 mg/ 0,1 ml
- CEFTAZIDIMA SUBCONJUNTIVAL 100mg/0,5ml-0,55ml
- CEFUROXIMA INTRACAMERAL 1mg/0,1ml-5ml
- CICLOSPORINA COLIRIO AL 0,5%- 5 ml. 1% y 2%
- CISTEAMINA SOL. OFTÁLMICA AL 0,55%--5ml
- CLORHEXIDINA COLIRIO al 0,02%- 10 ml
- MITOMICINA AL 0,02%
- POVIDONA YODADA COLIRIO AL 2,5 % - 5 ml
- SUERO AUTÓLOGO AL 20% -5 ml

- VANCOMICINA INTRAVÍTREA- 1 mg/ 0,1 ml
- VANCOMICINA INYECCION SUBCONJUNTIVAL-25mg/0,5 ml
- VORICONAZOL COLIRIO 3 microg./ ml- 10 ml

Un ejemplo de uno de los principios activos recogidos tal y como se encuentra en la base de datos se muestra en la tabla 2. Mientras que un ejemplo de cómo se presenta en la guía se halla en la figura 2.

Tabla 2. Ejemplo de información recogida para el principio activo hidrocloreuro de apraclonidina (oftálmico).	
Medicamento	APRACLONIDINA HIDROCLORURO
Principios Activos	IOPIMAX 10 mg/ml COLIRIO EN SOLUCION IOPIMAX 5 mg/ml COLIRIO EN SOLUCION
Excipientes	Cloruro de benzalconio Acetato de sodio (trihidrato) Cloruro de sodio Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajuste de pH) Agua purificada
Laboratorio titular	Alcon Cusi, S.A.
Interacciones	Contraindicado en pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa, simpaticomiméticos sistémicos o antidepresivos tricíclicos
Indicaciones y Condiciones de uso	Si se utiliza más de un fármaco por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos

Uso en embarazadas y niños	No se recomienda el uso de IOPIMAX en niños menores de 12 años debido a que no se han realizado estudios clínicos para establecer la seguridad y eficacia en los mismos. No se recomienda utilizar durante el embarazo y se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento
Condiciones de Prescripción	Uso Hospitalario Medicamento Sujeto A Prescripción Médica
Estado del medicamento	Autorizado:01/07/1997 Autorizado:01/10/1996
Estado comercialización	Comercializado

Figura 2. Ejemplo de presentación de la guía para el principio activo hidrocloreuro de apraclonidina (oftálmico).

	IOPIMAX 10 mg/ml COLIRIO EN SOLUCION IOPIMAX 5 mg/ml COLIRIO EN SOLUCION
	APRACLONIDINA A PRACLONIDINA HIDROCLORURO
Medicamento	
Principios Activos	APRACLONIDINA APRACLONIDINA HIDROCLORURO
Excipientes	Cloruro de benzalconio Acetato de sodio (trihidrato) Cloruro de sodio Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajuste de pH) Agua purificada
Laboratorio titular	Alcon Cusi, S.A.
Interacciones	Contraindicado en pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa, simpaticomiméticos sistémicos o antidepresivos tricíclicos
Indicaciones y Condiciones de uso	Si se utiliza más de un fármaco por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos
Uso en embarazadas y niños	No se recomienda el uso de IOPIMAX en niños menores de 12 años debido a que no se han realizado estudios clínicos para establecer la seguridad y eficacia en los mismos. No se recomienda utilizar durante el embarazo y se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento
Condiciones de Prescripción	Uso Hospitalario Medicamento Sujeto A Prescripción Médica
Estado del medicamento	Autorizado:01/07/1997 Autorizado:01/10/1996
Estado comercialización	Comercializado

Cabe señalar que la presente guía farmacológica mutará en los próximos meses para convertirse en una aplicación para dispositivos móviles, en la que la consulta de la información sea mucho más ágil, además de completarse la información con las aportaciones de los laboratorios comercializadores de los fármacos incluidos.

V. DISCUSIÓN

Al intentar buscar publicaciones similares a la que presentamos en este trabajo se nos ha hecho muy difícil encontrar guías de manejo diario como la que nosotros presentamos. Aunque la información está accesible para cualquiera que desee buscarla, no hay apenas trabajos que recojan de una manera directa y concreta lo más necesario.

Si realizamos un búsqueda en pubmed con los términos farmacologíaoftalmología-revisión, apenas encontramos 140 artículos la mayoría de ellos acerca de terapéuticas concretas, y no revisiones sistemáticas. Es verdad que existen revisiones de la terapéutica ocular como la recogida por Barberá Loustaunau y colaboradores que repasan por grupos terapéuticos la farmacopea oftalmológica (18).

En grandes manuales como el publicado por la sociedad española de farmacia hospitalaria (SEFH) en el año 2002 (19) que recoge un capítulo para fármacos de cada especialidad, en el específico de oftalmología si que incluye la mayoría de los productos con indicaciones y consejos de uso a los profesionales y a los pacientes, además de información acerca de cada patología y su tratamiento, pero la información no es tan completa como la recogida en esta guía acerca de las interacciones y el manejo en poblaciones especiales como niños y embarazo, y el ánimo del manual es de consulta y no de utilización en el ámbito diario de la consulta.

Otro gran texto es el publicado por Bartlett J, de la Universidad de Alabama (20), o el publicado por Cortés Valdés y colaboradores (21) que se plantea como manual de consulta de bolsillo pero que incluye como punto de partida una patología determinada y desde ahí desarrolla la etiología, los procedimientos diagnósticos y el manejo integral de los pacientes, haciendo mayor hincapié en el tratamiento.

En lo que se refiere a la selección que hemos realizado de los productos es de las más completas que se recogen en la bibliografía, ya que hemos

seleccionado todos los productos farmacológicos que han sido aprobados por la AEMPS y para completar hemos incorporado varias fórmulas magistrales. Algunos productos sanitarios se han escapado a la primera revisión que hemos realizado en este trabajo, como son los productos que incorporan ácido hialurónico y que se están utilizando mucho en la actualidad en patología de la superficie ocular como puede ser el ojo seco u otras ya que al ser un componente vital de la fisiología ocular, proporciona la viscosidad requerida por el humor vítreo y mantiene hidratado el epitelio corneal (22).

Hemos de señalar además que nuestra selección de preparados formulados sólo hemos elegido 15 de los más representativos, y que comparado con otras publicaciones (13) que incluyen cerca de 100 elaboraciones parecen cortas, aunque hemos de señalar que muchas de ellas apenas tienen uso hoy en día.

VI. CONCLUSIONES

✂ Hemos sido capaces de elaborar una guía de fármacos y productos utilizados en oftalmología que incluía 114 principios activos correspondientes a 245 medicamentos y 15 de las fórmulas magistrales más usados.

✂ Esta nueva guía aporta las siguientes características que la hacen única:

- Un listado de la mayoría de los fármacos y productos utilizados en oftalmología.
- La composición exacta, incluyendo todos los excipientes además de principios activos de los fármacos presentes.
- Las interacciones de los principios activos de la guía, entre ellos y con otros fármacos utilizados o no en oftalmología.
- Las principales recomendaciones del uso de los fármacos incluidos en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia y en niños.
- Indicaciones del empleo adecuado y no así de las características de conservación de cada uno de los fármacos.
- Esta nueva guía, tanto en su formato nativo como en su posterior transformación a una APP móvil, promete ser una herramienta útil para el médico que prescriba productos de uso oftálmico.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Maldonado López MJ, Pastor Jimeno JC. Guiones de oftalmología. 2a EDICIÓN. Madrid: MCGRAW-HILL; 2012.
2. Gomez-Ulla F, Basauri E, Arias L, Martinez-Sanz F. Management of intravitreal injections. Arch Soc Esp Oftalmol. 2009;84(8):377–388.

3. Majumdar S, Mitra AK. Chemical modification and formulation approaches to elevated drug transport across cell membranes. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006;3(4):511–27.
4. Huang D, Wang L, Dong Y, Pan X, Li G, Wu C. A novel technology using transscleral ultrasound to deliver protein loaded nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014 Sep;88.
5. Hao J, Li SK, Liu C-Y, Kao WWY. Electrically assisted delivery of macromolecules into the corneal epithelium. *Experimental eye research.* 2009;89(6):934-941.
6. You YS, Lee CY, Li C, Lee SH, Kim K, Jung H. An Arched Micro-Injector (ARCMI) for Innocuous Subretinal Injection. *PLoS ONE.* 2014;9(8)
7. Kador PF, Randazzo J, Babb T, et al. Topical aldose reductase inhibitor formulations for effective lens drug delivery in a rat model for sugar cataracts. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23(2):116–123.).
8. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos – CIMA. MSSSI. 2016. Fecha de entrada 22/07/2016. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
9. Clasificación ATC. BOE 264: 38972, 2003. Fecha de entrada 22/07/2016. Disponible en <http://www.boe.es/boe/dias/2003-1104/pdfs/A38970-39019.pdf>.
10. Bränd Persson K y Strøm H. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and its use in the Nordic countries (document WHO/GPE/CAS/C/02.49). Meeting of Heads of WHO Collaborating Centres for the Classification of Diseases. Brisbane (Australia); 2002. Fecha de entrada: 22/07/2016. Disponible en: http://www.aihw.gov.au/international/who_hoc/hoc_02_papers/brisbane49.dc.
11. OMS, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2016. Fecha de entrada: 22/07/2016. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>.
12. Cloranfenicol oftalmológico. Centro de Información online de Medicamentos – CIMA, AEMPS, MSSSI. 2016. Fecha de entrada

- 22/07/2016. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=19495>.
13. Alonso Herreros JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. 1ª Edición. Madrid. Editorial Diaz de Santos, 2003.
 14. Medicamentos de uso humano, Agencia europea de medicamentos. Unión Europea. 2016. Fecha de entrada: 22/07/2016. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
 15. Bot Plus, portalfarma. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. 2016. Fecha de entrada: 22/07/2016. Disponible en:
<https://botplusweb.portalfarma.com/>.
 16. Micromedex Solutions. Thomson Reuters Healthcare Inc. 2016. Fecha de entrada: 22/07/2016. Disponible en:
<https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>.
 17. Karen Baxter. Stockley. Interacciones farmacológicas. 3ª Edición. Barcelona. Pharma Editores, 2009.
 18. Barberá Loustaunau E, Vázquez Castro F. Tratamientos tópicos oculares: revisión. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 33: 80-87. 2009.
 19. Gamundi Planas MC. Farmacia Hospitalaria Tomo II. 1ª Edición. Barcelona. FEFH Ediciones. 2002.
 20. Bartlett J. Terapéutica en Oftalmología. 3ª Edición. McGraw-Hill Interamericana. Barcelona. 1998.
 21. Cortés Valdés C, Arias Puente A, Encinas Martín JL, García Feijóo J. Farmacología ocular. 1ª Edición. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid. 2007.
 22. Adrián Calles J, Tártara I, Daniel Palma S, Marcelo Vallés E. El ácido hialurónico y sus aplicaciones oftalmológicas. Oftalmología Clínica Experimental 5(1): 28-32. 2011.