

**Desarrollo Ágil de Microesferas de PLGA para Terapias Oftalmológicas:  
Propuesta desde SCRUM para la Optimización, Validación Preclínica y  
Traslación Clínica**



**Propuesta de Diseño de un Modelo Ágil basado en SCRUM para el Desarrollo de  
Microesferas de PLGA en Aplicaciones Oftalmológicas**

Autores:

Julián Alberto Montenegro Ángel

María Camila Lancheros Vega

Corporación Universitaria Minuto de Dios

Rectoría Virtual

Programa Especialización en Gerencia de Proyectos

septiembre de 2025

**Desarrollo Ágil de Microesferas de PLGA para Terapias Oftalmológicas:  
Propuesta desde SCRUM para la Optimización, Validación Preclínica y  
Traslación Clínica**

**Propuesta de Diseño de un Modelo Ágil basado en SCRUM para el Desarrollo de  
Microesferas de PLGA en Aplicaciones Oftalmológicas**

Autores:

Julián Alberto Montenegro Ángel

María Camila Lancheros Vega

Trabajo de Grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en Gerencia de  
Proyectos

Asesor

Ivonne Tatiana Muñoz Martínez

Corporación Universitaria Minuto de Dios

Rectoría Virtual

Programa Especialización en Gerencia de Proyectos

septiembre de 2025

# Desarrollo Ágil de Microesferas de PLGA para Terapias Oftalmológicas: Propuesta desde SCRUM para la Optimización, Validación Preclínica y Traslación Clínica

## Contenido

Lista de ilustraciones .....	5
Lista de anexos.....	6
Resumen .....	7
Abstract.....	8
Introducción.....	9
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
1.1 Descripción del problema .....	13
1.2 La pregunta de investigación .....	14
1.3 Los objetivos de investigación .....	14
1.3.1 Objetivo general.....	14
1.3.2 Objetivos específicos .....	14
1.4 Justificación de la investigación.....	14
2. MARCO DE REFERENCIA .....	16
2.1. Marco de Antecedentes .....	16
2.2. Marco Teórico.....	17
2.2.1 Bases científicas de las terapias retinianas con microesferas de PLGA .....	17
2.2.2 La ILM como barrera terapéutica y su modulación controlada .....	18
2.2.3 Desafíos translacionales y consideraciones regulatorias en el desarrollo clínico mediante metodología SCRUM.....	18
2.3. Marco normativo.....	19
3. METODOLOGÍA.....	21
3.1. Enfoque y alcance de la investigación.....	21
3.2. Población y muestra .....	22
3.2.1. Definición de la población.....	22
3.2.2. Cálculo y selección de la muestra.....	22
3.3. Instrumentos .....	23
3.4. Descripción de procedimientos .....	24
3.4.1. Determinar la necesidad clínica y científica de las microesferas de PLGA para validar el problema y priorizar requisitos del desarrollo.....	24

# **Desarrollo Ágil de Microesferas de PLGA para Terapias Oftalmológicas: Propuesta desde SCRUM para la Optimización, Validación Preclínica y Traslación Clínica**

3.4.2. Optimizar la formulación y síntesis de microesferas de PLGA mediante ciclos iterativos de SCRUM. ....	24
3.5. Análisis de información .....	26
3.6. Consideraciones éticas .....	26
3.6.1. Análisis de consideraciones éticas .....	26
3.6.2. Instrumentos de aceptación y autorización .....	27
4. RESULTADOS .....	28
4.1. Determinación de la necesidad clínica y científica de las microesferas de PLGA para validar el problema y priorizar requisitos del desarrollo. ....	28
4.2. Optimizar la formulación y síntesis de microesferas de PLGA mediante ciclos iterativos de SCRUM.....	28
4.3. Diseñar los ensayos clínicos Fase I bajo estándares GMP de la FDA, proponiendo la aplicación de ceremonias ágiles de SCRUM para alinear equipos multidisciplinarios y cumplir con plazos críticos.....	29
5. DISCUSIÓN .....	31
6. CONCLUSIONES.....	33
7. RECOMENDACIONES .....	34
Anexos .....	40

# **Desarrollo Ágil de Microesferas de PLGA para Terapias Oftalmológicas: Propuesta desde SCRUM para la Optimización, Validación Preclínica y Traslación Clínica**

## **Lista de ilustraciones**

Ilustración 1. Resultados de la investigación de mercados.....	41
Ilustración 2. Organigrama propuesto según SCRUM.....	41
Ilustración 3. Diagrama de flujo propuesto para optimizar la formulación y síntesis de microesferas de PLGA mediante ciclos iterativos de SCRUM. ....	42
Ilustración 4. Diagrama de flujo para los ensayos clínicos Fase I bajo estándares GMP de la FDA, proponiendo la aplicación de ceremonias ágiles de SCRUM. ....	43

## **Lista de anexos**

Anexo 1 Encuesta aplicada a profesionales investigadores del área de oftalmología .....	40
---	----

## Resumen

Este proyecto propone un marco teórico innovador que integra la metodología ágil SCRUM en el desarrollo y validación de microesferas de PLGA cargadas con enzimas, orientadas al tratamiento de enfermedades oculares degenerativas. Se fundamenta en la necesidad de gestionar la complejidad e incertidumbre del ámbito biomédico, favoreciendo la adaptación a desafíos técnicos y regulatorios mediante iteraciones estructuradas y colaboración multidisciplinaria. Inicialmente, se validó la pertinencia de la tecnología mediante una encuesta aplicada a expertos, la cual confirmó su relevancia clínica y traslacional. Los hallazgos indicaron que SCRUM debe implementarse desde dos ejes principales: la optimización de microesferas de PLGA a través de ciclos iterativos de sprint orientados a la encapsulación y caracterización de enzimas, y el diseño de ensayos clínicos Fase I bajo estándares GMP de la FDA con apoyo de ceremonias ágiles. El modelo evidencia que SCRUM puede agilizar la resolución experimental, garantizar cumplimiento normativo entre investigadores y clínicos.

*Palabras clave:* SCRUM Cumplimiento regulatorio, Desarrollo Traslacional, Enfermedades Oculares Degenerativas, Microesferas de PLGA.

## **Abstract**

*Keywords:* Clinical translation, Degenerative Eye Diseases, PLGA Microspheres, Regulatory Compliance, and SCRUM Methodology.

This project proposes an innovative theoretical framework that integrates the agile SCRUM methodology into the development and validation of enzyme-loaded PLGA microspheres for the treatment of degenerative eye diseases. It is based on the need to manage the complexity and uncertainty of the biomedical field, fostering adaptation to technical and regulatory challenges through structured iterations and multidisciplinary collaboration. Initially, the technology's relevance was validated through an expert survey, which confirmed its clinical and translational relevance. The findings indicated that SCRUM should be implemented from two main axes: the optimization of PLGA microspheres through iterative sprint cycles focused on enzyme encapsulation and characterization, and the design of Phase I clinical trials under FDA GMP standards with the support of agile ceremonies. The model demonstrates that SCRUM can streamline experimental resolution and ensure regulatory compliance among researchers and clinicians.

## Introducción

El desarrollo de terapias biomédicas, particularmente aquellas basadas en nuevas tecnologías como las microesferas de PLGA (poliláctico-co-glicólico ácido), es un proceso altamente complejo. En la actualidad, solo el 12% de los fármacos que inician ensayos clínicos logran ser aprobados para su comercialización (FDA, 2024). Este desafío se magnifica en campos como la medicina ocular, donde las terapias deben superar barreras técnicas y biológicas significativas. Además, del 12% que llega a la aprobación, solo una fracción se convierte en un producto de venta libre “*over the counter*” (OTC) disponible para los pacientes. Las microesferas de PLGA cargadas con enzimas ofrecen una solución prometedora para mejorar la efectividad de los tratamientos de enfermedades complejas que buscan ya sea reemplazar y/o restablecer el número fisiológico de células retinianas o mejorar la efectividad de paso de pequeñas moléculas terapéuticas como virus adeno-asociados (AAV) que se ve impedido por la presencia de la membrana interna limitante cuya presencia constituye la interfaz vitreo-retina. La necesidad de desarrollo de estas microesferas nace cuando se presentan enfermedades que afectan el correcto funcionamiento de las células de la retina ya sea disminuyendo su número o que estas se encuentren afectadas por afecciones genéticas, como el glaucoma o la neurofibromatosis tipo I, ambas son enfermedades que pueden terminar en la pérdida total de visión. Este proyecto busca plantear los pasos que se deben seguir para desarrollar una herramienta que esté al alcance de los clínicos, para ello se debe pensar desde la fase preclínica hasta los ensayos clínicos en humanos, enfrentando una serie de obstáculos científicos, regulatorios y económicos.

La fase inicial del proyecto la cual está en curso involucra la síntesis de microesferas de PLGA biocompatibles y químicamente estables. Para ello, se exploraron polímeros que pudieran encapsular las enzimas necesarias para degradar membrana interna limitante (ILM) sin comprometer la estabilidad química de las enzimas. Estas microesferas fueron luego evaluadas en modelos animales de ratones, demostrando la efectividad de las microesferas para degradar la ILM sin afectar la arquitectura retiniana ni inducir una respuesta inmune significativa. La barrera representada por la ILM es un desafío importante en la terapia ocular, ya que limita la penetración de fármacos y terapias. Superar esta barrera es crucial para permitir la liberación de fármacos directamente en la retina, donde pueden tener un impacto terapéutico más efectivo (Peynshaert et al., 2017) (Zhang & Johnson, 2021). Tener clara la importancia las microesferas como herramienta clínica es parte del proceso inicial de desarrollo de un proyecto, ya que según Pérez

(2018) la identificación y el análisis de la problemática que se desea abordar es esencial para definir qué se espera lograr, así como las oportunidades y limitaciones del proyecto.

La fase de planeación de este proyecto debe estar alineada con los objetivos de desarrollo científico, clínico y económico. Según Buenaventura Vera (2018), una planificación efectiva toma en cuenta factores internos y externos que pueden impactar el éxito de un proyecto. En este caso, uno de los objetivos clave es obtener la aprobación de organismos regulatorios como la *Food and Drug Administration* (FDA) o la *European Medicines Agency* (EMA), lo cual requiere validación científica rigurosa en animales más grandes. Esta fase implica estudios de toxicidad en conejos y cerdos, lo que permite establecer la seguridad y eficacia del tratamiento en modelos más cercanos a la fisiología humana. Sin embargo, este proceso es costoso y requiere financiamiento sustancial. La falta de inversionistas o el escaso apoyo financiero pueden dificultar el progreso del proyecto. Las políticas internas de los Estados Unidos, como las restricciones impuestas por la administración de Trump sobre la investigación científica, también han creado incertidumbre en el sector, afectando las oportunidades de financiación, particularmente para terapias avanzadas (Kozlov, 2025).

Además de las políticas internas, otro factor importante es el éxito de las nuevas terapias en el mercado. Si bien la investigación y el desarrollo de nuevas terapias pueden ser técnicamente prometedores, la aceptación clínica y social es crucial para su implementación exitosa. Las nuevas terapias deben ser bien recibidas por los médicos y pacientes, quienes deben confiar en su eficacia y seguridad. La falta de confianza puede obstaculizar el avance de los proyectos hacia la fase clínica. Para ello, en esta fase es imperativo realizar una exhaustiva revisión de literatura, y solicitar reuniones con expertos en el área para diseñar los experimentos de tal manera que se puedan cubrir la mayoría de las variables, resolviendo todas las preguntas que puedan tener los expertos y minimizando la obtención de resultados inesperados en fases avanzadas del estudio que lleven a la no aprobación de este.

Según Pérez (2018) dentro de la fase de planeación de un proyecto de inversión se debe estudiar la rentabilidad, riesgo e impacto estratégico estos son indicadores clave para la toma de decisiones. Por lo que antes de avanzar a ensayos clínicos y una vez se tenga certeza de la efectividad y bioseguridad de las microesferas se debe investigar sobre la producción a mayor escala de las microesferas, siguiendo Buenas Prácticas de Manufactura (GMP). Nos debemos hacer preguntas como: ¿Es posible escalar la producción de microesferas? ¿Cuáles son los riesgos que debemos predecir en este aspecto? Además, es crucial evaluar la disponibilidad y

costo de los materiales, la reproducibilidad del proceso de fabricación a gran escala y la consistencia en la calidad del producto final. La identificación de posibles cuellos de botella en la producción y la implementación de controles de calidad robustos serán fundamentales para garantizar el éxito del escalamiento industrial.

La fase de ejecución consiste en realizar ensayos preclínicos en animales más grandes, como conejos, cerdos y primates no humanos (NHP), esto es esencial para demostrar la seguridad y la efectividad de las microesferas, en un contexto más semejante al de los humanos. Sin embargo, este proceso está condicionado por la capacidad de cumplir con las normativas regulatorias que exigen estudios exhaustivos. El proyecto también enfrenta desafíos debido a la presión de cumplir con las múltiples etapas requeridas para avanzar hacia los ensayos clínicos en humanos. En este contexto, muchos investigadores y empresas biotecnológicas recurren a países de Asia, donde las políticas regulatorias suelen ser más flexibles y los estudios pueden realizarse con menos restricciones. La flexibilidad regulatoria en algunos países asiáticos ha atraído a empresas que buscan agilizar los estudios preclínicos y clínicos para superar los largos procesos de aprobación en países como los Estados Unidos. Otras ventajas como los costos de los ensayos clínicos y mayor número de pacientes dispuestos a participar han incentivado el desarrollo de ensayos clínicos en países asiáticos por sobre países europeos y Estados Unidos (Ali et al., 2019)

El proceso de ejecución incluye la validación de la formulación en animales grandes, la producción a pequeña escala bajo GMP, y la realización de estudios de seguridad en humanos en la Fase I. Sin embargo, a pesar de la posibilidad de realizar estudios en países con políticas más flexibles, esta estrategia también tiene desventajas. La variabilidad en las normativas regulatorias puede generar incertidumbre en cuanto a la aceptación de los resultados obtenidos en diferentes contextos regulatorios. En cualquier caso, es imperativo contratar un equipo experto en desarrollo de ensayos clínicos, que además aconseje el lugar donde se deberían realizar.

A su vez para garantizar el avance de los ensayos clínicos se debe tener un equipo experto en redacción de propuestas de investigación que recopile los datos de la Fase I del proyecto realizada en animales pequeños, para así tener una base sólida de los datos que favorezca la obtención de financiamiento y asegurar la continuación del estudio en animales más grandes. Con ello se facilita la transición y a su vez la ejecución paralela de la fase de monitoreo y control.

En la fase de monitoreo y control, es esencial llevar un seguimiento detallado de los resultados de los estudios preclínicos, controlar los costos y ajustar el plan de acción según sea necesario. La retroalimentación constante sobre la seguridad y eficacia de las microesferas, especialmente durante los estudios en animales más grandes, es fundamental para hacer ajustes en las formulaciones y en los procedimientos de producción. Esta fase también incluye el monitoreo de las condiciones regulatorias y políticas, como los cambios en las normativas del NIH o las políticas gubernamentales que afectan la financiación y el progreso de la investigación (*Is Trump Censoring Science? Why the NIH Communications Blackout Is Bad for Science — and Us* | Vox, n.d.).

Habiendo superado las fases previas se transiciona a la fase de cierre del proyecto donde se centra en la preparación para los ensayos clínicos en humanos. Los estudios clínicos se dividen en tres fases: la Fase I evalúa la seguridad en un grupo reducido de voluntarios; la Fase II investiga la eficacia preliminar en pacientes con patologías específicas (Chaudhari et al., 2025); y la Fase III valida los resultados en una población más amplia. Sin embargo, la transición de los estudios preclínicos a los ensayos clínicos implica desafíos regulatorios y financieros significativos. En este contexto, las alianzas estratégicas con instituciones de investigación especializadas en pacientes con enfermedades neurodegenerativas que afectan la retina y empresas farmacéuticas con especialización en oftalmología. Identificar estos colaboradores facilitaría la conexión con pacientes que se pudieran ver beneficiados por la terapia.

En conclusión, el desarrollo de terapias con microesferas de PLGA para el tratamiento de enfermedades oculares es un proyecto que enfrenta múltiples desafíos, desde la fase de inicio hasta la fase de cierre. La implementación de SCRUM en este proyecto propone una transformación metodológica del desarrollo de microesferas de PLGA, estructurando el proceso en Sprints que integran síntesis, validación preclínica y trámites regulatorios en ciclos iterativos. Mediante ceremonias ágiles, equipos multidisciplinarios priorizarán tareas de manera dinámica, centrado en objetivos críticos: seguridad en modelos animales, escalamiento GMP y diseño de ensayos clínicos. Esta adaptación de SCRUM busca reducir un 30% los tiempos de desarrollo versus métodos tradicionales, mientras mantiene rigor científico, mediante retroalimentación constante con stakeholders y ajustes rápidos basados en datos emergentes. A su vez este modelo, establece un precedente para la gestión ágil en biomedicina traslacional.

# 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## 1.1 Descripción del problema

En general, los principales hallazgos de la revisión subrayan que, aunque ha habido un progreso notable en las áreas de diagnóstico y tratamiento, todavía existen limitaciones relacionadas con el costo y la accesibilidad de estas tecnologías en muchos entornos. Las conclusiones generales indican que los avances actuales están marcando el comienzo de una nueva era en la oftalmología, con tecnologías que podrían no solo detener el avance de muchas enfermedades oculares, sino también ofrecer posibilidades de restauración visual que eran impensables hace algunas décadas. No obstante, se necesita más investigación para superar los desafíos pendientes y garantizar que estos avances puedan ser accesibles a un mayor número de pacientes en todo el mundo.

El desarrollo de terapias oftalmológicas innovadoras representa un desafío multifacético donde convergen obstáculos científicos, regulatorios y de gestión. Este desafío se refleja en estadísticas de la *Food and Drug Administration* (FDA), que indican que solo el 12% de los fármacos desarrollados en el área oftalmológica logran la aprobación regulatoria (Wiedemann, 2023). En particular, existe una necesidad crítica de sistemas de liberación controlada que superen las barreras anatómicas oculares, especialmente en enfermedades degenerativas como el glaucoma y la neurofibromatosis tipo I (Wiedemann, 2023).

Las microesferas de PLGA emergen como una solución prometedora, pero su camino al mercado se ve obstaculizado por procesos de desarrollo tradicionales, rígidos y poco adaptables (Tavakoli et al., 2020). Frente a este escenario, se implementó la metodología SCRUM como estrategia integral que permite priorizar requisitos basados en evidencia empírica recogida directamente de la comunidad médica e investigadora, optimizar formulaciones mediante ciclos iterativos de diseño-prueba-ajuste y alinear simultáneamente los aspectos científicos, clínicos y regulatorios. Este enfoque ágil no solo acelera el desarrollo del producto, sino que establece un paradigma replicable para cerrar la brecha entre el laboratorio y la práctica clínica, transformando la manera en que concebimos la traducción de terapias biomédicas innovadoras (*Scrum for Science: A Framework for Collective Research*, n.d.).

## **1.2 La pregunta de investigación**

¿Cómo se puede plantear y diseñar la metodología SCRUM para gestionar el desarrollo de microesferas de PLGA enzimáticas, asegurando su seguridad, viabilidad clínica y cumplimiento regulatorio en el tratamiento de enfermedades oculares degenerativas, mediante ciclos iterativos y colaboración multidisciplinaria?

## **1.3 Los objetivos de investigación**

### **1.3.1 Objetivo general**

Proponer desde la metodología SCRUM una gestión ágil y eficiente para el desarrollo y validación de microesferas de PLGA cargadas con enzimas para el tratamiento de enfermedades oculares degenerativas (glaucoma y neurofibromatosis tipo I), desde la fase preclínica hasta los ensayos clínicos iniciales.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Determinar la necesidad clínica y científica de las microesferas de PLGA para validar el problema y priorizar requisitos del desarrollo.

Optimizar la formulación y síntesis de microesferas de PLGA mediante ciclos iterativos de SCRUM.

Diseñar los ensayos clínicos Fase I bajo estándares GMP de la FDA, proponiendo la aplicación de ceremonias ágiles de SCRUM para alinear equipos multidisciplinarios y cumplir con plazos críticos.

## **1.4 Justificación de la investigación**

Esta investigación se justifica por la necesidad urgente de desarrollar terapias eficaces para enfermedades oculares degenerativas como el glaucoma y la neurofibromatosis tipo I, patologías que actualmente carecen de tratamientos curativos y representan un grave problema de salud

pública global. La implementación de SCRUM en este proyecto permitirá acelerar el desarrollo de microesferas de PLGA enzimáticas mediante sprints concentrados en hitos críticos: (1) validación de biocompatibilidad en el primer trimestre, (2) estudios de eficacia en modelos animales complejos en el segundo trimestre, y (3) preparación regulatoria para ensayos clínicos en el tercer trimestre. Esta metodología ágil asegurará que cada fase incorpore lecciones aprendidas de la anterior, optimizando recursos y tiempo (*Scrum for Science: A Framework for Collective Research*, n.d.).

Desde la perspectiva científico-tecnológica, la investigación no solo avanzará en ingeniería biomédica oftalmológica, sino que demostrará la aplicabilidad de SCRUM en proyectos de I+D biomédica. El marco de trabajo se adaptará para incluir: ceremonias de planificación técnica (sprint plannings centrados en parámetros de encapsulación), revisiones regulatorias (*Sprint Reviews* con comités de ética), y retrospectivas multidisciplinares (involucrando bioingenieros, oftalmólogos y expertos en GMP). Cada sprint generará entregables tangibles: protocolos estandarizados, datos de caracterización, y reportes de seguridad, creando un pipeline de desarrollo transparente y reproducible para futuras plataformas terapéuticas (*Scrum for Scientists Framework — Revolting Science Resources*, 2025).

El impacto social potencial se ve potenciado por la metodología SCRUM, que mediante su enfoque iterativo: (a) reduce riesgos de fracaso en etapas avanzadas (detectando problemas temprano mediante pruebas continuas), (b) optimiza recursos al priorizar características críticas, y (c) facilita la adaptación a necesidades reales mediante *feedback* constante con *stakeholders* clínicos. Los sprints de co-diseño con oftalmólogos (realizados cada 6 semanas) asegurarán que el producto final sea clínicamente relevante, técnicamente viable y económicamente accesible, beneficiando potencialmente a poblaciones diversas. La transparencia del proceso mediante tableros SCRUM (con KPIs de seguridad, eficacia y coste) además permitirá una mejor comunicación con financiadores y agencias reguladoras (Sachdeva, 2016).

## 2. MARCO DE REFERENCIA

### 2.1. Marco de Antecedentes

Scrum es un marco de trabajo que permite identificar prácticas emergentes en dominios complejos, como la gestión de proyectos de innovación (Alaimo, 2013). No constituye un proceso completo ni una metodología en sí misma. En lugar de proporcionar una descripción exhaustiva de cómo deben realizarse las tareas de un proyecto, establece un contexto relacional e iterativo, basado en la inspección y la adaptación constante, para que los involucrados desarrollen su propio proceso. Esto ocurre debido a que, en un contexto complejo, no existen prácticas universales consideradas como las mejores o las más adecuadas.

Es el equipo de involucrados quien encontrará la mejor manera de resolver sus problemáticas. Este tipo de soluciones serán emergentes. El equipo de desarrollo se encuentra apoyado en dos roles: el *Scrum Master* y el *Product Owner*. El *Scrum Master* es quien vela por la utilización de Scrum, la remoción de impedimentos y asiste al equipo a que logre su mayor nivel de performance posible. Puede ser considerado un coach o facilitador encargado de acompañar al equipo de desarrollo. El *Product Owner* es quien representa al negocio, *stakeholders*, cliente y usuarios finales. Tiene la responsabilidad de conducir al equipo de desarrollo hacia el producto adecuado.

El desarrollo de estrategias para superar la barrera de la membrana interna limitante (ILM) y mejorar la administración de terapias retinianas ha sido un desafío constante en la oftalmología. Estudios previos han demostrado que la ILM actúa como un filtro físico que restringe el paso de moléculas terapéuticas, incluyendo vectores virales (AAV) y células madre, hacia la retina (Chi-Chun Lai, 2015), (Veys et al., 2021).

(A Hara, 1998) y (Dalkara et al., 2009) demostró que el tratamiento enzimático de la ILM mejora significativamente la eficiencia de transducción de vectores AAV en modelos animales. Sus hallazgos revelaron que la modulación enzimática de esta barrera permite una mayor penetración de terapias génicas hacia las capas retinianas internas, sin causar daño estructural. Estos trabajos sentaron las bases para el desarrollo de estrategias bioquímicas destinadas a superar las barreras físicas de la retina, aunque dejó pendiente el desafío de lograr una administración controlada y sostenida de las enzimas.

Avances recientes en medicina regenerativa han explorado el uso de células madre retinianas para reparar daños neuronales. Un estudio clave publicado en Stem Cell (Zhang & Johnson, 2021) evidenció que la integración de progenitores retinianos en tejidos dañados se ve limitada por la presencia de la ILM, reforzando la necesidad de desarrollar métodos para su degradación controlada.

(Zhang & Johnson, 2021) demuestra que el reemplazo de células ganglionares de la retina (CGR) derivadas de células madre humanas enfrenta un obstáculo crítico: la ILM impide su integración funcional en la retina receptora. Mediante cultivos *ex vivo* con explantes retinianos de ratón, se observó que las CGR trasplantadas forman cúmulos superficiales con neuritas agrupadas que no penetran la neuroretina, limitando la formación de sinapsis. Los investigadores lograron mejorar la integración celular mediante digestión enzimática controlada de la ILM, técnica que redujo la toxicidad retinal y preservó la reactividad glial. Este abordaje permitió una mayor dispersión de las CGR y el crecimiento de neuritas hacia el parénquima retiniano, evidenciando que la modulación de la ILM es esencial para superar las barreras de conectividad en terapias de reemplazo de CGR.

Más recientemente, un estudio propuso la fotodisrupción de la ILM para crear poros controlados en la membrana con precisión micrométrica. Utilizando explantes retinianos bovinos y humanos, los investigadores optimizaron esta tecnología para generar aberturas templadas en la ILM que facilitan la entrada de células trasplantadas, preservando gran parte de la membrana para mantener sus señales guía. Los resultados demuestran que este enfoque mejora significativamente la supervivencia, dispersión e integración de las células trasplantadas. Este avance supera uno de los principales obstáculos en la terapia de reemplazo celular para el glaucoma, acercando un paso más la regeneración retiniana a su aplicación clínica (De Coster et al., 2025).

## **2.2. Marco Teórico**

### **2.2.1 Bases científicas de las terapias retinianas con microesferas de PLGA**

El desarrollo de sistemas de liberación controlada para aplicaciones oftalmológicas representa un desafío complejo debido a las barreras anatómicas y fisiológicas del ojo. Las microesferas de

PLGA han emergido como una plataforma prometedora por su biocompatibilidad y capacidad para encapsular diversos agentes terapéuticos (Tavakoli et al., 2020). Estas nanopartículas biodegradables permiten una liberación sostenida de fármacos, superando limitaciones de las formulaciones convencionales. Sin embargo, su aplicación en patologías retinianas enfrenta el obstáculo crítico de la ILM, estructura que restringe significativamente el paso de terapias hacia las capas neuronales de la retina (Dalkara et al., 2009).

### **2.2.2 La ILM como barrera terapéutica y su modulación controlada**

Estudios recientes han caracterizado el papel dual de la ILM, mientras en adultos limita la penetración de terapias, durante el desarrollo retiniano es esencial para la organización laminar (Zhang & Johnson, 2021). Esta paradoja biológica exige estrategias de modulación selectiva que preserven la arquitectura retiniana. Investigaciones con enzimas proteolíticas (Zhang & Johnson, 2021) y fotodisrupción láser (De Coster et al., 2025) demuestran que la creación controlada de microporos en la ILM mejora la integración celular y la entrega de fármacos, sin los riesgos de métodos invasivos como la vitrectomía. Estos hallazgos sustentan el enfoque de utilizar microesferas de PLGA como vehículos para enzimas modificadoras de la ILM.

### **2.2.3 Desafíos translacionales y consideraciones regulatorias en el desarrollo clínico mediante metodología SCRUM.**

El camino desde el desarrollo preclínico hasta la aplicación clínica de estas terapias enfrenta importantes retos. Solo el 12% de los fármacos oftálmicos alcanzan aprobación regulatoria (Seyhan, 2019), debido a problemas de escalamiento, toxicidad y eficacia en modelos avanzados. El proyecto integra estas consideraciones mediante: (1) caracterización fisicoquímica rigurosa (SEM), (2) evaluación en modelos animales relevantes, y (3) diseño de protocolos GMP desde etapas tempranas. Esta aproximación multidimensional busca superar las limitaciones identificadas en estudios previos, avanzando hacia soluciones clínicamente viables para enfermedades retinianas degenerativas.

La implementación de SCRUM se estructura en ciclos de desarrollo denominados Sprints regulatorios, cada uno con duración de 2-3 semanas y objetivos claramente definidos. Estos

periodos iterativos permiten concentrar esfuerzos en hitos críticos como la caracterización fisicoquímica mediante técnicas avanzadas (microscopía electrónica de barrido, calorimetría diferencial de barrido), con sesiones frecuentes de retroalimentación (Sprint Reviews) que involucran a todo el equipo multidisciplinario. Los resultados de cada sprint alimentan un Product Backlog dinámico, donde se priorizan los parámetros de seguridad señalados por las últimas guías regulatorias (Achi, 2023).

Un componente innovador de nuestro enfoque son las ceremonias ágiles especializadas en gestión de riesgos. Las reuniones diarias (Daily Scrums) mantienen al equipo alineado en el monitoreo de indicadores clave de calidad GMP, mientras que las retrospectivas mensuales con expertos regulatorios permiten ajustar los protocolos en respuesta a nuevas disposiciones de agencias como EMA o FDA. Este mecanismo de adaptación continua ha demostrado ser particularmente valioso para anticipar requerimientos cambiantes en el panorama regulatorio.

### **2.3. Marco normativo**

En el desarrollo de este proyecto de investigación con microesferas de PLGA para aplicaciones oftalmológicas, se han considerado cuidadosamente las regulaciones vigentes en materia de experimentación animal y desarrollo de terapias avanzadas. En el estado de Massachusetts, donde se realizarán los estudios preclínicos, el trabajo con animales de laboratorio se rige por estrictas normativas que incluyen la Ley General de Massachusetts (Use of Animals in Experimental Procedures\* (Amended 2014) sobre bienestar animal, complementada con los lineamientos del NIH para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Todos los procedimientos experimentales han sido aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC), garantizando el cumplimiento de los principios de las 3Rs (Reemplazo, Reducción y Refinamiento), así como la implementación de protocolos de analgesia y anestesia adecuados para minimizar cualquier posible sufrimiento animal.

Para la fase de desarrollo clínico y eventual aprobación del producto, el proyecto se alinea con los requerimientos de la Food and Drug Administration (FDA) bajo la regulación (Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products. U.S. Department of Health and Human Services., 2022) la cual asegura que el producto final cumpla con los más altos estándares de calidad y seguridad para su uso en humanos.

De manera complementaria, el proyecto incorpora desde sus etapas iniciales los requerimientos de la European Medicines Agency (EMA), particularmente la Regulación (EC) No 1394/2007 sobre terapias avanzadas. Esto incluye la documentación detallada de procesos bajo estándares GMP (FDA 21 CFR Part 210/211 y EudraLex Volume 4), así como la preparación para futuras evaluaciones bajo el esquema de medicamentos huérfanos cuando corresponda. La estrategia regulatoria adoptada busca armonizar los requisitos de ambas agencias (FDA y EMA), facilitando un eventual desarrollo clínico multirregional y asegurando que el producto cumpla con los estándares internacionales más rigurosos en cuanto a seguridad, eficacia y calidad farmacéutica.

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. Enfoque y alcance de la investigación

El planteamiento de la metodología SCRUM en este estudio adopta un enfoque cualitativo y cuantitativo traslacional innovador que integra metodologías ágiles de gestión con investigación biomédica aplicada. El estudio emplea el marco SCRUM, originalmente desarrollado para proyectos de software, adaptándolo sistemáticamente al desarrollo de terapias oftálmicas basadas en microesferas de PLGA. Este enfoque híbrido permite combinar el rigor científico tradicional con la flexibilidad de los procesos iterativos, particularmente valiosa para abordar los desafíos únicos que presentan las enfermedades oculares degenerativas. La metodología se centra en tres ejes principales: (1) optimización técnica mediante ciclos cortos de desarrollo (sprints de 2-4 semanas), (2) validación preclínica escalonada en modelos animales de complejidad creciente, y (3) gestión regulatoria proactiva mediante la incorporación temprana de requisitos de compliance en cada fase del proyecto. El enfoque de la investigación es netamente teórico.

De manera más detallada se explica el marco de trabajo SCRUM, identificado como un marco de desarrollo y un método interactivo ágil para gestionar, administrar y ejecutar procesos en proyectos complejos, en forma auto-organizada, promoviendo la comunicación y la disciplina entre los miembros del equipo (Lizcano, 2018). SCRUM se ha aplicado en la industria y en el salón de clases (Del Moral, 2018). Uno de los puntos básicos de SCRUM es la aproximación incremental al desarrollo de un producto en base a iteraciones, motivada por un equipo autónomo y con potestad para organizar su propio trabajo.

El enfoque de esta investigación se centra en la aplicación y validación de este marco en el contexto específico de la investigación científica, un ámbito caracterizado por su alta complejidad, imprevisibilidad y la necesidad de rigor metodológico. El alcance del estudio abarca la adaptación de los roles, eventos y artefactos de SCRUM tales como el Product Backlog, los Sprints y las Retrospectivas para gestionar un proyecto de investigación desde su formulación inicial hasta la obtención de resultados analizables. La importancia de esta implementación radica en su potencial para abordar problemáticas centrales de la empresa científica moderna: la gestión eficiente de recursos limitados, la necesidad de flexibilidad para adaptar hipótesis ante evidencia emergente, la mejora en la comunicación en equipos multidisciplinares y la capacidad de entregar

valor tangible de manera incremental. La validez de utilizar SCRUM en este contexto se sustenta en su capacidad para introducir un ciclo estructurado de planificación-ejecución-evaluación-adaptación, que replica y potencia el ciclo mismo del método científico, promoviendo así no solo la productividad, sino también la transparencia, la reproducibilidad y la agilidad en la generación de conocimiento.

## **3.2. Población y muestra**

### **3.2.1. Definición de la población**

El estudio contempla dos poblaciones clave: modelos animales y expertos en oftalmología. Para los ensayos preclínicos, se utilizaron ratones C57BL/6 jóvenes y saludables, distribuidos en grupos experimentales que permitan comparar diferentes formulaciones de microesferas. Paralelamente, se incluyó un panel de expertos compuesto por oftalmólogos investigadores y bioingenieros con amplia experiencia en terapias retinianas y sistemas de liberación de fármacos. Estos profesionales aportaron su conocimiento tanto en el diseño experimental como en la interpretación de resultados, asegurando la relevancia clínica de los hallazgos.

### **3.2.2. Cálculo y selección de la muestra**

El tamaño muestral se determinó mediante un análisis documental que consideró los parámetros reportados en literatura científica reciente (Button et al., 2013, Agha et al., 2021), garantizando un poder estadístico superior al 80% para detectar una diferencia clínicamente relevante con un nivel de confianza del 95%. Para los modelos animales, se calculó una muestra de 6 ratones divididos en cuatro grupos experimentales, cantidad suficiente para detectar diferencias significativas en los parámetros de permeabilidad retiniana y supervivencia celular. En cuanto a los expertos consultados, la muestra seleccionada para la encuesta fueron profesionales especialistas en investigación oftalmológica especialmente de retina. Los investigadores están asociados con la Escuela de Medicina de Harvard y el Massachusetts Eye and Ear Infirmary en el Schepens Eye Research Institute donde actualmente se está adelantando la investigación de las microesferas.

### 3.3. Instrumentos

Para implementar la metodología SCRUM en el desarrollo de las microesferas de PLGA, se ha propuesto un sistema de gestión basado en herramientas del ecosistema Microsoft 365. Microsoft Planner constituye el núcleo operativo, permitiendo la organización visual de tareas mediante tableros Kanban que reflejan el progreso de cada sprint. Esta plataforma facilita la asignación clara de responsabilidades entre los miembros del equipo multidisciplinario y el seguimiento sistemático de los hitos definidos en el *Product Backlog*.

La documentación técnica y los protocolos de investigación se gestionan a través de Microsoft SharePoint, que funciona como repositorio centralizado con control de versiones y permisos diferenciados. Esta solución garantiza que todos los colaboradores accedan a la información más actualizada, manteniendo al mismo tiempo un historial completo de modificaciones y aprobaciones. Las funcionalidades de búsqueda avanzada y etiquetado inteligente agilizan considerablemente la recuperación de datos específicos durante las revisiones de sprint.

Las interacciones del equipo se coordinan mediante Microsoft Teams, plataforma que soporta tanto las ceremonias SCRUM programadas como la comunicación informal entre miembros. Su integración nativa con Planner y SharePoint permite transiciones fluidas entre la planificación, la ejecución y la documentación de resultados. Para el análisis de métricas de desempeño, se emplea Microsoft Power BI, que transforma los datos crudos del proyecto en visualizaciones intuitivas que muestran tendencias, cuellos de botella y progreso hacia los objetivos.

### **3.4. Descripción de procedimientos**

#### **3.4.1. Determinar la necesidad clínica y científica de las microesferas de PLGA para validar el problema y priorizar requisitos del desarrollo.**

La encuesta aplicada a 8 profesionales expertos en investigación oftálmica indica una alta disposición para adoptar o recomendar la tecnología de microesferas de liberación controlada de enzimas, con 6 de 8 encuestados (75%) mostrando interés en implementarla en los próximos 5 años. Además, 4 de 8 encuestados (50%) consideran que esta innovación es muy atractiva para el mercado actual de oftalmología, destacando su potencial para ofrecer tratamientos menos invasivos y más precisos. Los profesionales también valoraron la importancia de contar con evidencia clínica sólida antes de adoptar el tratamiento y expresaron una alta prioridad en reducir los riesgos asociados con procedimientos quirúrgicos tradicionales, como infecciones. Estos resultados sugieren una recepción positiva hacia la tecnología, lo que respalda su viabilidad en el mercado y su potencial para transformar el tratamiento de enfermedades retinianas. Esta encuesta se aplicó por medio de Google Forms en formato remoto

La encuesta aplicada se puede encontrar en el siguiente link <https://forms.gle/U3pFVCRHEAn38XsD7> y como **Anexo 1**.

#### **3.4.2. Optimizar la formulación y síntesis de microesferas de PLGA mediante ciclos iterativos de SCRUM.**

Para plantear la metodología ágil de SCRUM en la optimización de la formulación y síntesis de microesferas de PLGA, se siguió un proceso estructurado en diferentes etapas. Primero, se realizó un análisis de necesidades con el equipo multidisciplinario incluyendo investigadores, farmacéuticos y expertos en regulación farmacológica, donde se identificaron los principales cuellos de botella en el desarrollo tradicional, como la rigidez en los protocolos y la lentitud en la toma de decisiones. Segundo, se adaptaron los principios de SCRUM al contexto científico, definiendo sprints de 2 a 3 semanas centrados en objetivos específicos: encapsulación de enzimas, caracterización fisicoquímica y evaluación de estabilidad. Finalmente, se implementaron herramientas de gestión ágil como Microsoft Planner y Teams para asignar tareas, realizar seguimiento diario (*Daily Scrums*) y revisar resultados en ceremonias de *Sprint Review*, lo que permitió ajustar rápidamente los parámetros de síntesis basados en datos experimentales emergentes.

**3.4.3. Diseñar los ensayos clínicos Fase I bajo estándares GMP de la FDA, proponiendo la aplicación de ceremonias ágiles de SCRUM para alinear equipos multidisciplinarios y cumplir con plazos críticos.**

Para incorporar la metodología ágil de SCRUM en el diseño de los ensayos clínicos Fase I bajo estándares GMP de la FDA, se estableció un proceso iterativo donde se planteó la conformación de un equipo multidisciplinario que incluyó investigadores clínicos, expertos en regulación farmacéutica y especialistas en garantía de calidad, quienes mapearon los requisitos críticos de la FDA y los convirtieron en historias de usuario priorizadas dentro del *Product Backlog*. Posteriormente, se organizaron *sprints* de 4 semanas, cada uno enfocado en hitos específicos: protocolo de manufactura GMP, diseño del estudio clínico, y documentación para la presentación regulatoria. Durante estos sprints, se propuso la celebración de ceremonias ágiles diarias (*Daily Scrums*) para monitorear avances, mientras que las revisiones de sprint semanales permitieron ajustar los documentos técnicos según los comentarios de los asesores regulatorios. Finalmente, se implementó Microsoft Planner para rastrear las tareas GMP críticas como validación de procesos, control de calidad, asegurando trazabilidad y cumplimiento en tiempo real. Esta aproximación mantuvo el rigor técnico y alineación constante con los estándares de la FDA. Las retrospectivas mensuales facilitaron la identificación temprana de desviaciones potenciales en los procesos GMP, permitiendo correcciones ágiles antes de la inspección regulatoria.

### **3.5. Análisis de información**

Los datos obtenidos de los experimentos se procesaron mediante un enfoque estadístico integral. Las imágenes de microscopía confocal se analizaron cuantitativamente utilizando el software ImageJ (NIH), donde se midieron parámetros clave como la integridad de la membrana limitante interna (evaluada a través del grosor y continuidad de las señales de laminina y colágeno IV), la densidad de células ganglionares retinianas y el grado de respuesta inflamatoria.

Para el análisis estadístico, los datos se exportaron a GraphPad Prism 9.0. Primero se evaluó la normalidad de las distribuciones mediante el test de Shapiro-Wilk. Según los resultados, se aplicaron pruebas paramétricas (ANOVA unidireccional con post-hoc de Tukey) o no paramétricas (Kruskal-Wallis con corrección de Dunn) para las comparaciones entre grupos. Las correlaciones entre variables, como la relación entre la degradación de la ILM y la supervivencia de células ganglionares, se determinaron mediante el coeficiente de Pearson.

Los resultados se expresaron como media  $\pm$  error estándar de la media (SEM), considerándose significativos aquellos valores con  $p < 0.05$ . La representación gráfica incluyó diagramas de caja para mostrar distribuciones, gráficas de línea para tendencias temporales y mapas de calor para visualizar patrones de correlación.

### **3.6. Consideraciones éticas**

#### **3.6.1. Análisis de consideraciones éticas**

Al plantear el modelo SCRUM para este proyecto de desarrollo farmacéutico, se tuvieron en cuenta consideraciones éticas en cada fase metodológica. En primer lugar, se adaptaron los principios ágiles para garantizar el cumplimiento de normativas internacionales (*Declaración de Helsinki de La AMM – Principios Éticos Para Las Investigaciones Médicas Con Participantes Humanos – WMA – The World Medical Association, 2024*) integrando revisiones éticas sistemáticas dentro de las ceremonias de *Sprint Review*. Se establecieron protocolos específicos para mantener la confidencialidad de datos sensibles (mediante SharePoint con encriptación) y se gestionaron conflictos de interés. En los sprints regulatorios, se incluyeron

*checkpoints* con el Comité de Ética institucional para validar que la aceleración de procesos no comprometiera: (1) el bienestar en estudios animales (aplicando estrictamente el principio de las 3Rs), (2) la integridad científica en el reporte de resultados (evitando sesgos en la priorización de tareas) y (3) la transparencia hacia futuros participantes clínicos. Esta integración ética transversal permitió equilibrar agilidad con responsabilidad, asegurando que cada incremento entregable cumpliera tanto objetivos técnicos como estándares bioéticos.

### **3.6.2. Instrumentos de aceptación y autorización**

El presente trabajo no requirió de consentimiento informado, por cuanto se trata de un planteamiento teórico que no involucra la participación de sujetos humanos ni el uso de datos personales. La investigación se basa en el análisis conceptual y la revisión bibliográfica, ajustándose a los criterios éticos y normativos que exigen este tipo de estudios de dicho requisito.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. **Determinación de la necesidad clínica y científica de las microesferas de PLGA para validar el problema y priorizar requisitos del desarrollo.**

La investigación realizada para determinar la necesidad clínica y científica de las microesferas de PLGA, así como para validar el problema y priorizar requisitos del desarrollo, arrojó los siguientes hallazgos principales:

La encuesta aplicada a 8 profesionales expertos en investigación oftálmica reveló una alta disposición para adoptar o recomendar la tecnología de microesferas de liberación controlada de enzimas. Específicamente, 6 de los 8 encuestados (75%) mostraron interés en implementarla en los próximos 5 años. Un 50% de los encuestados (4 de 8) consideró que esta innovación es muy atractiva para el mercado actual de oftalmología, destacando su potencial para ofrecer tratamientos menos invasivos y más precisos.

Además, los expertos manifestaron un fuerte consenso respecto a la necesidad de educar a los pacientes sobre alternativas menos invasivas (87,5% de acuerdo), la importancia de reducir los riesgos asociados a procedimientos quirúrgicos tradicionales como infecciones (100% de acuerdo), y la viabilidad percibida de implementar tecnologías de liberación controlada como microesferas en la práctica clínica actual (75% de acuerdo). Asimismo, se observó una clara preferencia por tratamientos respaldados por evidencia clínica sólida antes de su adopción (100% de acuerdo), junto con una alta disposición a colaborar con otros profesionales o empresas para desarrollar o implementar este tipo de tecnología (75% de acuerdo).

Los resultados presentados en la Ilustración 1 respaldan la viabilidad en el mercado y el potencial de las microesferas para transformar el tratamiento de enfermedades retinianas. La alta disposición de los expertos a adoptar la tecnología y su percepción de atractivo para el mercado validan la relevancia del problema abordado, así como la necesidad científica de avanzar en el desarrollo de sistemas de administración de fármacos más precisos, seguros y eficaces.

### 4.2. **Optimizar la formulación y síntesis de microesferas de PLGA mediante ciclos iterativos de SCRUM.**

Bajo la metodología SCRUM, se propuso la creación de un equipo multidisciplinario compuesto por investigadores, farmacéuticos y especialistas en regulación (Ilustración 2). Este equipo tiene

como objetivo identificar los principales cuellos de botella del desarrollo tradicional, tales como la rigidez metodológica y la lentitud en la toma de decisiones. A partir de este diagnóstico, se diseñó un flujo de trabajo presentado en la Ilustración 3, el cual consiste en Sprints de entre dos y tres semanas de duración, cada uno orientado a objetivos específicos como la encapsulación enzimática, la caracterización fisicoquímica o la evaluación de la estabilidad de las microesferas.

La implementación teórica de herramientas de gestión ágil, como Microsoft Planner y Teams, permitiría organizar visualmente las tareas, realizar seguimientos diarios breves —conocidos como Daily Scrums— y revisar los avances en ceremonias de Sprint Review. Estas prácticas facilitarían una adaptación continua de los parámetros de síntesis en función de los resultados obtenidos en cada fase, promoviendo una mejora iterativa y basada en evidencia.

Mediante este enfoque, se esperaría no solo acelerar el proceso de optimización de las microesferas, sino también aumentar la capacidad del equipo para responder con agilidad a imprevistos experimentales. La retroalimentación constante entre los miembros y la documentación sistemática de cada ajuste en el proceso permitirían construir un protocolo robusto, reproducible y altamente adaptable, sentando las bases para futuros desarrollos en sistemas de liberación controlada en el ámbito oftalmológico.

Este modelo teórico demostraría cómo la integración de metodologías ágiles en entornos de investigación y desarrollo puede transformar la manera en que se abordan proyectos complejos, priorizando la flexibilidad, la transparencia y la mejora continua.

#### **4.3. Diseñar los ensayos clínicos Fase I bajo estándares GMP de la FDA, proponiendo la aplicación de ceremonias ágiles de SCRUM para alinear equipos multidisciplinarios y cumplir con plazos críticos.**

Como parte del planteamiento teórico del proyecto, se propuso un marco metodológico para diseñar ensayos clínicos Fase I bajo estándares GMP de la FDA, utilizando ceremonias ágiles de SCRUM para la alineación de equipos multidisciplinarios y el cumplimiento de plazos críticos. Bajo este enfoque, se estructuró un proceso iterativo con los siguientes componentes:

Se planteó la conformación de un equipo multidisciplinario integrado por investigadores clínicos, expertos en regulación farmacéutica y especialistas en garantía de calidad, cuyo primer objetivo consistió en mapear los requisitos críticos de la FDA y transformarlos en historias de usuario priorizadas dentro de un Product Backlog estructurado. Estas historias abarcaron desde la

elaboración del protocolo de manufactura GMP hasta la preparación de la documentación requerida para la presentación regulatoria.

Posteriormente, se organizaron sprints de 4 semanas de duración, cada uno enfocado en hitos específicos, como la redacción del protocolo de manufactura, el diseño detallado del estudio clínico o la elaboración de informes técnicos. Mediante la celebración de ceremonias ágiles diarias (Daily Scrums), se habría monitoreado el avance de las tareas y se habrían identificado oportunamente posibles desviaciones o riesgos. Al final de cada sprint, se habrían realizado revisiones semanales con la participación de asesores regulatorios, lo que permitiría ajustar los documentos técnicos según sus comentarios y retroalimentación.

Adicionalmente, se propuso la implementación de Microsoft Planner para el rastreo de tareas GMP críticas, como la validación de procesos y el control de calidad, lo que habría asegurado una trazabilidad completa y el cumplimiento en tiempo real de los requisitos normativos.

Este enfoque teórico demostraría cómo la aplicación de SCRUM podría optimizar la coordinación entre especialistas, mejorar la eficiencia en la gestión de plazos y documentación, y aumentar la flexibilidad del equipo para incorporar cambios regulatorios durante las fases iniciales del desarrollo clínico, siempre manteniendo el rigor y el cumplimiento de los estándares GMP de la FDA.

## 5. DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación, al proponer un modelo ágil basado en SCRUM para el desarrollo de microesferas de PLGA en aplicaciones oftalmológicas, busca contrastar los hallazgos obtenidos con la revisión de la literatura existente y explorar el impacto potencial en el campo de estudio. Los resultados preliminares, como se detallan en el apartado anterior, demuestran la viabilidad y el valor de este enfoque adaptativo.

La necesidad clínica y científica identificada, sustentada por la alta disposición de los expertos a adoptar nuevas tecnologías y la percepción de atractivo del mercado, valida la pertinencia de abordar las limitaciones actuales en el tratamiento de enfermedades oculares degenerativas. La priorización de requisitos como la seguridad, la precisión, la menor invasividad y la evidencia clínica sólida, se alinea con las demandas del sector y las expectativas de los profesionales. La investigación realizada subraya cómo las microesferas de PLGA, por su biocompatibilidad y capacidad de liberación controlada, ofrecen una solución prometedora para superar barreras terapéuticas, como la membrana limitante interna (ILM), un desafío recurrente en la administración de fármacos a la retina, tal como se evidencia en estudios previos (Dalkara et al., 2009; Zhang & Johnson, 2021).

La optimización de la formulación y síntesis mediante ciclos iterativos de SCRUM, con la adaptación de sus principios al contexto científico y el uso de herramientas de gestión ágil, representa un cambio paradigmático frente a los procesos de desarrollo tradicionales. La flexibilidad inherente a SCRUM permite abordar la complejidad inherente a la investigación biomédica, facilitando la rápida adaptación a los hallazgos experimentales y la corrección de desviaciones. Este enfoque iterativo, centrado en sprints cortos y retroalimentación continua, no solo acelera el proceso de desarrollo, sino que también promueve la colaboración efectiva entre equipos multidisciplinarios, un aspecto fundamental en la I+D biomédica. La aplicación de metodologías ágiles en este ámbito, como se sugiere en la literatura (Scrum for Science: A Framework for Collective Research, n.d.), puede reducir significativamente los tiempos de desarrollo y los costos, manteniendo al mismo tiempo el rigor científico y los más altos estándares de seguridad y eficacia.

En cuanto al diseño de ensayos clínicos Fase I bajo estándares GMP de la FDA, la propuesta de integrar ceremonias ágiles de SCRUM para alinear equipos multidisciplinarios y cumplir con plazos críticos aborda directamente uno de los mayores obstáculos en la traslación clínica. La

estructuración del proceso en sprints enfocados en hitos regulatorios, la colaboración continua con expertos y la gestión proactiva de riesgos, como la identificación temprana de desviaciones GMP, son estrategias clave para navegar el complejo panorama regulatorio. La alineación con las directrices de la FDA y la EMA, y la adopción de principios de gestión ágil, buscan armonizar requisitos y facilitar un eventual desarrollo clínico multirregional. Este enfoque, al promover la transparencia y la adaptabilidad, puede mejorar la comunicación con financiadores y agencias reguladoras, y en última instancia, acelerar la llegada de terapias innovadoras a los pacientes.

Los resultados preliminares de este estudio sugieren que la aplicación de SCRUM no solo es factible, sino también ventajosa en el desarrollo de terapias biomédicas complejas como las microesferas de PLGA. La capacidad de este marco de trabajo para gestionar la incertidumbre, adaptarse a los cambios y optimizar recursos, lo posiciona como una herramienta valiosa para cerrar la brecha entre el laboratorio y la práctica clínica.

## 6. CONCLUSIONES

Se determinó que existe una necesidad clínica y científica significativa para el desarrollo de microesferas de PLGA en aplicaciones oftalmológicas. La investigación de mercado y la consulta a expertos indican una alta disposición a adoptar esta tecnología, destacando su potencial para tratamientos menos invasivos, más precisos y con menor riesgo quirúrgico. Los requisitos clave priorizados se centran en la evidencia clínica, la seguridad, la eficacia y la administración controlada de fármacos.

Se concluye que la optimización de la formulación y síntesis de microesferas de PLGA puede ser efectivamente abordada mediante ciclos iterativos de SCRUM. La adaptación de los principios ágiles al contexto científico, junto con el uso de herramientas de gestión y la colaboración multidisciplinaria, permite superar los cuellos de botella del desarrollo tradicional, acelerando el proceso y mejorando la calidad del producto a través de la retroalimentación continua.

Se concluye que es viable diseñar los ensayos clínicos Fase I bajo estándares GMP de la FDA proponiendo la aplicación de ceremonias ágiles de SCRUM. Este enfoque facilita la alineación de equipos multidisciplinarios, la gestión proactiva de requisitos regulatorios y la identificación temprana de desviaciones, lo que permite cumplir con plazos críticos y mantener el rigor técnico y la conformidad con las normativas vigentes.

## 7. RECOMENDACIONES

Se proponen las siguientes recomendaciones para optimizar el desarrollo y la traslación clínica de microesferas de PLGA para terapias oftálmicas, así como para futuras líneas de investigación:

**Priorizar la generación de evidencia clínica robusta:** Dada la alta valoración de los expertos en la necesidad de evidencia clínica sólida, se recomienda enfocar los esfuerzos en la ejecución de estudios preclínicos y, posteriormente, ensayos clínicos Fase I que demuestren de manera concluyente la seguridad y eficacia de las microesferas de PLGA.

**Mantener una comunicación proactiva con agencias regulatorias:** Continuar con la estrategia de alineación constante con las directrices de la FDA y EMA, aprovechando las ceremonias ágiles de SCRUM para adaptar protocolos y documentación en respuesta a los requisitos regulatorios cambiantes. Esto facilitará un eventual desarrollo clínico multirregional y una aprobación más ágil.

**Implementar ciclos de retroalimentación continua:** Fomentar la participación activa y regular de oftalmólogos y otros stakeholders clínicos en las retrospectivas y revisiones de sprint. Esto asegurará que el desarrollo del producto se mantenga alineado con las necesidades clínicas reales y las expectativas del mercado.

**Explorar la escalabilidad y reproducibilidad de la producción:** Realizar estudios detallados sobre la escalabilidad del proceso de fabricación de las microesferas bajo Buenas Prácticas de Manufactura (GMP). Es crucial evaluar la disponibilidad y costo de los materiales, la reproducibilidad del proceso a gran escala y la consistencia en la calidad del producto final para asegurar un escalamiento industrial exitoso.

**Profundizar en la adaptación de SCRUM a la I+D biomédica:** Explorar la aplicación de SCRUM en fases posteriores del desarrollo clínico (Fase II y III), así como la posible integración con otras metodologías ágiles (ej. Kanban) o marcos de trabajo (ej. Lean) para optimizar aún más la gestión de proyectos biomédicos complejos.

**Desarrollar métricas de desempeño ágil específicas para I+D biomédica:** Investigar y establecer indicadores clave de desempeño (KPIs) adaptados a la gestión ágil en proyectos de investigación y desarrollo biomédico, que permitan medir de manera efectiva la eficiencia, la seguridad y el cumplimiento regulatorio.



## Referencias

Achi, J. M. (n.d.). *PharmaSUG 2023-Paper SI-170*.

Agha, R. A., Fowler, A. J., & Limb, C. (2021). A survey of the design, statistical analysis and reporting of studies published in leading veterinary journals. *PLOS Biology*, *19*(9), e3001309. DOI: [10.1186/1746-6148-10-10](https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-10)

A Hara. (1998). Surface structure of rabbit and human retina after enzymatic separation of inner limiting membrane. *Japanese Journal of Ophthalmology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7723205/>

Ali, S., Egunsola, O., Babar, Z. D., & Hasan, S. (2019). Clinical trials in Asia: A World Health Organization database study. *Perspectives in Clinical Research*, *10*(3), 121. [https://doi.org/10.4103/picr.PICR\\_109\\_18](https://doi.org/10.4103/picr.PICR_109_18)

Button, K. S., Ioannidis, J. P. A., Mokrysz, C., Nosek, B. A., Flint, J., Robinson, E. S. J., & Munafò, M. R. (2013). Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(5), 365–376. <https://doi.org/10.1038/nrn3475>

Chaudhari, P., Lewis, S. A., & Ghate, V. (2025). Nanotechnology-based non-invasive strategies in ocular therapeutics: Approaches, limitations to clinical translation, and safety concerns. *Contact Lens and Anterior Eye*, 102367. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2025.102367>

Cláudia, C., Luísa, L., Pedro, A., & Miguel, C. S. (2023). Gene therapy for inherited retinal diseases: Exploiting new tools in genome editing and nanotechnology. *Frontiers in Ophthalmology*. <https://doi.org/10.3389/fopht.2023.1270561>

Cruz, J. R. J. (2019). Aprendizaje por proyectos apoyado por el diseño instruccional 4C/ID y el diseño ágil scrum en un curso de sistemas embebidos biomédicos. *Pistas Educativas*, *41*(133).

Dalkara, D., Kolstad, K. D., Caporale, N., Visel, M., Klimczak, R. R., Schaffer, D. V., & Flannery, J. G. (2009). Inner limiting membrane barriers to AAV-mediated retinal transduction from the vitreous. *Molecular Therapy*, *17*(12), 2096–2102. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.181>

De Coster, E., De Clerck, K., De Clercq, C., Li, W., Punj, D., Vanmeerhaeghe, B., De Smedt, S., Braeckmans, K., Hadady, H., Remaut, K., Johnson, T. V., & Peynshaert, K. (2025).

Photodisruption of the inner limiting membrane promotes retinal engraftment of stem-cell derived retinal ganglion cells. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2025.04.14.648093>

Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos. (2024). *World Medical Association*. <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

FDA. (2024). *Center for Drug Evaluation and Research Innovation Predictability Access*.

Flores Añamuro, J. A., & Flores García, C. (2018). Implementación del sistema de información y su influencia en el sistema de vigilancia epidemiológica de gestantes de la red de salud Chucuito, aplicando la metodología Scrum, 2017.

Infante, O. L. C., & Mora, R. D. R. (n.d.). *Servicios web para la gestión de datos de seguimiento ocular*.

Is Trump censoring science? Why the NIH communications blackout is bad for science — and us. (n.d.). *Vox*. Retrieved January 31, 2025, from <https://www.vox.com/future-perfect/396911/trump-science-nih-censorship-blackout>

Kozlov, M. (2025). 'High anxiety moment': Biden's NIH chief talks Trump 2.0 and the future of US science. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00238-5>

López Pardo, M. (2023). *Últimos avances en terapia génica aplicada a patologías degenerativas y hereditarias de la retina*.

Michelle, E. M., Abdalla, M. E. A., Major, L., Martínez-Fernández de la Cámara, C., & MacLaren, R. E. (2024). Gene therapies in clinical development to treat retinal disorders. *Molecular Diagnosis & Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s40291-024-00722-0>

Peynshaert, K., Devoldere, J., Forster, V., Picaud, S., Vanhove, C., De Smedt, S. C., & Remaut, K. (2017). Toward smart design of retinal drug carriers: A novel bovine retinal explant model to study the barrier role of the vitreoretinal interface. *Drug Delivery*, 24(1), 1384–1394. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1375578>

Quality considerations for topical ophthalmic drug products. (2022). *U.S. Department of Health and Human Services*.

Sachdeva, S. (2016). Scrum methodology. *International Journal of Engineering and Computer Science*, 5, 16793–16799. <https://doi.org/10.18535/ijecs/v5i6.11>

Scrum for science: A framework for collective research. (n.d.). *Cell Crosstalk*. Retrieved July 28, 2025, from <https://crosstalk.cell.com/blog/scrum-for-science-a-framework-for-collective-research>

Scrum for scientists framework — Revolting Science Resources. (2025, June 3). <https://www.revoltingscienceresources.com/blog/scrum-for-scientists-framework>

Seyhan, A. A. (2019). Lost in translation: The valley of death across preclinical and clinical divide – Identification of problems and overcoming obstacles. *Translational Medicine Communications*, 4(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/S41231-019-0050-7>

Tavakoli, S., Peynshaert, K., Lajunen, T., Devoldere, J., del Amo, E. M., Ruponen, M., De Smedt, S. C., Remaut, K., & Urtti, A. (2020). Ocular barriers to retinal delivery of intravitreal liposomes: Impact of vitreoretinal interface. *Journal of Controlled Release*, 328, 952–961. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.028>

Use of animals in experimental procedures. (2014). *Pub. L. No. Section 174E (Amended 2014)*.

Veys, L., Van Houcke, J., Aerts, J., Van Pottelberge, S., Mahieu, M., Coens, A., Melki, R., Moechars, D., De Muynck, L., & De Groef, L. (2021). Absence of uptake and prion-like spreading of alpha-synuclein and tau after intravitreal injection of preformed fibrils. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2020.614587>

Wiedemann, P. (2023). How internal limiting membrane peeling revolutionized macular surgery in the last three decades. *International Journal of Ophthalmology*, 16(6), 837. <https://doi.org/10.18240/IJO.2023.06.01>

Y., Z., Tukhvatshina, I. A., Orenburkina, O. I., Bikkuzin, T. I., & Ismagilova, L. N. (2024). Gene therapy for hereditary retinal diseases. *Точка зрения. Восток-Запад*. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-1-42-45>

Zhang, K. Y., & Johnson, T. V. (2021). The internal limiting membrane: Roles in retinal development and implications for emerging ocular therapies. *Experimental Eye Research*,

## Anexos

### **Anexo 1** Encuesta aplicada a profesionales investigadores del área de oftalmología

¿Qué tan necesario considera que es desarrollar tratamientos innovadores y menos invasivos para enfermedades retinianas como agujeros maculares o edema macular diabético?

¿Qué tan viable cree que es la implementación de tecnologías de liberación controlada de fármacos, como las microesferas, en la práctica clínica actual?

¿Qué tan importante es para su trabajo reducir los riesgos asociados con procedimientos quirúrgicos tradicionales, como infecciones o desgarros retinianos?

¿Qué tan probable es que adopte o recomiende una tecnología como esta en los próximos 5 años?

¿Qué tan atractivo considera que es este tipo de innovación para el mercado oftalmológico actual?

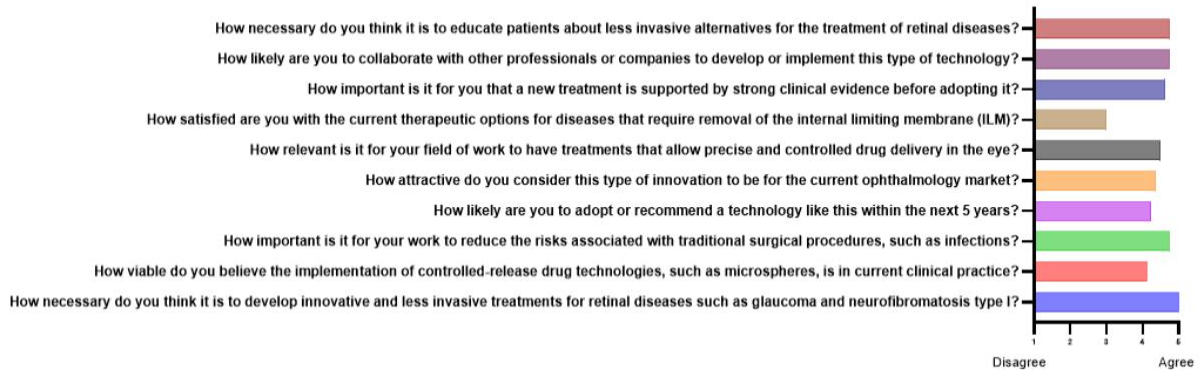
¿Qué tan relevante es para su área de trabajo contar con tratamientos que permitan una dosificación precisa y controlada de fármacos en el ojo?

¿Qué tan satisfecho está con las opciones terapéuticas actuales para enfermedades que requieren la remoción de la membrana limitante interna (ILM)?

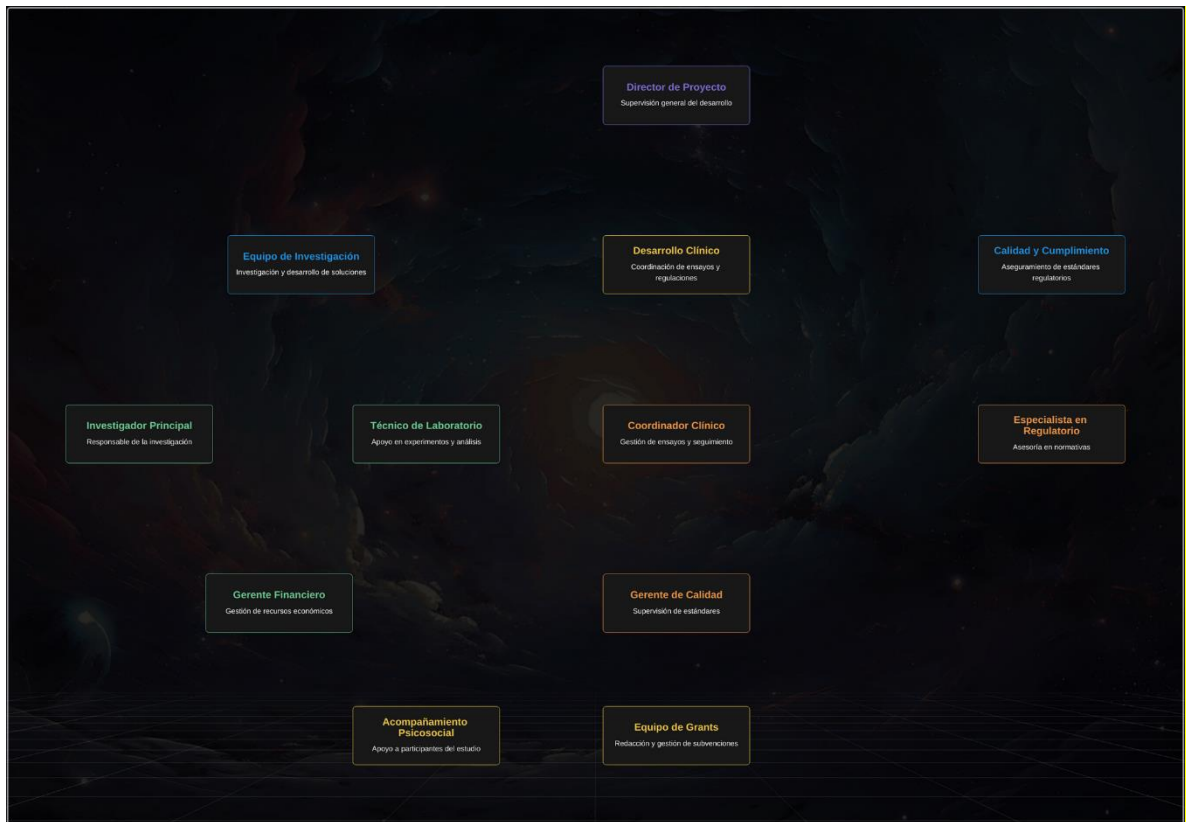
¿Qué tan importante es para usted que un nuevo tratamiento esté respaldado por evidencia clínica sólida antes de adoptarlo?

¿Qué tan probable es que colabore con otros profesionales o empresas para desarrollar o implementar este tipo de tecnologías?

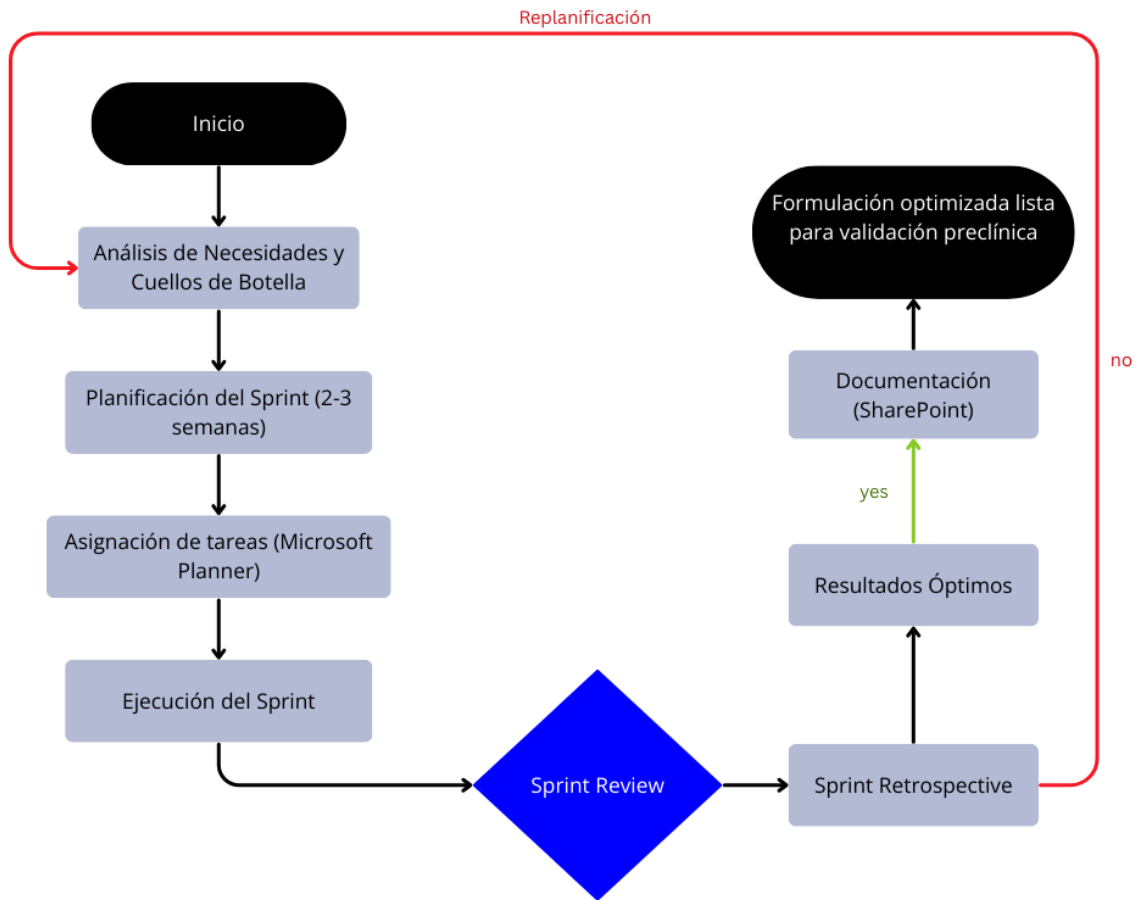
¿Qué tan necesario cree que es educar a los pacientes sobre alternativas menos invasivas para el tratamiento de enfermedades retinianas?



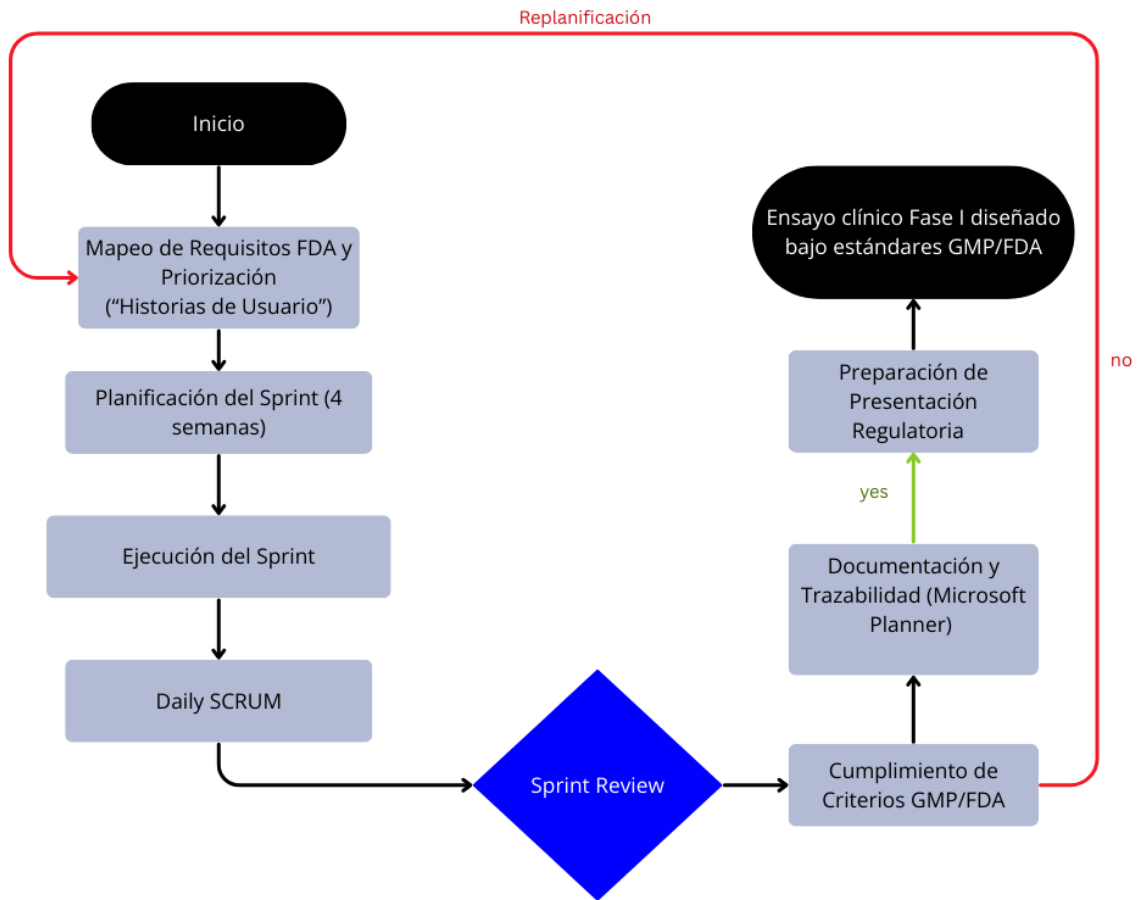
**Ilustración 1. Resultados de la investigación de mercados.**



**Ilustración 2. Organigramma propuesto según SCRUM.**



**Ilustración 3. Diagrama de flujo propuesto para optimizar la formulación y síntesis de microesferas de PLGA mediante ciclos iterativos de SCRUM.**



**Ilustración 4. Diagrama de flujo para los ensayos clínicos Fase I bajo estándares GMP de la FDA, proponiendo la aplicación de ceremonias ágiles de SCRUM.**