

Colirios con alcanos semifluorados: ¿nuevos tiempos para el tratamiento del ojo seco?

Henar Albertos Arranz

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

El ojo seco es una patología muy frecuente y con poco éxito terapéutico. La introducción de colirios con alcanos semifluorados, de carácter anfifílico y con buenos resultados en ensayos clínicos permiten ser optimistas respecto al tratamiento de esta patología.

En el último año la agencia estadounidense de alimentos y medicamentos FDA ha recibido las solicitudes de aprobación de dos medicamentos que contienen alcanos semifluorados, para el tratamiento del ojo seco. En septiembre de 2022, la FDA aceptó la solicitud de nuevo fármaco para el tratamiento en investigación del ojo seco asociado a una disfunción de las glándulas de Meibomio de perfluorohexiloctano en forma de colirio (NOV03®). Poco después aceptó también la solicitud de nuevo fármaco de una solución oftálmica de ciclosporina al 0,1% disuelta en perfluorobutilpentano (CyclASol®), como tratamiento antiinflamatorio e inmunomodulador, también para el ojo seco. La compañía que desarrolla este producto (Novaliq) ha afirmado que va a solicitar este año también su comercialización en Europa.

El síndrome de ojo seco se caracteriza por una disfunción de las estructuras oculares implicadas en la regulación y secreción de la película lagrimal (PL) [1,2]. Afecta a 10 millones de personas en el mundo [3] y entre el 60 y 80% cursan con la forma evaporativa [4,5]. La principal causa de este tipo de ojo seco es la disfunción de las glándulas de Meibomio. La inestabilidad de

la película lagrimal junto con la obstrucción de las glándulas de Meibomio incrementa la evaporación de la lágrima y la osmolaridad del medio exacerbando la inflamación de la superficie ocular [2,6].

La introducción de los alcanos semifluorados en Europa se inició en 2013, cuando la *European Union Medical Devices Directive* aceptó la comercialización con el mercado CE, con la que se certifica que el producto cumple los requisitos de seguridad, sanidad y protección del medio ambiente exigidos por la UE, de una solución lagrimal compuesta por perfluorohexiloctano (F6H8) [7]. Al ser un compuesto no acuoso, el crecimiento microbiano no es posible y, por lo tanto, la solución no requiere de conservantes [8]. Presenta una tensión superficial más baja que el agua permitiendo así una fácil propagación de la solución en contacto con la superficie ocular [2,9]. Su naturaleza anfifílica (hidrofílica y lipofílica) interactúa con los lípidos de la PL y los que se encuentran en el interior de las glándulas de Meibomio [10]. Ambas propiedades favorecen la formación de una capa entre la fase acuosa y el aire, previniendo en mayor medida la evaporación de la lágrima y disuelven los conductos obstruidos de las

glándulas [2,9,10], mejorando la secreción de lípidos. Con ello, se reduce la fricción de la superficie ocular durante el parpadeo [8].

Distintos estudios y ensayos clínicos con perfluorohexiloctano han confirmado la disminución de la osmolaridad y de la tinción corneal así como una mayor estabilidad de la película lagrimal (NCT04140227; NCT04567329; NCT04139798; NCT03333057; [8,11]). Además, se observa una mejora en la función de las glándulas de Meibomio tras 8 semanas de tratamiento y una reducción de los síntomas de ojo seco a las 2 semanas [2,10]. No afecta a la agudeza visual ni a la presión intraocular [2,10]. Modelos in vitro han observado hasta un 80% menos de evaporación de la lágrima [12] y modelos animales muestran que el compuesto permanece en la superficie ocular hasta 6 horas [13]. La mayoría de los participantes estaban satisfechos con la solución y los efectos adversos más reseñables fueron sensación de cuerpo extraño e hipersensibilidad tras la instilación [2,10]. A pesar de los resultados clínicos, el mecanismo de acción de los efectos del F6H8 están aún bajo investigación. Estudios recientes han mostrado una disminución de la temperatura de la superficie ocular tras la administración del compuesto [8]. Este cambio de temperatura podría activar un tipo de termorreceptores corneales de frío, incrementando la secreción lagrimal y el parpadeo sin causar disconfort ocular [8]. Los resultados clínicos positivos, las mínimas alteraciones visuales que causa tras la instilación y la ausencia de conservantes convierten al perfluorohexiloctano en una solución segura y efectiva prometedora para el tratamiento del ojo seco evaporativo asociado a una disfunción de las glándulas de Meibomio.

Estos datos nos hacen esperar que en adelante tengamos más herramientas para tratar el ojo seco, una patología muy frecuente y con poco éxito terapéutico hasta la fecha.

REFERENCIAS

1. Sheppard J, Shen Lee B, Periman LM. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Ann Med* 2023 -12;55(1):241-252.
2. Steven P, Scherer D, Krösser S, Beckert M, Cursiefen C, Kaercher T. Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease--A Prospective, Multicenter Noninterventional Study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015 -10;31(8):498-503.
3. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007 -04;5(2):75-92.
4. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012 -05;31(5):472-478.
5. Tauber J, Berdy GJ, Wirta DL, Krösser S, Vittitow JL. NOV03 for Dry Eye Disease Associated With Meibomian Gland Dysfunction: Results of the Randomized Phase 3 GOBI Study. *Ophthalmology* 2022 -12-24:S0161-8.
6. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benítez-del-Castillo J, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2016 -03;100(3):300-306.
7. Novaliq GmbH anuncia autorización del mercado Europeo para la venta libre de NovaTears™. 2013; Available at: <https://www.businesswire.com/news/home/20130723005510/es/>. Accessed Feb 16, 2023.
8. Delicado-Miralles M, Velasco E, Díaz-Tahoces A, Gallar J, Acosta MC, Aracil-Marco A. Deciphering the Action of Perfluorohexyloctane Eye Drops to Reduce Ocular Discomfort and Pain. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:709712.
9. Tauber J, Wirta DL, Sall K, Majmudar PA, Willen D, Krösser S. A Randomized Clinical Study (SEECASE) to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of NOV03 for Treatment of Dry Eye Disease. *Cornea* 2021 -09-01;40(9):1132-1140.
10. Steven P, Augustin AJ, Geerling G, Kaercher T, Kretz F, Kunert K, et al. Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease Due to Meibomian Gland Disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017 -11;33(9):678-685.
11. Mateo Orobía AJ, Blasco-Martínez A, Rodríguez-Ausín P, Pablo Júlvez LE, Güemes Villaloz N, Del Prado Sanz E, et al. Effects and safety of perfluorohexyloctane on the eye surface and corneal endothelium. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)* 2020 -11;95(11):538-543.
12. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Bell J, Wells E, Neravetla S, et al. Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 -06-01;52(6):3805-3817.
13. Kroesser S, Spencer E, Grillenberger R, Struble CB, Fischer K. Ocular and Systemic Distribution of 14C- Perfluorohexyloctane following Topical Ocular Administration to Rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(9):2656.