

INFORMACIÓN ACTIVA

ÁREA DE FORMACIÓN E INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO
COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE LA REGIÓN DE MURCIA

Nº 128 2021

ENFERMEDAD DE OJO SECO. TRATAMIENTOS ACTUALES Y NUEVAS FORMULACIONES



Bermúdez Soto, MJ; Cardenal Vicente, MM; Carrilero Martínez, MP; Mateo Sanmartín, A; Sierra Alarcón, S; Cordon Rivera, M.

La enfermedad del ojo seco (EOS) es una patología crónica ocular que presenta una alta prevalencia y morbilidad, afectando en gran medida a la calidad de vida del paciente.

En el último informe TFOS DEWS II, de 2017, la enfermedad del ojo seco se define como una enfermedad multifactorial de la superficie ocular por pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, identificando como agentes etiológicos la inestabilidad de la película lagrimal, hiperosmolaridad e inflamación y daño de la superficie ocular.

En esta revisión se pretende actualizar la información relacionada con la EOS y con los últimos avances en cuanto a su tratamiento, desde las últimas formulaciones de lágrima artificial con derivados del ácido hialurónico, hasta otras estrategias más complejas dirigidas a la conservación de las lágrimas, como los tapones puntuales o canaliculares.

Para ello se han consultado revisiones sistemáticas y estudios científicos sobre la enfermedad de ojo seco y los últimos avances en el desarrollo de estrategias para su tratamiento, lo que nos va a permitir entender hacia dónde se dirige el desarrollo de las nuevas terapias para esta patología.

Las búsquedas se han realizado a través de PubMed, una base de datos de referencias bibliográficas especializada en ciencias de la salud. Tras la lectura de los abstracts, se seleccionaron aquellos de mayor interés para la revisión.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de ojo seco (EOS) es una patología multifactorial y frecuente, que aparece principalmente en pacientes de edad avanzada y en mujeres después de la menopausia (1). Presenta una sintomatología muy variable, que incluyen sensación de arenilla o de cuerpo extraño, visión borrosa y dolor. Esta enfermedad también se puede sufrir de forma asintomática, presentando signos detectables únicamente con una serie de pruebas diagnósticas (1).

Si bien la EOS no es una enfermedad grave, sus síntomas pueden llegar a ser muy molestos para las personas que la padecen, pudiendo afectar en gran medida en su calidad de vida (2).

Según el último informe de definición y clasificación de EOS realizado en 2017 por el subcomité de Definición y Clasificación de la Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) denominado TFOS DEWS II (3), se estableció la definición global perfeccionada del siguiente modo:

“El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos.”

Se trata de una definición aceptada internacionalmente, realizada por la TFOS, una sociedad internacional formada por oftalmólogos, científicos y la industria farmacéutica, que tiene como objetivo elaborar informes sobre las distintas patologías de la superficie ocular basados en la evidencia científica publicada.

Esta definición forma parte del informe International Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS II), publicado en 2017, en el que además de actualizar la definición y clasificación de la EOS con respecto al informe anterior (DEWS I, 2007), también incluye información sobre la epidemiología (2), la implicación en esta patología de factores hormonales, la estructura y funcionalidad del film lagrimal, el papel del dolor, la fisiopatología, la influencia de los tratamientos farmacológicos, el diagnóstico, manejo y terapéutica de la patología (4).

La EOS se clasifica en dos categorías, que no son mutuamente excluyentes (3):

- **Ojo Seco por Deficiencia Acuosa (OSDA)**, también conocida como “acuodeficiente o cuantitativa” (ADDE: Aqueous Deficient Dry Eye): por disminución de la cantidad de lágrimas.
- **Ojo Seco Evaporativo (OSE)**, también conocida como “evaporativa o cualitativa” (EDE: Evaporative Dry Eye): por alteración de la composición de la lágrima, que es la categoría predominante.

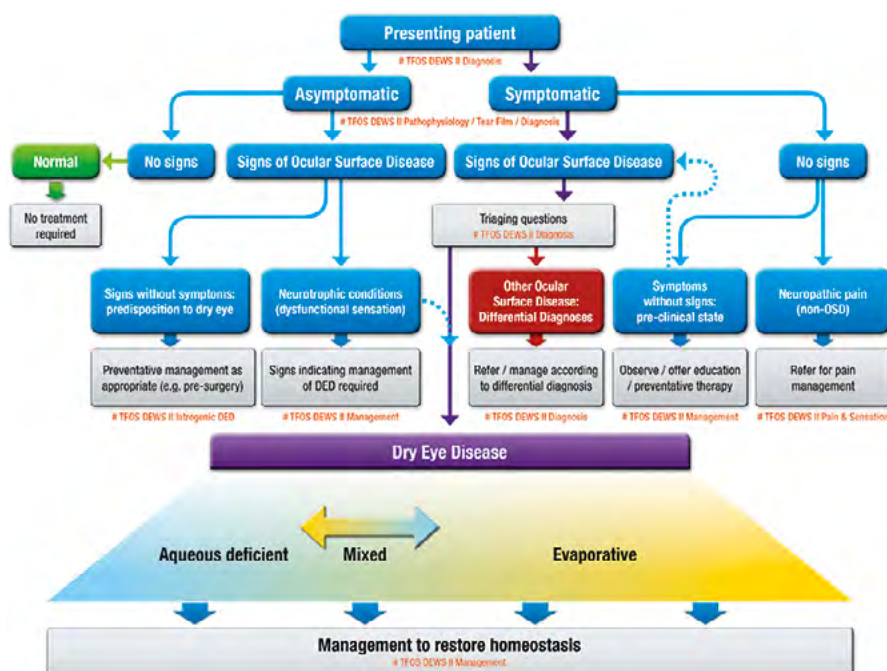


Figura 1. Clasificación de la EOS según el último Informe DEWS II (3)

Como se muestra en la parte inferior del diagrama de la **Figura 1**, estos dos tipos no son entidades separadas sino un continuo.

En el informe TFOS DEWS II se incorpora como novedad la EOS mixta, que posee características de ambos tipos. Esta nueva categoría puede aparecer como la presentación inicial de una EOS o producirse conforme avanza el cuadro clínico de una EOS inicialmente acuodeficiente o evaporativa.

Aunque la EOS puede clasificarse como acuodeficiente o evaporativa, no se consideran categorías excluyentes sino un continuo.

La característica común a todos los cuadros es la pérdida de homeostasis del film lagrimal. Dicho desequilibrio puede ser detectado mediante anomalía de una o más de las múltiples características del film lagrimal y de la superficie ocular.

Ahondando un poco más en la clasificación de la EOS, según el documento de Consenso de las Guías Españolas para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco publicado por la Sociedad Española de Superficie Ocular y Córnea (5), la EOS se puede clasificar de forma resumida según se expone en la siguiente tabla:

I. EOS ACUODEFICIENTE	
<p>Síndrome de Sjögren: se trata de una enfermedad autoinmune sistémica y crónica que afecta a las glándulas exocrinas, principalmente a las lagrimales y salivales. Sus características principales son la EOS y la xerosis o sequedad bucal.</p>	
<p>No Sjögren: La EOS acuodeficiente no asociada al síndrome de Sjögren suele ser menos grave, es más frecuente en pacientes mayores y progresa más lentamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia de las glándulas lagrimales. Obstrucción de los conductos lagrimales. Hiposecreción refleja. EOS yatrogénica o debida a fármacos, conservantes u otros tratamientos. 	
II. EOS EVAPORATIVA	
<p>La EOS evaporativa es la más frecuente. Puede deberse a trastornos de los párpados o de la superficie ocular.</p> <p>Se clasifica en:</p>	
INTRÍNSECA	EXTRÍNSECA
<ul style="list-style-type: none"> Disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM). Trastornos de la apertura de los párpados. Baja frecuencia de parpadeo. 	<ul style="list-style-type: none"> Trastornos de la superficie ocular. Lentes de contacto.

Tabla 1. Clasificación de la EOS según el documento de Consenso de las Guías Españolas para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco publicado por la Sociedad Española de Superficie Ocular y Córnea (5).

Independientemente de la etiología de la EOS, el Informe de Gestión y tratamiento de TFOS DEWS II (4) establece que es necesario realizar un tratamiento integral del paciente con ojo seco. En esta publicación se deja patente que hay que tener en cuenta los síntomas, la fisiología de la glándula de Meibomio y la permeabilidad de su orificio, la calidad y cantidad lipídica de la película lagrimal y también la producción, la pérdida y la evacuación de lágrimas.

Dry Eye Disease Management

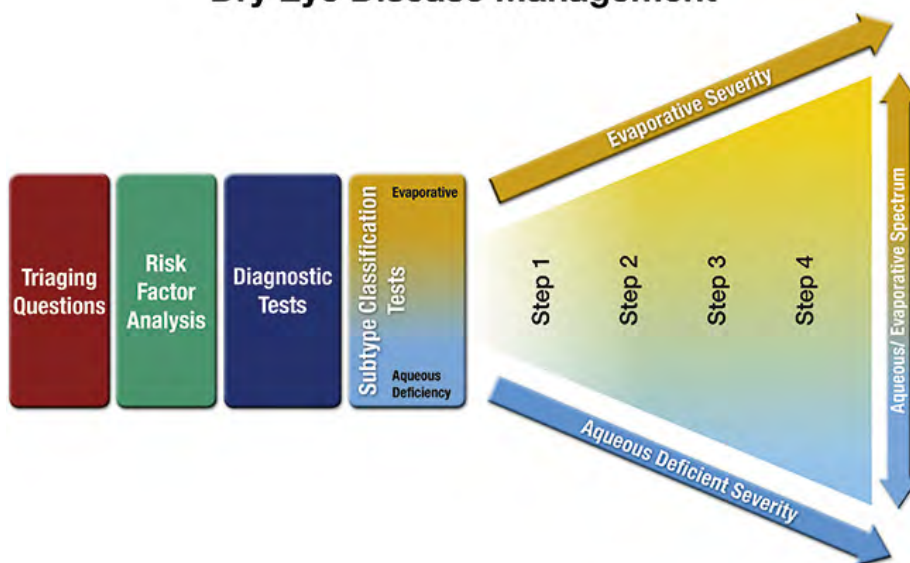


Figura 2. Diagrama sobre el enfoque para la gestión de la EOS. Informe DEWS II (4).

El abordaje terapéutico de solo uno de los subtipos de EOS (OSDA u OSE) podría dar lugar a que el paciente siguiera sufriendo síntomas con la consiguiente insatisfacción del tratamiento prescrito.

La gestión del tratamiento de la EOS en el informe DEWS II presenta un plan de tratamiento gradual en cuatro pasos que van de menor a mayor severidad de los síntomas (4).

Entre otras opciones, para el primer paso se recomienda tratamientos convencionales de bajo riesgo como lubricantes en general (lágrimas artificiales). Para el segundo paso, lubricantes sin conservantes para evitar la toxicidad de estos compuestos y otros tratamientos dirigidos a la conservación de las lágrimas, como la oclusión del conducto lagrimal y fármacos inmunomoduladores no glucocorticoides tópicos, como la Ciclosporina A, entre otros.

El tercer y cuarto pasos incluyen medidas más intensivas, como secretagogos orales o lentes de contacto terapéuticas en el tercer paso y tratamiento a largo plazo, con corticosteroides tópicos o injerto de membrana amniótica, en el cuarto paso.

<p>PRIMER PASO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Modificación de la dieta (suplementos ácidos grasos esenciales). • Identificar y sustituir los medicamentos sistémicos y tópicos perjudiciales • Lubricantes oculares. • Higiene palpebral y compresas de calor.
<p>SEGUNDO PASO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lubricantes oculares sin conservantes. • Tratamiento con aceite del árbol del té. • Conservación de las lágrimas: <ul style="list-style-type: none"> - oclusión del conducto lagrimal. - gafas con cámara de humedad. • Tratamiento térmico LipiFlow. • Tratamiento con luz pulsada. • Antibióticos tópicos o combinación antibiótico/esteroides. • Corticosteroides tópicos. • Secretagogos tópicos. • Inmunomoduladores no glucocorticoides tópicos (ciclosporina). • Antagonistas LFA-1 (Lifitegrast). • Macrólido oral o antibióticos con tetraciclina.

TERCER PASO	<ul style="list-style-type: none"> • Secretagogos orales. • Colirios de suero autólogos/alogénicos. • Lentes de contacto terapéuticas: <ul style="list-style-type: none"> - lentes blandas de vendaje. - lentes esclerales rígidas.
CUARTO PASO	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroides tópicos. • Injertos de membrana amniótica. • Oclusión quirúrgica de los conductos lagrimales. • Otros: tarsorrafia, trasplante de glándula salival, etc.

Tabla 2. Pasos para tratar el ojo seco según la guía española para el tratamiento de la EOS (5).

En el informe de gestión y tratamiento de TFOS DEWS II (4) se pone de manifiesto la falta de evidencia científica en muchos de los tratamientos utilizados para la gestión de la EOS. En el apartado dedicado a direcciones futuras de la investigación se deja patente la necesidad de realizar estudios para confirmar el valor de muchas de estas opciones de tratamiento. Ejemplos de estos serían:

- ✓ Estudios comparativos de la eficacia de los productos con y sin lípidos en la EOS evaporativa y con déficit acuoso.
- ✓ Estudios para la determinación del impacto de las formulaciones sobre la osmolaridad de la película lagrimal y la duración del tratamiento requerida para que se produzcan cambios, en especial para lubricantes que se espera que influyan en la estabilidad de la película lagrimal.
- ✓ Estudios comparativos de compatibilidad con la superficie ocular entre las formulaciones de dosis unitaria sin conservante y aquellas con nuevos conservantes “más suaves” administrados en frascos multidosis con válvulas unidireccionales.
- ✓ Estudios que se centren en el potencial de los antioxidantes tópicos para influir en los signos y síntomas de la EOS.
- ✓ Estudios sobre el uso de tapones lagrimales para la conservación de la lágrima.
- ✓ Estudios sobre la gestión para influir en la inflamación de la superficie ocular.

El objetivo de este trabajo es pues realizar una revisión de los avances a nivel farmacéutico que se han producido desde la publicación del informe DEWS II en materia de nuevas formulaciones e implantes que apoyen el éxito de estos tratamientos en la gestión de la EOS.

TRATAMIENTOS PARA ENFERMEDAD DE OJO SECO

I. Higiene palpebral:

El objetivo de realizar una correcta higiene palpebral es eliminar los restos procedentes del proceso inflamatorio del margen del párpado y mejorar la estabilidad de la película lagrimal al mejorar la capa de lípidos (6).

Los factores que influyen en la mejora de la EOS llevando a cabo una higiene palpebral es realizarla de manera diaria y constante con productos que sean eficaces, fáciles de usar y exentos de parabenos, conservantes y perfumes (5)

Se dispone en el mercado de varias formas de higiene, pero las más simples son toallitas, lociones y geles sin conservantes. En el caso de disfunción de las glándulas de Meibomio se puede aplicar calor local mediante compresas de agua tibia realizando un ligero masaje, así se favorece la calidad y fluidez del líquido meibomiano y la capa lipídica de la película lagrimal se hace más estable (5) (6).

Sin embargo, uno de los principales problemas que presenta este tratamiento es el incumplimiento de la pauta por el paciente, por lo que se necesitan más estudios para entender qué consejos e indicaciones se tienen que aplicar para integrar este hábito en sus rutinas (6)

La higiene palpebral es muy importante realizarla diariamente con toallitas, lociones, geles sin conservantes y/o compresas de agua tibia.

II. Tratamiento sustitutivo con lágrimas artificiales:

Una característica común a todos los cuadros de EOS es la pérdida de homeostasis del film lagrimal.

Los sustitutos lagrimales o lágrimas artificiales son la base del tratamiento de la EOS. Actúan lubricando la superficie ocular, pudiendo reducir la osmolaridad de la lágrima, actuando contra la inflamación y sustituyendo los componentes de las lágrimas.

Los principios activos más utilizados en este tipo de medicamentos son el ácido hialurónico (AH), la trehalosa y otras sustancias gelificantes naturales como los derivados de la celulosa y de la goma guar.

Ácido hialurónico (AH)

El AH ha demostrado ser más apropiado para el tratamiento de los síntomas de la EOS que otras formulaciones de lágrimas artificiales (7). Produce una mejor lubricación, es capaz de retener agua y presenta menos efectos adversos que otras lágrimas artificiales, lo que le convierte en un colirio muy eficaz. En este sentido, se están estudiando nuevas formulaciones que mejoren aún más las propiedades del HA.

En una revisión recientemente publicada sobre las propiedades de una nueva formulación de AH con cadenas entrecruzadas (cross-linked HA) (8), se concluye que esta nueva estructura molecular le confiere al AH una mejor biodisponibilidad una vez administrada en la superficie ocular y una mayor resistencia a la degradación, lo que se traduce en una mayor permanencia en la superficie ocular y una mayor eficacia en la reduciendo los síntomas asociados a la EOS.

El uso de este tipo de AH con cadenas entrecruzadas también se ensayó en modelos celulares in vitro en combinación con urea (9). Los resultados mostraron ausencia de toxicidad celular, una ligera disminución en la liberación de IL-8 y un efecto restaurador de la integridad del epitelio en los cultivos de células y tejidos de la córnea, lo que convierte a este tipo de formulaciones en un prometedor tratamiento para la EOS.

El AH es uno de los principales tratamientos de la EOS debido a sus propiedades lubricantes y su capacidad para retener agua. Las nuevas formulaciones van encaminadas a conseguir una mayor biodisponibilidad y resistencia a la degradación.

Trehalosa

Otro de los principios activos más utilizados es la trehalosa, que ha demostrado en algunos estudios que protege a las células corneales de la deshidratación y la apoptosis gracias a sus propiedades de bioprotección, osmoprotección y gran retención hídrica, recuperando el equilibrio osmótico de la superficie ocular (5).

Se ha desarrollado un colirio con AH junto con trehalosa para beneficiarse de las propiedades lubricantes del AH y las propiedades bioprotectoras de la trehalosa (4).

En España este colirio se comercializa como producto sanitario, en la categoría de lágrimas artificiales y productos para hidratación ocular (5).

La trehalosa actúa favoreciendo la recuperación de la homeostasis en la superficie del ojo.

Derivados de la celulosa

Como agentes optimizadores de la viscosidad se utilizan derivados de la celulosa como la carboximetilcelulosa (CMC) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que han demostrado en diversos estudios su eficacia en la gestión del ojo seco de leve a moderado considerándose beneficiosos para la superficie ocular por proporcionar protección frente a la desecación, fomentar la conservación de las lágrimas y aliviar así los síntomas del ojo seco (10).

Otras formulaciones

Dentro de los tratamientos sustitutivos, existen otras formulaciones de colirios que están formuladas con una base lipídica (11). A diferencia de los colirios de base acuosa, estas lágrimas artificiales se acercan más a la composición de la película lagrimal. Una vez aplicadas, alivian la sintomatología en la EOS, mejorando la estructura de la capa lipídica y aumentando la estabilidad de la película lagrimal.

Las emulsiones de fase externa acuosa disminuyen los síntomas en todos los tipos de EOS, principalmente en aquellos en los que hay déficit de lípidos en las lágrimas (11).

Los derivados de la celulosa protegen al ojo frente a la desecación, favorecen la conservación de las lágrimas y alivian los síntomas de la enfermedad.

Nueva formulación con miel de Manuka

En un estudio recientemente publicado se realizó una comparación entre los efectos de una nueva formulación de lágrimas artificiales con miel de Manuka frente a colirios convencionales en el manejo de los síntomas de la EOS (12). La miel de Manuka (*Leptospermum spp*) o árbol del té, se ha utilizado tradicionalmente por su actividad antimicrobiana, antioxidante y antiinflamatoria. Debido a la naturaleza inflamatoria del ojo seco, esta formulación podría ser interesante como tratamiento para la EOS.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó el efecto de las gotas oculares Optimel Manuka® sobre las propiedades de la película lagrimal y los signos y síntomas del ojo seco, en comparación con un colirio convencional de base acuosa, Systane Ultra®. El colirio con miel de Manuka resultó ser más eficaz en la reducción de la evaporación de la película lagrimal y en la reducción de los síntomas asociados a la EOS en comparación con las lágrimas convencionales (13).

En la actualidad, en España aún no hay ninguna presentación con esta composición.

Uso de conservantes en las lágrimas artificiales

La finalidad de los conservantes es evitar la gradación y/o contaminación microbiológica del medicamento. Sin embargo, en el informe DEWS II (3) se establece que los conservantes pueden resultar perjudiciales para la superficie ocular y se deben evitar, principalmente cuando se utilizan en tratamientos crónicos. Esto parece algo evidente, sin embargo, en una revisión sistemática publicada en 2019 en la que se comparaba la efectividad de las lágrimas artificiales sin conservantes frente a aquellas que sí los contenían (12), se llega a la conclusión de que no existen evidencias que justifiquen que las lágrimas artificiales sin conservantes sean más efectivas en el tratamiento del ojo seco que aquellas que no contienen estos excipientes.

III. Terapia antiinflamatoria:

Glucocorticoides tópicos:

Tal y como se recoge en su definición, la EOS es una enfermedad que cursa con inflamación, por tanto, el uso de con corticoides ha formado parte del tratamiento de la misma.

La inflamación no es solo una respuesta al daño producido en la superficie ocular por el estrés desecante, sino que, además, esta respuesta inflamatoria en sí conduce a un mayor daño y al desarrollo de un ciclo inflamatorio que se autoperpetua (4). Los corticoides tópicos han demostrado ser eficaces en la ruptura de este círculo vicioso.

La metilprednisolona al 1% y la dexametasona al 0,1% se han utilizado para el tratamiento de la EOS. Sin embargo, su uso a largo plazo puede dar lugar a efectos adversos como el aumento de la hipertensión ocular, la aparición de cataratas o el desarrollo de infecciones oportunistas.

Una alternativa que resultó ser eficaz para evitar estos efectos adversos en el caso de pacientes con enfermedad de moderada a grave no controlada con otros tratamientos, fue el tratamiento repetido con pulsos de corticosteroides

a corto plazo. En la mayoría de los pacientes tratados se consiguió controlar la EOS por periodos largos de tiempo sin desarrollar complicaciones graves (14).

Por otro lado cabe destacar que, en un estudio reciente sobre un esteroide tópico, loteprednol etabonato, se ha demostrado que tiene un mínimo efecto en la hipertensión ocular cuando se usa en una amplia variedad de tratamientos como la EOS (15). A la fecha de publicación de esta revisión, el loteprednol etabonato no está aprobado por la EMA.

Ciclosporina A:

La ciclosporina A es un fármaco inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias, además de tener otras acciones relevantes para la gestión de la EOS (4).

En un artículo de revisión publicado en el año 2017, se confirmó que el tratamiento con ciclosporina al 0,1% fue capaz de producir una importante mejoría de cuadros de queratitis severa tras 6 meses de tratamiento, reduciendo la inflamación y el efecto dañino que produce sobre la superficie ocular de pacientes con EOS (16).

Posteriormente, en una revisión sistemática Cochrane de 2019, cuyo objetivo era el de medir la eficacia y seguridad del tratamiento tópico para EOS con Ciclosporina A (17), se incluyeron 30 ensayos controlados aleatorios conteniendo una gran variedad de parámetros, como tiempos de tratamiento, severidad de la EOS, diversas dosis del medicamento y, en algunos casos, el tratamiento con ciclosporina estaba combinado con lágrimas artificiales como coadyuvantes. Debido a gran variabilidad en el tipo de trabajos revisados y la diversidad de resultados obtenidos, esta revisión sistemática no pudo demostrar una evidencia sobre la eficacia de Ciclosporina A sobre la mejoría de algunos síntomas de la EOS.

Sin embargo, en otra revisión sistemática realizada en 2020 (18) se concluyó que, por lo general, la Ciclosporina A es una opción eficaz para el tratamiento de pacientes con EOS, pero estos efectos se ven atenuados cuando el tratamiento de Ciclosporina A se combina con lágrimas artificiales.

En lo que se refiere a nuevas formulaciones de Ciclosporina A que mejoren su biodisponibilidad, en un trabajo publicado sobre un estudio clínico en fase II, se comparó el efecto de un colirio de Ciclosporina A formulado en un vehículo libre de agua a base de alcanos semifluorados, frente al propio vehículo y frente a otra formulación aprobada de Ciclosporina A en emulsión (19). En este trabajo se demostró la eficacia, seguridad y tolerabilidad de esta nueva formulación libre de agua en el tratamiento de EOS moderada y severa. Además, esta nueva formulación resultó tener un inicio de acción más rápido que el colirio en base acuosa, estableciéndose antes de las dos semanas.

Además del uso de nuevos vehículos para la formulación de colirios, el uso de la nanotecnología, con formulaciones de micro o nanopartículas, es una novedosa opción para mejorar la administración de fármacos vía oftálmica. Gracias a la nanotecnología, se han desarrollado numerosos nanosistemas oculares de diferentes formas y con características específicas que optimizan la biodisponibilidad de los medicamentos, mejorando el tiempo de contacto y disminuyendo del proceso de eliminación (20).

Tacrólimus

Tacrólimus es un macrólido inmunosupresor potente que se obtiene del *Streptomyces tsukubaensis*, de carácter lipófilo, con mayor penetración en córnea y conjuntiva que ciclosporina y una actividad inmunosupresora superior a ésta para inhibir la producción de IL-2 e IFN-gamma y la activación de células T (24).

En un estudio prospectivo, controlado, doble ciego, aleatorizado se describió resultados clínicos eficaces de los pacientes con ojo seco tratados con gotas oftálmicas de tacrólimus al 0,03% (25).

El tacrólimus se ha usado con éxito en el síndrome de Sjögren y podría ser una alternativa a la ciclosporina en caso de intolerancia o mala respuesta.

Lifitegrast

Lifitegrast pertenece a una nueva clase de fármacos llamados antagonistas del antígeno 1 asociado con la función de los linfocitos (LFA-1) (lymphocyte function-associated antigen-1), que dan lugar a una actividad antiinflamatoria de los tejidos. En 2016, la solución oftálmica de lifitegrast al 5% fue el segundo medicamento antiinflamatorio aprobado por la FDA para el tratamiento tópico de la EOS en adultos (26).

En tres artículos de revisión publicados entre 2017 y 2019 se concluye que la solución oftálmica de lifitegrast mejora los signos y síntomas de la EOS en adultos, observándose una mejoría de los síntomas a las 2 semanas de iniciado el tratamiento y con un buen perfil de seguridad a largo plazo (27) (28) (29).

A la fecha de esta revisión, este tratamiento no está disponible en España ya que no ha sido aprobado por la EMA.

Otros antiinflamatorios:

Otras estrategias utilizadas para el tratamiento tópico de la inflamación en la EOS son los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como es el caso del ibuprofeno.

En un estudio publicado recientemente se desarrolló y optimizó una nueva formulación de ibuprofeno para uso oftálmico en la que, para salvar las limitaciones de solubilidad del ibuprofeno en medio acuoso, se formuló una nanoemulsión catiónica, utilizando chitosán como agente catiónico y lecitina como tensioactivo (30). En este trabajo se concluyó que la formulación de ibuprofeno en nanoemulsión catiónica con un 0,05% (p/p) de chitosan, resultó tener unas propiedades fisicoquímicas muy adecuadas para la aplicación oftálmica, por sus características mucoadhesivas y su excelente biocompatibilidad.

El ibuprofeno podría ser un AINE apropiado para el tratamiento tópico de la EOS en formulaciones que solucionen sus limitaciones en cuanto a su solubilidad.

IV. Nuevas formulaciones en estudio:

Recientemente se ha publicado un estudio sobre la formulación de un colirio para el tratamiento de la EOS a base del polifenol epigallocatequina galato (EGCG) (31), presente de forma natural en el té y que ha demostrado actividad antioxidante y antiinflamatoria en un modelo in vitro de células del epitelio de la córnea y en un modelo in vivo de ratón.

El diseño de esta formulación de EGCG se realizó con un sistema de liberación modificada a base de gelificantes biodegradables (gelatin-gpoly(N-isopropylacrylamide)). Los resultados de este estudio indicaron que la formulación de la EGCG con los gelificantes aumenta la eficacia farmacológica del colirio.

Otra nueva formulación en la que se ha estado investigando para el tratamiento de la EOS consiste en el uso de azitromicina en liposomas obtenidos a través de un método conocido como par iónico (ion pair method) (32). La azitromicina es un antibiótico que ha demostrado jugar un papel importante en el restablecimiento de las propiedades lipídicas de las secreciones de las glándulas de Meibomio, lo que sugiere que pueda ser beneficioso para el tratamiento de la EOS.

Con esta formulación en liposomas se corrige su baja solubilidad en agua y se consigue aumentar la distribución transcorneal del medicamento. Para llevar a cabo este estudio se utilizó un modelo in vivo de ratas. Los resultados obtenidos indican que con esta formulación en liposomas la penetración de la azitromicina a través de la córnea es hasta dos veces superior que en el caso de una solución normal de azitromicina y, además, se consigue una mejoría significativa de los síntomas de la EOS.

Derivados hemáticos:

El uso de suero autólogo y alogénico como colirio es un método efectivo para el tratamiento de la EOS. Estos sueros se preparan a partir de la sangre del propio paciente o de un familiar compatible y tiene muchas características similares a las de las lágrimas naturales: alta concentración de proteínas, vitaminas, inmunoglobulinas y factores de crecimiento, entre otros.

Este tipo de sueros han demostrado en muchos estudios que son capaces de mejorar los signos y síntomas de la EOS. Pero, recientemente, ha crecido el interés en otro tipo de derivados: el plasma enriquecido con plaquetas y plasma rico en factores de crecimiento (26), (33). Además del alto contenido de estos sueros en factores de crecimiento, otra ventaja que aportan respecto a los sueros autólogo y alogénico, es la ausencia de leucocitos en su composición, lo que conlleva la ausencia de citoquinas inflamatorias, contraproducentes en el tratamiento de EOS asociada a enfermedades inflamatorias.

Como en el caso de los tapones puntuales, no hay evidencia de la mayor efectividad de los derivados hemáticos para el tratamiento de la EOS en comparación con tratamientos con lágrimas artificiales, a la vista de los resultados publicados en una revisión sistemática y meta-análisis de 2019 (34).

El uso de suero autólogo está restringido por varios factores. La producción de hemoderivados está regulada por leyes nacionales y requisitos como la realización de pruebas serológicas para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hepatitis y otras enfermedades infecciosas sistémicas.

La contaminación del suero se puede producir al tener abierto el frasco cuentagotas durante 30 días. No tener una metodología aceptada universalmente para su preparación y los problemas que pueden producirse por la contaminación, hacen que no se haya podido aprobar su regulación (4).

V. Enfoque para la conservación de las lágrimas:

Oclusión del sistema de drenaje del Ojo Seco:

Este tipo de tratamiento suele reservarse para los casos más severos de ojo seco.

Con la oclusión de los canalículos o puntos lagrimales se evita el drenaje de la lágrima, lo que aumenta la película lagrimal del ojo y la humedad de la superficie, ayudando a aliviar los síntomas de la EOS.

Es el tratamiento no farmacológico más utilizado para el ojo seco. Se puede conseguir por métodos quirúrgicos, métodos térmicos o bien por métodos de taponamiento, que son los más utilizados.

Los métodos de taponamiento consisten en ocluir la vía de drenaje mediante la implantación de un cuerpo extraño, que evita la salida de lágrimas de forma natural desde la glándula lacrimal y prolonga así el efecto de las lágrimas artificiales instiladas.

Los tapones puntuales y canaliculares constituyen el principal tratamiento no farmacológico para la enfermedad de ojo seco.

Según la revisión realizada por Best et al. 2019 (35), hay dos tipos de tapones o implantes lacrimales, según la clasificación recogida en la siguiente tabla y en la Figura 4:

TAPONES PUNTUALES	
Están fabricados de silicona y son visibles y fáciles de quitar. Producen una completa oclusión del punctum lagrimal.	
TAPONES CANALICULARES	
Son pequeños cilindros que se colocan en los canalículos lagrimales. Están fabricados de materiales que se expanden en contacto con el agua o por efecto del calor, proporcionando una completa oclusión por expansión dentro del canalículo.	
Según la naturaleza del polímero utilizado, pueden clasificarse en:	
Reabsorbibles	Permanentes

Tabla 3. Clasificación de los distintos tipos de tapones o implantes lacrimales (35).

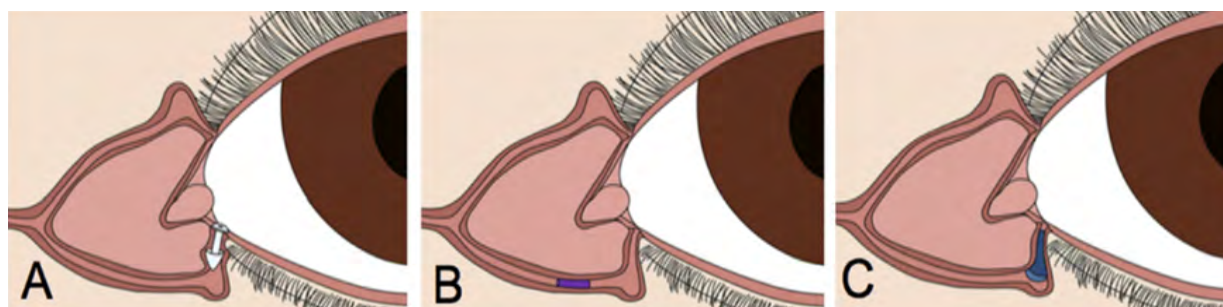


Figura 4. Representación esquemática de la posición de los principales tipos de tapones en los canalículos y puntos lacrimales. A: tapón puntual con collarite. B: Tapón canalicular absorbible introducido en el segmento horizontal del canalículo. C: Tapón canalicular no reabsorbible en el segmento vertical del canalículo (35).

Sin embargo, en esta misma revisión sistemática Cochrane realizada en 2019 (36), en la que se comparó el uso de los tapones puntuales con otros tratamientos para la EOS, no se pudo concluir la efectividad de estos implantes en el tratamiento de los síntomas de la EOS debido a la heterogeneidad de los trabajos estudiados en cuanto a tipo de implantes y severidad de la enfermedad, al igual que en la revisión realizada dos años antes por los mismos investigadores (37).

Los métodos quirúrgicos se reservan para los pacientes que no toleran los tapones puntuales, mientras que los térmicos (la cauterización) son los más utilizados a día de hoy en la práctica clínica por las pocas complicaciones que se registran (4).

Retención de la lágrima:

En la actualidad, las lentes de contacto terapéuticas han llegado a ser una modalidad de tratamiento clave para el manejo de la EOS. Según la revisión realizada por Thulasi & Djalilian, 2017 (33), las lentes de contacto más efectivas para los pacientes con EOS severa son las lentes esclerales.

Las lentes esclerales (Scleral lenses) consisten en lentillas que se colocan sobre la córnea, sin contactar sobre ella sino sobre la esclera, creando un depósito de líquido entre la lente y la córnea, que ayuda a mantener el ojo siempre húmedo. Numerosos estudios han demostrado que este tipo de lentes mejoran el confort y disminuyen los síntomas asociados a la EOS mejorando la agudeza visual. El uso de este tipo de lentes aún no está muy extendido ya que requieren de un adiestramiento especial para su uso y no todos los pacientes pueden usarlas apropiadamente.

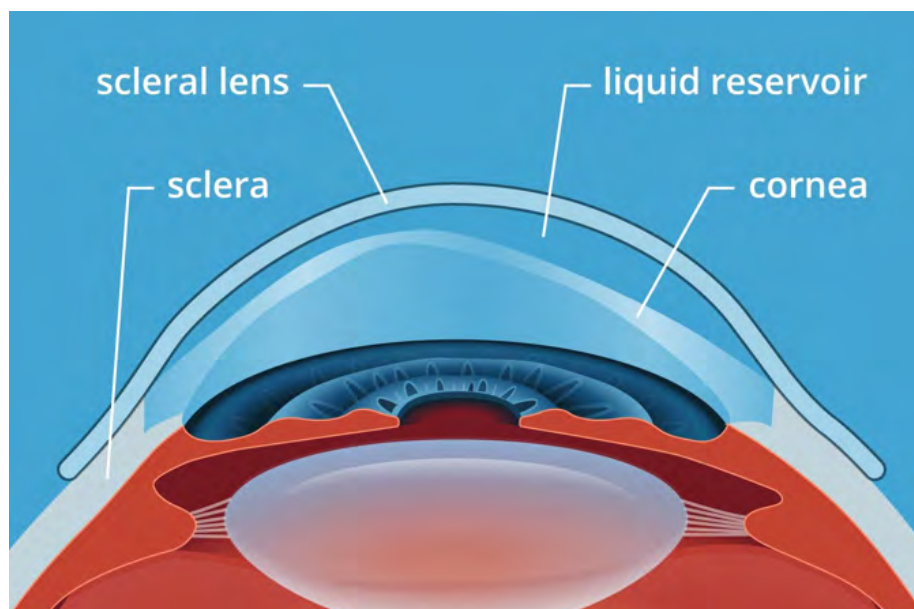


Figura 5. Lente escleral apoyada sobre la superficie anterior del ojo. Imagen disponible en: <https://busbyeyecare.com/scleral-contact-lenses/>

Las lentes esclerales más conocidas son las BostonSight® PROSE (Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem), que se diseñan a medida del paciente, proporcionando una importante mejoría de los síntomas y un aumento de la agudeza visual (26). Las lentes EyePrintPro™ surgieron posteriormente como una alternativa al sistema PROSE, para aquellos pacientes en los que no se había obtenido el resultado esperado.

VI. Enfoque para la estimulación lagrimal:

Secretagogos tópicos:

En este tipo de tratamiento pueden utilizarse los secretagogos acuosos y de mucina. En los secretagogos acuosos destaca el diquafosol tetrasodio (Diquas®), antagonista del receptor purinérgico P2Y2 que estimula la secreción de agua y mucina de las células epiteliales conjuntivales y de las células caliciformes.

Estudios en los que se ha aplicado diquafosol tópico han demostrado una mejora de los marcadores de la EOS, como la tinción corneal y conjuntival con fluoresceína.

Por otro lado, en los secretagogos de mucina predomina la rebamipida (Mucosta®), que favorece la producción de glicoproteínas similares a la mucina en células humanas epiteliales de la córnea. Mientras que la eupatilina induce la secreción de mucinas en las células conjuntivales, lo que sugiere que pueda considerarse un buen tratamiento para la EOS.

A la fecha de publicación de esta revisión, ninguno de estos medicamentos está disponible en España ya que no han sido aprobados por la EMA.

Estimulación lipídica:

Se ha podido determinar que el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y la testosterona tópica estimulan los lípidos en las células y la calidad de las secreciones de la glándula de Meibomio in vitro (5).

Secretagogos orales:

Los pacientes con síndrome de Sjögren tienen autoanticuerpos que se unen a los receptores muscarínicos de acetilcolina en las glándulas exocrinas. La pilocarpina y la cevimelina, agonistas de estos receptores, inhiben los efectos que producen estos autoanticuerpos (5).

Neuroestimulación nasal:

Esta estrategia terapéutica trata de activar, inhibir, modificar y/o regular la entrada neural para corregir las disfunciones orgánicas o tisulares y los síntomas relacionados con la EOS (4).

Con esta técnica se trata de activar las vías nerviosas periféricas mediante el suministro de suaves corrientes eléctricas a las neuronas sensoriales de las cavidades nasales, en los que el paciente puede seleccionar el nivel de estimulación lo que desencadena la producción de lágrimas para corregir la disfunción de los órganos y controlar los síntomas de la enfermedad mediante la expulsión de cuerpos extraños o irritantes de la nariz ofreciendo beneficios a los pacientes con EOS (38).

CONCLUSIONES

A la vista de la información estudiada, el tratamiento de la EOS se puede enfocar desde distintas estrategias terapéuticas, puesto que se trata de una enfermedad multifactorial de diversa etiología.

Los tratamientos clásicos más utilizados para la EOS son las lágrimas artificiales, donde el ácido hialurónico es el activo más utilizado y que mejores resultados ha demostrado, especialmente en nuevas formulaciones con estructura entrecruzada (cross-linked). Otra alternativa terapéutica que también se analiza son los derivados hemáticos, como los sueros autólogos y alogénicos, el plasma enriquecido con plaquetas y el plasma rico en factores de crecimiento. Dentro de la estrategia con antiinflamatorios, la ciclosporina A es el tratamiento del que más información se dispone.

En algunas de las revisiones sistemáticas estudiadas se pone de manifiesto la falta de evidencia científica que avale el uso de estas terapias en ocasiones debido a la heterogeneidad de los estudios revisados. Sería necesaria la realización de otro tipo de estudios más controlados partiendo de ensayos clínicos sólidos, bien planificados y a más largo plazo y con mayor número de casos.

Sin embargo, todo parece indicar que la nanotecnología es una herramienta muy útil con la que se pueden conseguir mejores resultados en el tratamiento de la EOS. Las nuevas formulaciones desarrolladas con nanotecnología, como liposomas, nanopartículas poliméricas, soluciones nanomicelares e hidrogeles, están demostrando ser alternativas muy prometedoras ya que optimizan la biodisponibilidad de los fármacos, mejoran el tiempo de contacto, disminuyendo el proceso de eliminación y reduciendo la toxicidad, en comparación con las formas farmacéuticas convencionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. 2017, Ocul Surf., Vol. 15, págs. 802-812.
2. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. 2017, Ocul Surf., Vol. 15, págs. 334-365.
3. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. 2017, Ocul Surf., Vol. 15, págs. 276-283.
4. Jones L, Downie LE, Korb D et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. 2017, Ocul Surf., Vol. 15, págs. 575-628.
5. Sociedad Española de Superficie Ocular y Córnea (SESOC). Guías Españolas para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco. Documento de consenso. Vols. ISBN: 978-84-697-9329-9.
6. Alghamdi YA, et al. Compliance and subjective patient responses to Eyelid hygiene. Eye contact lens. 2017, Vol. 43, págs. 213-217.
7. Huynh, A. y Priefer, R. Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology. 2020, Carbohydrate Research, Vol. 489, pág. 107950.
8. Posarelli, C., Passani, A., Del Re, M, et al. Cross-Linked Hyaluronic Acid as Tear Film Substitute. 2019, J Ocul Pharmacol Ther, Vol. 35, págs. 381-387.
9. Fallacara, A., Vertuani, S., Panozzo, G. et al. Novel Artificial Tears Containing Cross-Linked Hyaluronic Acid: An In Vitro Re-Epithelialization Study. 2017, Molecules, Vol. 22, pág. 2104.
10. Pucker AD., Ng SM., Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. PCochrane Database Syst Rev, 2016, Vol. 2, pág. CD009729.
11. Garrigue, J. S., Amrane, M., Faure, M. O. et al. Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease. 2017, J Ocul Pharmacol Ther, Vol. 33, págs. 647-661.
12. Ribeiro, M., Barbosa, F. T., Ribeiro, L., et al. Effectiveness of using preservative-free artificial tears versus preserved lubricants for the treatment of dry eyes: a systematic review. 2019, Arquivos brasileiros de oftalmologia, Vol. 82, págs. 436-445.

13. Tan, J., Jia, T., Liao, R. et al. Effect of a formulated eye drop with *Leptospermum* spp honey on tear film properties. 2020, *Br. J. Ophthalmol.*, Vol. 104, págs. 1373–1377.
14. Hong S, Kim T, Chung SH, Kim EK, Seo KY. Recurrence after topical non- preserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. 2007, *J Ocul Pharmacol Ther*, Vol. 23(1), págs. 78-82.
15. Impact of the Topical Ophthalmic Corticosteroid Loteprednol Etabonate on Intraocular Pressure. Sheppard JD, Comstock TL, Cavet ME. 2016, *Adv Ther*, Vol. 33(4), págs. 532-52.
16. Leonardi, A., Flamion, B., & Baudouin, C. Keratitis in Dry Eye Disease and Topical Ciclosporin A. 2017, *Ocular immunology and inflammation*, Vol. 25, págs. 577–586.
17. de Paiva, C. S., Pflugfelder, S. C., Ng, S. M. et al. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome 2019, *The Cochrane database of systematic reviews*, Vol. 9, pág. CD010051.
18. Tuan, H. I., Chi, S. C., & Kang, Y. N. An Updated Systematic Review With Meta-Analysis Of Randomized Trials On Topical Cyclosporin A For Dry-Eye Disease. 2020, *Drug design, development and therapy*, Vol. 14, págs. 265–274.
19. Wirta, D. L., Torkildsen, G. L., Moreira, H. R. A Clinical Phase II Study to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of Waterfree Cyclosporine Formulation for Treatment of Dry Eye Disease. 2019, *Ophthalmology*, Vol. 126, págs. 792–800.
20. Gómez-Garzón M, Martínez-Ceballos MA, Gómez-López A, et al. Nanotechnology applications in ophthalmology: an update. 2020, *Rev Mex Oftalmol*, Vol. 94, págs. 199-210.
21. Halasz, K., Kelly, S. J., Iqbal, M. T. Micro/Nanoparticle Delivery Systems for Ocular Diseases. 2019, *Assay and drug development technologies*, Vol. 17, págs. 152–166.
22. Mandal, A., Gote, V., Pal, D. et al. Ocular Pharmacokinetics of a Topical Ophthalmic Nanomicellar Solution of Cyclosporine (Cequa®) for Dry Eye Disease. 2019, *Pharmaceutical research*, Vol. 36, pág. 36.
23. Yu, Y., Chen, D., Li, Y. Improving the topical ocular pharmacokinetics of lyophilized cyclosporine A-loaded micelles: formulation, in vitro and in vivo studies. 2018, *Drug delivery*, Vol. 25, págs. 888–899.
24. Gómez Rodríguez L, Albornoz López R, Giménez Gómez R. Análisis de una serie de casos tratados con tacrolimus 0,02% pomada oftálmica. 2016, *Rev. OFIL*, 26;3:175-183.
25. Moscovici BK, Holzchuh R, Sakassegawa-Naves FE, et al. Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: Prospective double-blind randomized study. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015 Oct;38(5):373-8.
26. O'Neil EC, Henderson M, Massaro-Giordano M, et al. Advances in dry eye disease treatment. 2019. *Curr Opin Ophthalmol*. Vol. 30, págs. 166-178.
27. Donnenfeld, E. D., Perry, H. D., Nattis, A. S et al. Lifitegrast for the treatment of dry eye disease in adults. *Expert opinion on pharmacotherapy*, Vol. 18, págs. 1517–1524.
28. Keating GM. Lifitegrast Ophthalmic Solution 5%: A Review in Dry Eye Disease., *Drugs*, Vol. 77, págs. 201–208.
29. Chan, C. C., & Prokopich, C. L. Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% for Treatment of Dry Eye Disease: Overview of Clinical Trial Program. 2019, *J Pharm Pharm Sci*, Vol. 22, págs. 49–56.
30. Jurišić Dukovski, B., Juretić, M., Bračko, D. et al. Functional ibuprofen-loaded cationic nanoemulsion: Development and optimization for dry eye disease treatment. 2019, *Int. J. Pharm.*, Vol. 576, pág. 118979.
31. Luo, L. J., & Lai, J. Y. Epigallocatechin Gallate-Loaded Gelatin-g-Poly(N-Isopropylacrylamide) as a New Ophthalmic Pharmaceutical Formulation for Topical Use in the Treatment of Dry Eye Syndrome. 2017, *Scientific reports*, Vol. 7, pág. 9380.
32. Ren, T., Lin, X., Zhang, Q. et al. Encapsulation of Azithromycin Ion Pair in Liposome for Enhancing Ocular Delivery and Therapeutic Efficacy on Dry Eye. 2018, *Mol. Pharm.*, Vol. 15, págs. 4862–4871.
33. Thulasi P, Djalilian AR. Update in Current Diagnostics and Therapeutics of Dry Eye Disease. 2017, *Ophthalmology*, Vol. 124, págs. S27-S33.
34. Franchini, M., Cruciani, M., Mengoli, C. et al. Serum eye drops for the treatment of ocular surface diseases: a systematic review and meta-analysis. 2019, *Blood transfusion*, Vol. 17, págs. 200–209.
35. Best, A. L., Labetoulle, M., Legrand, M. et al. Punctal and canalicular plugs: Indications, efficacy and safety. 2019, *Journal francais d'ophtalmologie*, Vol. 42, págs. e95–e104.
36. Ervin, A. M., Law, A., & Pucker, A. D. Punctal occlusion for dry eye syndrome: summary of a Cochrane systematic review. 2019, *Br. J. Ophthalmol.*, Vol. 03, págs. 301–306.
37. Ervin, A. M., Law, A., & Pucker, A. D. Punctal occlusion for dry eye syndrome. 2017, *Cochrane Database Syst Rev*, Vol. 26;6, pág. CD006775.
38. Friedman NJ, Butron K, Robledo N, et al. A nonrandomized, open-label study to evaluate the effect of nasal stimulation on tear production in subjects with dry eye disease. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:795-804.



Edita: Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia. C.E.I.M.
Jaime I, n.º 1 - Telf.: 968 27 74 56 – 30008 MURCIA
Depósito Legal: MU-592-1993 • **ISSN:** 2172 - 7627
Diseño y Fotocomposición: Krealia Comunicación