

Nuevos tratamientos farmacológicos para el ojo seco.

Victoria Maneu

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

Resumen:

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal. En su etiología intervienen la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y daño de la superficie ocular y alteraciones neurosensoriales. Puede causar síntomas de diversa gravedad como molestias oculares o alteraciones de la visión y puede reducir la calidad de vida de los pacientes. Aparte de aproximaciones no farmacológicas para unos pocos pacientes que pueden beneficiarse de ellas, el tratamiento farmacológico actual se basa en disminuir los síntomas mediante el uso de lágrimas artificiales y disminuir la inflamación mediante el uso tópico de corticoides y ciclosporina A, que presentan algunas reacciones adversas que hacen discontinuar el tratamiento a algunos pacientes. En 2016 la agencia estadounidense de medicamentos y alimentos (FDA) aprobó el uso de lifitegrast un antagonista del antígeno-1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1) que reduce la activación y reclutamiento de las células T. Recientemente, varios ensayos clínicos han mostrado buenos resultados con tanfanercept, una molécula derivada de un fragmento del receptor 1 de TNF (TNFR1) modificado, que se une al TNF α e inhibe la cascada inflamatoria. En los próximos años veremos si de verdad suponen la respuesta terapéutica que se está esperando desde hace tiempo.

Abstract:

Dry eye is a multifactorial disease of the ocular surface. It is characterized by a loss of tear film homeostasis. Its etiology involves instability and hyperosmolarity of the tear film, inflammation, ocular surface damage and neurosensory alterations. It can cause symptoms as eye discomfort or vision disturbances and can decrease the quality of life of patients. Apart from non-pharmacological approaches for a few patients who can benefit from them, current pharmacological treatment is based on reducing symptoms through the use of artificial tears and the topical use of corticosteroids and cyclosporine A, which induce adverse reactions in several patients and the treatment discontinuation. In 2016, the Food and Drug Administration (FDA) approved the use of lifitegrast a lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) antagonist that reduces the activation and recruitment of T cells. Recently, several clinical trials have shown good results with tanfanercept, a fragment of receptor 1 of modified TNF (TNFR1) derived molecule that binds to TNF- α and inhibits the inflammatory cascade. In the coming years we will see if they really represent the therapeutic response that has been waited for a long time.

Según la definición presentada por la Sociedad de la Película Lagrimal y la Superficie Ocular (TFOS del inglés Tear Film and Ocular Surface Society), “el ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, se acompaña de síntomas oculares y en cuya etiología intervienen la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y daño de la superficie ocular y alteraciones neurosensoriales” (Merayo et al., 2017). Los síntomas de la enfermedad son variables y pueden incluir molestias oculares como ardor, sensación de arenilla o de cuerpo extraño en el ojo, visión borrosa o dolor. Algunos pacientes son asintomáticos, pero en otros casos los síntomas pueden afectar a la realización de actividades cotidianas como ver la televisión, conducir o utilizar un ordenador, reduciendo en algunos casos de forma considerable la calidad de vida de los pacientes (Miljanović et al., 2007; Gayton, 2009). La prevalencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres a partir de los 50 años (Stapleton et al., 2017). Fundamentalmente el ojo seco se puede producir por un déficit de lágrimas (por ejemplo por un mal funcionamiento de las glándulas lagrimales que se puede deber a una respuesta autoinmune) o un exceso de evaporación (que se puede deber a una composición alterada de la película lagrimal, por ejemplo por una alteración en la glándulas de Meibomio) (Vázquez-Mendoza et al., 2022). Entre los factores de riesgo, algunos son modificables, como factores hormonales (deficiencia de andrógenos o tratamiento hormonal sustitutivo), el uso de lentes de contacto o de ordenadores, factores ambientales (contaminación, sequedad ambiental, síndrome del edificio enfermo) o farmacológicos (tratamiento con fármacos antidepresivos o antihistamínicos). Otros factores no son modificables, como la edad, el sexo femenino y la raza (asiática), así como la presencia de algunas patologías como la disfunción de las glándulas de Meibomio, las conectivopatías o el síndrome de Sjögren (Merayo et al., 2017; Stapleton et al., 2017).

La película lagrimal, que recubre la córnea y la conjuntiva bulbar, proporciona una superficie refractiva lisa y es esencial para obtener una imagen visual definida. Además, para el mantenimiento del bienestar de la superficie corneal es fundamental que haya una película lagrimal continua. Esta está formada por tres capas: la más interna es una delgada capa de mucoide formada por mucina. Esta capa se adsorbe sobre la superficie epitelial de la córnea y la conjuntiva, volviéndolas hidrófilas y permitiendo que el epitelio corneal esté humedecido. A continuación, se encuentra una capa media acuosa, que aporta oxígeno al epitelio corneal y que contiene enzimas que proporcionan cierta protección antibacteriana. Esta capa lava los restos de la córnea y la conjuntiva y brinda una superficie óptica lisa. La capa más superficial, localizada sobre la parte acuosa, es una capa lipídica que forma una barrera que evita que se derramen las lágrimas. Esta película reduce la evaporación de la capa acuosa inferior, aumenta la tensión superficial y lubrica los párpados en su deslizamiento por la superficie del globo ocular (Garg, 2008). Una alteración en el funcionamiento normal de cualquiera de estas estructuras,

producido por una enfermedad, un daño traumático o el ambiente, puede provocar los síntomas del ojo seco (Terry, 2001). En las primeras fases de la enfermedad distintos mecanismos pueden compensar el daño y el ojo puede adaptarse. Si el daño se prolonga o es excesivo la evaporación aumenta debido a la inestabilidad de la película lagrimal, la hiperosmolaridad daña la superficie ocular y provoca la secreción de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , las interleuquinas IL-1 o IL-17 o el interferón- γ . La inflamación, la apoptosis y la disminución de la capa de mucina que se desarrollan van a afectar finalmente a la película lagrimal, haciendo que se cierre el llamado “circulo vicioso del ojo seco” y que la enfermedad de ojo seco se pueda mantener por sí misma, de manera independiente a la causa que la originó (Baudouin et al., 2016; Bron et al., 2017; Merayo et al., 2017). La evidencia muestra que los linfocitos pueden tener un papel fundamental en el inicio y en el desarrollo de cronicidad y se consideran dianas terapéuticas prometedoras para el tratamiento del ojo seco (Vázquez-Mendoza et al., 2022).

El tratamiento del ojo seco ha consistido tradicionalmente en intentar aliviar los síntomas de forma temporal, con lágrimas artificiales que lubrican la superficie ocular y pueden reducir la osmolaridad de la lágrima. Actualmente se dispone de diversos sustitutos lagrimales, de base acuosa y de base lipídica, que se eligen de forma individualizada según las necesidades del paciente (Merayo et al., 2017). Este tratamiento proporciona un alivio temporal. A principios de este siglo, cuando se propuso el síndrome de ojo seco como una enfermedad inflamatoria subclínica se empezaron a utilizar corticoides y ciclosporina A de forma tópica para reducir la inflamación (Terry, 2001). Los corticoides son eficaces para disminuir los signos y síntomas, pero su uso está muy limitado por las reacciones adversas, como el aumento de la presión intraocular o la aparición de cataratas. La ciclosporina A, un inmunomodulador con actividad antiinflamatoria inhibe la calcineurina, reduce la activación de los linfocitos T y la consecuente secreción de mediadores proinflamatorios, produciendo una mejoría sintomática. Como aspecto negativo, existen algunas dudas sobre su uso, como en qué pacientes debe utilizarse o la dosis y la duración de tratamiento óptimas. A esto hay que añadir la aparición de efectos adversos como la sensación de ardor ocular que se da en el 17% de los pacientes y otras como visión borrosa, hiperemia o dolor ocular. (Rhee and Mah, 2017; Deveney and Asbell, 2018; O’Neil et al., 2019; Shen Lee et al., 2022). Distintas formulaciones de ciclosporina A, como la solución nanomicelar OTX-101 han mostrado mejores perfiles de eficacia y tolerabilidad (revisados en (Shen Lee et al., 2022)). Los antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina o el diclofenaco también pueden ser eficaces para el tratamiento del ojo seco, pero tienen el riesgo de provocar queratolisis (Merayo et al., 2017).

Conforme se avanza en el conocimiento de los mecanismos implicados en la patología, los tratamientos se van dirigiendo a reemplazar los factores de crecimiento que son deficitarios y/o a disminuir la inflamación de la

superficie ocular (O'Neil et al., 2019). En 2016 la agencia de medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el uso de lifitegrast para el tratamiento de ojo seco. Se trata de un antagonista del antígeno-1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1). Al unirse a su diana, el lifitegrast bloquea la interacción de esta con su ligando, la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1), dificultando la activación y reclutamiento de las células T, su migración a los tejidos diana y la secreción de citoquinas proinflamatorias. En general se tolera bien, siendo el efecto adverso más frecuente la irritación o dolor en el lugar de la instilación, que aparece en el 15% de los pacientes (Drugbank; Abidi et al., 2016; Shen Lee et al., 2022). La compañía retiró la solicitud de comercialización de la Agencia Europea del Medicamento en 2020, debido a problemas con los plazos requeridos para resolver las cuestiones que planteaba la agencia.

En pacientes cuya enfermedad se debe principalmente a la evaporación y disfunción de las glándulas de Meibomio, pueden resultar útiles otras aproximaciones no farmacológicas que intentan restaurar el flujo de las glándulas de Meibomio utilizando calor o energía mecánica. Para pacientes que no responden a otros tratamientos también se dispone de dispositivos neuroestimuladores de las lágrimas por vía intranasal, lentes esclerales o trasplante de membranas amnióticas (revisados en (O'Neil et al., 2019). Pero a pesar de estas opciones, muchos pacientes no consiguen una eficacia suficiente, por lo que todavía se necesitan tratamientos eficaces para el tratamiento del ojo seco.

Una de las moléculas que está proporcionando buenos resultados en los ensayos clínicos es el tanfanercept (HBM-9036, HL-036). Es una molécula derivada de un fragmento del receptor 1 de TNF (TNFR1) modificado, de 19 kDa, que se une al TNF- α e inhibe la cascada inflamatoria. Ensayos clínicos en fase II (NIH; Dong et al., 2022) y en fase III-a (VELOS-2) (NIH) mostraron un perfil de seguridad y eficacia favorables cuando se administra por vía tópica ocular. Actualmente se está llevando a cabo el ensayo en fase III VELOS-3 que proporcionará una evidencia clínica mayor (Biagini et al., 2022). En fase de estudio preclínico se encuentran otros posibles tratamientos como las glicoproteínas lubricina, para reducir la fricción entre la córnea, la conjuntiva y el párpado; la lacritina, una glicoproteína ocular que podría incrementar la secreción basal de lágrimas o la timosina β 4, una proteína de unión a la actina G que puede mejorar la cicatrización epitelial y disminuir la secreción de citoquinas proinflamatorias. En los próximos años veremos si de verdad suponen la respuesta terapéutica que se está esperando desde hace tiempo.

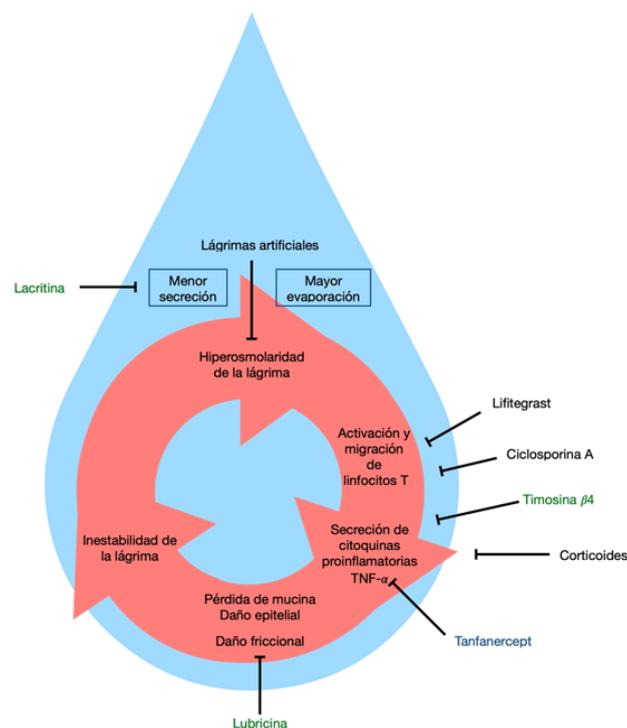


Figura 1. Círculo vicioso del ojo seco. La hiperosmolaridad de la lágrima, que es la característica principal de la enfermedad del ojo seco, puede dañar la superficie ocular de forma directa o indirecta, iniciando un proceso inflamatorio y la secreción de citoquinas proinflamatorias que dañan la superficie ocular. El daño se ve aumentado por la activación y el reclutamiento de linfocitos T, que también secretan mediadores de la inflamación. Esto conduce a una inestabilidad de la lágrima que amplifica la hiperosmolaridad, cerrando el círculo vicioso. La enfermedad podría iniciarse con la inestabilidad de la película lagrimal, como en el caso de alergia o el uso de lentes de contacto. Se muestran los puntos de actuación de los fármacos disponibles para el tratamiento del ojo seco (en negro) y de los fármacos en fase de estudio clínico (azul) y preclínico (verde). Adaptado de (Bron et al., 2017).

REFERENCIAS

1. Abidi, A., Shukla, P., and Ahmad, A. (2016). Lifitegrast: A novel drug for treatment of dry eye disease. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 7, 194–198. doi: 10.4103/0976-500X.195920.
2. Baudouin, C., Messmer, E. M., Aragona, P., Geerling, G., Akova, Y. A., Benítez-del-Castillo, J., et al. (2016). Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br. J. Ophthalmol.* 100, 300–306. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307415.
3. Biagini, F., Ferro Desideri, L., Giannaccare, G., Traverso, C. E., and Vagge, A. (2022). Tanfanercept. Recombinant variant of human TNFR1, TNF-alpha modulator, Treatment of dry eye disease. *Drugs Future* 47, 501. doi: 10.1358/dof.2022.47.7.3413463.
4. Bron, A. J., de Paiva, C. S., Chauhan, S. K., Bonini, S., Gabison, E. E., Jain, S., et al. (2017). TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul. Surf.* 15, 438–510. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011.
5. Deveney, T., and Asbell, P. A. (2018). Patient and physician perspectives on the use of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% for the management of chronic dry eye. *Clin. Ophthalmol.* Volume 12, 569–576. doi: 10.2147/OPTH.S115098.
6. Dong, Y., Wang, S., Cong, L., Zhang, T., Cheng, J., Yang, N., et al. (2022). TNF- α inhibitor tanfanercept (HBM9036) improves signs and symptoms of dry eye in a phase 2 trial in the controlled adverse environment in China. *Int. Ophthalmol.* 42, 2459–2472. doi: 10.1007/s10792-022-02245-1.
7. Drugbank Lifitegrast. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11611>.
8. Garg, A. (2008). 'Fisiopatología de la película lagrimal', in *Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular. Diagnóstico y tratamiento en Xerodacriología (Panamericana)*, 1–28.
9. Gayton, J. (2009). Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin. Ophthalmol.*, 405. doi: 10.2147/OPTH.S5555.
10. Merayo, J., Castillo, J. B. del, Montero, J., Galarreta, D., and Alejandre, N. (2017). Guías españolas para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco.
11. Miljanović, B., Dana, R., Sullivan, D. A., and Schaumberg, D. A. (2007). Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life. *Am. J. Ophthalmol.* 143, 409-415.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2006.11.060.
12. NIH A Study to Assess Efficacy and Safety of HL036 in Subjects With Dry Eyes. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03846453?term=velos-2&draw=2&rank=1>.
13. NIH A Study to Assess Efficacy and Safety of HL036 in Subjects With Dry Eyes (VELO-2). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03846453?term=velos-2&draw=2&rank=1>.
14. O'Neil, E. C., Henderson, M., Massaro-Giordano, M., and Bunya, V. Y. (2019). Advances in dry eye disease treatment. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 30, 166–178. doi: 10.1097/ICU.0000000000000569.
15. Rhee, M. K., and Mah, F. S. (2017). Clinical utility of cyclosporine (CsA) ophthalmic emulsion 0.05% for symptomatic relief in people with chronic dry eye: a review of the literature. *Clin. Ophthalmol.* Volume 11, 1157–1166. doi: 10.2147/OPTH.S113437.
16. Shen Lee, B., Toyos, M., Karpecki, P., Schiffbauer, J., and Sheppard, J. (2022). Selective Pharmacologic Therapies for Dry Eye Disease Treatment: Efficacy, Tolerability, and Safety Data Review from Preclinical Studies and Pivotal Trials. *Ophthalmol. Ther.* 11, 1333–1369. doi: 10.1007/s40123-022-00516-9.
17. Stapleton, F., Alves, M., Bunya, V. Y., Jalbert, I., Lekhanont, K., Malet, F., et al. (2017). TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul. Surf.* 15, 334–365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
18. Terry, M. A. (2001). Dry Eye in the Elderly. *Drugs Aging* 18, 101–107. doi: 10.2165/00002512-200118020-00003.
19. Vázquez-Mendoza, A., Vannan, D., G. Morales, E., I. González, M., and Luis Reyes Hernández, J. (2022). 'Lymphocytes in Dry Eye Disease', in *Dry Eye Syndrome - Modern Diagnostic Techniques and Advanced Treatments (IntechOpen)*. doi: 10.5772/intechopen.98969.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

ACLARAMIENTO DE UN FÁRMACO

Los sistemas de metabolización y los transportadores no están usualmente saturados. Por ello, la eliminación de la mayoría de los fármacos sigue una cinética de orden 1; es decir, se elimina una fracción constante del fármaco presente en el organismo, por unidad de tiempo. La cinética de orden 0 acontece cuando los mecanismos de eliminación del fármaco están saturados; así, se elimina una cantidad constante del fármaco por unidad de tiempo.