



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Uso de terapia antifactor de crecimiento vascular endotelial en patología corneal



Tomás Rojas\*, Cristian Cumsille, Rodrigo Castillo, Daniel García, Álvaro Henríquez, Rodrigo Lacroix y Javier Corvalan

Servicio de Oftalmología, Departamento de Córnea, Hospital San Juan de Dios, Santiago de Chile, Chile

Recibido el 2 de diciembre de 2013; aceptado el 19 de marzo de 2014  
Disponibile en Internet el 4 de julio de 2014

### PALABRAS CLAVE

Neovascularización;  
Bevacizumab;  
Ranibizumab;  
Córnea;  
Antifactor de  
crecimiento vascular  
endotelial

### Resumen

**Objetivo:** Generar una revisión actualizada sobre el uso de anti-VEGF en el tratamiento de trastornos neovasculares que afectan estructuras del segmento anterior del ojo, principalmente la corneal.

**Método:** Se realizó una búsqueda sistematizada mediante [MeSHTerms] en MEDLINE, LICACS, web of knowledge, Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, SCISEARCH, con los términos específicos córnea, bevacizumab, anti-VEGF y ranibizumab. La selección fue realizada por 2 revisores independientes.

**Resultados:** Se seleccionaron 37 artículos que incluyen desde ensayos clínicos aleatorizados hasta estudios experimentales en animales.

La respuesta a la terapia anti-VEGF es variable, en función del tipo de lesiones, la cronicidad y la extensión corneal de la neovascularización, el proceso de la enfermedad, la formulación de medicamento y su vía de administración. Los agentes anti-VEGF son especialmente efectivos cuando se administran precozmente, antes de que ocurran cambios anatómicos.

La vía de administración tiene un papel fundamental. Así, la vía subconjuntival puede ser más apropiada para la neovascularización focal, profunda y periférica, mientras que la neovascularización superficial difusa con afectación corneal central puede tratarse mejor a través de la aplicación tópica.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en ensayos en animales y en humanos junto con la tolerancia de los pacientes ofrecen una perspectiva alentadora para el papel potencial de agentes anti-VEGF en el tratamiento de la neovascularización del segmento anterior. Es necesaria la realización de ensayos clínicos controlados aleatorizados para establecer a largo plazo la seguridad, la eficacia y las pautas de dosificación para el uso de anti-VEGF en la neovascularización corneal.

© 2013 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia: Doble Almeida 1730, Ñuñoa, Santiago de Chile CP: 7750029.  
Correo electrónico: rojas.tomas@gmail.com (T. Rojas).

**KEYWORDS**

Neovascularization;  
Bevacizumab;  
Ranibizumab;  
Cornea;  
Anti-vascular  
endothelial growth  
factor

**Use of anti-vascular endothelial growth factor therapy in corneal disease****Abstract**

*Objective:* To generate an updated review on the use of anti-VEGF for the treatment of neovascular disorders affecting structures in the anterior segment of the eyeball, especially the cornea.

*Method:* A systematic research was performed on MEDLINE, LICACS, web of knowledge, Cochrane Library, EMBASE, CINAHL and SCISEARCH using the MeSH Terms cornea, bevacizumab, anti-VEGF and ranibizumab. The selection was made by 2 independent reviewers.

*Results:* Thirty-seven articles were selected ranging from randomized clinical trials to experimental animals studies.

The response to the anti-VEGF therapy is variable depending on the type of lesion, chronicity and the corneal extension of the neovascularization, course of the illness, drug formulation, and route of administration. The anti-VEGF agents are specially effective when administered early in an early state of the illness, before anatomical alterations occur.

The route of administration plays a significant role. The subconjunctival route might be more appropriate for the focal, deep and peripheral neovascularization, while cases of diffuse and superficial neovascularization with central corneal affectation may be best treated with topical application.

*Conclusions:* The results obtained from the human and animal trials along with the tolerance of the patients provide a promising perspective for the potential role of anti-VEGF agents in the treatment of anterior segment neovascularization. Randomized controlled trials are needed to establish long-term safety, efficacy and dosing guidelines for the use of anti-VEGF in the treatment of corneal neovascularization.

© 2013 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

**Introducción**

La córnea es un tejido conectivo normalmente avascular y transparente que sirve como barrera mecánica, siendo la superficie refractiva anterior del ojo<sup>1</sup>. La transparencia corneal está en relación directa con un balance complejo entre sus componentes celulares y capas histológicas<sup>2</sup>.

La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos a partir de vasos sanguíneos preexistentes y corresponde a un proceso clave en la patogenia de un gran número de trastornos que afectan el segmento anterior del ojo.

La córnea, normalmente avascular, se puede vascularizar en situaciones de desequilibrio entre los estímulos angiogénicos y antiangiogénicos, las cuales conllevan una gran producción de factores proangiogénicos (factores de crecimiento vascular endotelial [VEGF]), factor de crecimiento básico de fibroblastos y metaloproteinasas) y una deficiencia en los factores antiangiogénicos (receptor soluble VEGF-2 [sVEGFR-2 o sflt-1, factor derivado del epitelio, angiostatina y endostatina])<sup>3</sup>. El VEGF es una glucoproteína homodimérica de 48 kDa. El VEGF-A (VEGF165) es el miembro más importante de esta familia de proteínas<sup>4</sup>. Otros miembros incluyen el factor de crecimiento placentario (PlGF), VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D, VEGF-E y VEGF-F. Los VEGF promueven la proliferación del endotelio vascular, la migración y la formación de vasos. También aumentan la filtración vascular y promueven la quimiotaxis de monocitos y la producción de células B en ratones, indicando un papel clave del VEGF en

la inflamación<sup>5</sup>. El VEGF se une a 2 miembros de receptores de la familia tirosina cinasa, receptor (VEGFR)-1 y VEGFR-2, también conocidos como Flt-1 y KDR respectivamente<sup>1</sup>. El VEGFR-2 es considerado como el principal receptor VEGF y media los efectos proliferativos de VEGF en las células del endotelio. La unión de VEGF con VEGFR-2 induce la dimerización y la autofosforilación subsecuente de los receptores por dominios cinasa intracelulares, lo que genera una señal intracelular mitógena y proliferativa<sup>6</sup>. El VEGF-C y el VEGF-D se unen al VEGFR-3, otro miembro de receptores tirosina cinasa.

Existe una gran variedad de trastornos que pueden inducir la neovascularización (NV) corneal, tales como las enfermedades inflamatorias, infecciosas, degenerativas y traumáticas<sup>7</sup>. La NV es una causa mayor de ceguera, afecta al 4.14% de los pacientes que solicitan evaluación de urgencia, aproximadamente 1.4 millones de personas al año<sup>8</sup>.

Existen reportes que indican que las enfermedades infecciosas, el uso extendido de lentes de contacto y la vascularización secundaria al trasplante de córnea son las causas principales de NV corneal<sup>9</sup>. Los tratamientos actuales de la NV corneal incluyen antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, terapia fotodinámica, fotocoagulación con láser, diatermia con aguja fina y trasplante de conjuntiva, limbo y membrana amniótica<sup>9-11</sup>. Todas estas opciones tienen una eficacia clínica limitada y múltiples efectos adversos, entre los cuales se incluyen especialmente el aumento de la presión intraocular y el desarrollo de la opacidad capsular posterior.

Ninguno de los tratamientos antes mencionados apunta hacia los mediadores moleculares de la angiogénesis.

La necesidad de VEGF para la NV corneal fue demostrada por primera vez en un modelo en ratones<sup>12</sup>. Se produjo un aumento del VEGF como consecuencia de la herida corneal y posteriormente la NV de esta, la cual fue bloqueada por anticuerpos anti-VEGF.

Numerosos estudios y ensayos clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de los agentes anti-VEGF bevacizumab (Avastin; Genentech/Roche), ranibizumab (Lucentis; Genentech/Roche), y pegaptanib (Macugen; EyeTech, Inc) en el tratamiento de patología retiniana<sup>13-15</sup>.

Existen múltiples estudios recientes que demuestran la eficacia de los agentes anti-VEGF frente a la NV corneal.

Se ha mostrado la utilidad de los anti-VEGF en reducir la NV corneal en modelos animales y humanos, lo cual constituye un éxito terapéutico inicial, demostrando una reducción parcial de la NV a través de administración tópica, subconjuntival e intraocular de bevacizumab<sup>1,10,16-19</sup>.

Existen múltiples estrategias anti-VEGF, incluyendo el uso de anticuerpos anti-VEGF, (bevacizumab), derivados de anticuerpos (ranibizumab), aptámeros de ácido nucleico (pegaptanib), VEGF-trap, ARN de interferencia e inhibidores de la tirosina cinasa (lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib), los cuales están disponibles en diferentes campos de la medicina<sup>20</sup>.

El ranibizumab es el fragmento F<sub>ab</sub> del mismo anticuerpo usado para crear el bevacizumab, pero se ha depurado su afinidad para unirse al VEGF-A. El pegaptanib es un aptámero ribonucleico de 24 bases que une específicamente la isoforma VEGF-165; fue el primer agente anti-VEGF aprobado por la FDA para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Su especificidad a la isoforma VEGF-165 puede explicar su menor efecto al compararlo con ranibizumab y bevacizumab.

El VEGF-trap creado combinando el segundo dominio de VEGFR-1 y el tercer dominio de VEGFR-2 con un fragmento IgGfc<sup>21</sup> es el bloqueador con mayor afinidad actualmente en uso, actúa como receptor señuelo para todas las isoformas de VEGF-A, además de unir PIGF-1 y PIGF-2. Otra ventaja potencial de VEGF-trap es su mayor vida media; la actividad de unión de VEGF-trap al día 79 de la inyección es comparable al día 30 postinyección de ranibizumab<sup>21</sup>.

Otra aproximación terapéutica al tratamiento anti-VEGF es el uso de los ARN silenciadores (siRNA, del inglés *small interfering RNA*) para inhibir los genes de VEGF. Los siRNA son fragmentos ARN doble hebra que son homólogos a los genes que deben suprimir. Después de procesados, una ARNasa III los incorpora al ARN induciendo complejos silenciadores que degradan el ARNm de una manera específica<sup>22,23</sup>.

Los siRNA no se replican en células de mamíferos<sup>22</sup> y pueden tener solo efectos transitorios, sin embargo se está probando el agente siRNA, bevasiranib y SIRNA-027 (su objetivo es VEGF y VEGFR-1 respectivamente). VEGF siRNA reduce la expresión y secreción de VEGF en células corneales humanas in vitro y la NV corneal en ratones in vivo<sup>24-27</sup>.

Dentro de las características del VEGF, además de estimular la angiogénesis y linfangiogénesis se le considera quimiotáctico para los macrófagos e inductor de su activación, por ende los fármacos anti-VEGF no solo inhiben la NV sino también pueden desempeñar un papel en la remodelación corneal<sup>28</sup>.

## Métodos

La revisión sistemática de la literatura fue realizada por 2 investigadores independientes en abril del 2013 y actualizada en octubre del 2013. No hubo restricción por idioma y se revisó la literatura gris. Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE, LICACS, web of knowledge, Cochrane Library, EMBASE, CINAHL y SCISEARCH, en las cuales se realizó la búsqueda de términos específicos «cornea» [MeSH-Terms] OR of «bevacizumab» [Text Word] + «anti-VEGF» [MeSH-Terms] OR «Ranibizumab» [Text Word]. Los artículos fueron seleccionados por un revisor final con el apoyo de la biblioteca oftalmológica de la Sociedad Chilena de Oftalmología. Se incluyeron 37 artículos: un metaanálisis, 8 revisiones/actualizaciones, 2 ensayos clínicos aleatorizados en humanos, 14 ensayos clínicos prospectivos en ratones, un ensayo clínico prospectivo en bovinos, 7 series de casos intervencionales no aleatorizados en humanos, 2 casos clínicos y 2 cartas al editor. Se realizó un análisis por separado de lo publicado según las distintas patologías de polo anterior considerándose: injerto corneal, quemaduras por álcali, herpes, pterigión y enfermedades alérgicas e inmunológicas del segmento anterior.

## Injerto corneal

El rechazo del aloinjerto es una de las principales causas de fracaso de las queratoplastias penetrantes y, por lo tanto, una indicación principal para la repetición de las mismas<sup>29</sup>. Uno de los factores de riesgo más comunes que contribuyen al rechazo del injerto es la NV<sup>30-32</sup>. El riesgo de una reacción inmune es de aproximadamente un 50% en una córnea vascularizada en comparación con el 10% en una avascular<sup>17,33</sup>.

En animales, se ha documentado el aumento en la tasa de supervivencia del injerto después del tratamiento con anti-VEGF<sup>34-36</sup>.

En relación con los vasos sanguíneos corneales, existen pequeños vasos linfáticos, en su mayoría invisibles bajo la lámpara de hendidura, lo cual conduce a un mayor riesgo de rechazo del injerto<sup>23</sup>.

En los últimos años, se ha intentado disminuir o eliminar los factores de riesgo de rechazo del injerto implementándose mejoras en las técnicas quirúrgicas, en las interfaces, en los pareamientos de histocompatibilidad, en la respuesta inmune modulada por fármacos y en el cierre de los vasos sanguíneos patológicos utilizando láser argón, diatermia y terapia fotodinámica<sup>37,38</sup>.

Los esteroides continúan siendo el tratamiento de elección para controlar la NV y reducir el riesgo de rechazo del injerto, aunque no siempre son eficaces y tienen significativas limitaciones en su capacidad de reducir o eliminar la NV crónica<sup>7</sup>.

Múltiples estudios han documentado el papel de la linfangiogénesis en la patogénesis del rechazo del injerto corneal<sup>17,39</sup>. Estos manifiestan la capacidad de inhibir el crecimiento de los vasos linfáticos en el ojo humano basándose en que los compuestos anti-VEGF no solo median la hemangiogénesis sino también la linfangiogénesis, lo cual es de particular importancia para el pronóstico de esta patología<sup>17,28</sup>.

Recientemente, se han publicado informes clínicos con resultados dispares sobre la eficacia y seguridad del bevacizumab en el tratamiento de la NV corneal asociada a rechazo de injertos en humanos. Harooni et al.<sup>40</sup> publicaron un caso de rechazo del injerto con vascularización del estroma en el que hubo una gran disminución de la NV con una sola inyección subconjuntival de bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml), lográndose la recuperación de la agudeza visual prerrechazo (20/400) en un mes, lo cual se mantuvo estable durante 5 meses de seguimiento. Erdurmus y Totan<sup>41</sup> publicaron resultados mixtos con relación a la aplicación subconjuntival de bevacizumab en un caso de rechazo del injerto, con respuesta parcial al tratamiento. Bock et al.<sup>17</sup> también publicaron un caso de NV corneal postrasplante con respuesta parcial.

El uso de VEGF-trap en modelos murinos en trasplantes corneales de bajo y alto riesgo ha aumentado las tasas de supervivencia. Cursiefen et al. mostraron que la hematogénesis y linfangiogénesis ocurren normalmente en córneas sanas, siendo ambos procesos reducidos por la neutralización rápida del VEGF por el VEGF-trap según un patrón dosis dependiente<sup>28</sup>. Esto resultó en una mejora de la supervivencia del injerto en el grupo tratado vs. el grupo control (78% vs. 40%;  $p < 0.05$ ). Estudios posteriores que modelaron córneas de alto riesgo también demostraron un aumento en la supervivencia del injerto posterior a la administración de VEGF-trap; entre ellos se reportó una supervivencia del 23% en el grupo tratado vs 0% en el grupo control ( $p = 0.007$ ), mientras que otro estudio demostró tasas de supervivencia de 36% en el grupo tratado vs. 9% en el grupo control ( $p > 0.05$ )<sup>8,42</sup>.

Parece ser que al reducir la NV, el contacto directo entre el injerto y los vasos vecinos es eliminado (o significativamente reducido), lo que previene la sensibilización inmediata donante-específica creada por los vasos linfáticos cercanos. Esto puede permitir la instalación de mecanismos tolerogénicos para promover y mantener la supervivencia del injerto.

La inhibición de la cascada de cinasas conlleva una mayor supervivencia del injerto en ratones<sup>43</sup>. El PTK/ZK es un inhibidor de la tirosina cinasa que bloquea todos los receptores VEGFR (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), mientras que el inhibidor de la tirosina cinasa ZK911 ha demostrado bloquear el VEGF-2. En lo que respecta al tratamiento, estos agentes inhibidores de la angiogénesis y linfangiogénesis tienen ventajas sobre otros agentes anti-VEGF, ya que inhiben casi todos los receptores VEGF con alta potencia y, además, se absorben vía oral<sup>44</sup>.

En conclusión, la aplicación local de bevacizumab es una intervención terapéutica tanto para la NV corneal asociada a rechazo de trasplantes, como para los pacientes en riesgo de rechazo como consecuencia de la NV corneal previa a la cirugía. Sin embargo, falta mayor desarrollo de ensayos clínicos y seguimientos más prolongados.

## Neovascularización corneal secundaria a quemaduras por álcalis

La NV corneal y opacificación posterior a una causticación por quemadura con álcalis corresponde a la forma más devastadora de quemadura química y a una frecuente causa

de ceguera<sup>7,45</sup>. Este proceso se caracteriza por muerte celular, invasión de neovasos y opacificación de la córnea por la transdiferenciación de los keratocitos a miofibroblastos  $\alpha$ -SMA positivos<sup>46</sup>.

El VEGF regula importantes características de la conjuntivalización corneal: la aparición de células caliciformes y la NV<sup>47</sup>. Existen múltiples estudios en modelos murinos sobre el uso de antiangiogénicos en causticaciones corneales por álcalis con resultados alentadores (disminución del 28% de la NV corneal con uso de bevacizumab vs. placebo)<sup>48</sup>. Además de su acción antineovascular, el bevacizumab tópico ha demostrado reducir la infiltración por células inflamatorias y citocinas<sup>49</sup>.

Estudios experimentales han demostrado que la NV comienza poco después del trauma químico<sup>50,51</sup>. El nivel de VEGF aumenta significativamente 6 h después de la quemadura alcanzando su máximo a las 12-48 h<sup>52,53</sup> con una segunda alza a los 4 a 8 días<sup>54</sup>. La NV se desarrolla partir del tercer día, alcanzando su máximo desarrollo al quinto día y disminuyendo después de 7-10 días<sup>55</sup>.

Diversos estudios proponen diferentes formas de administración del fármaco, siendo la aplicación tópica y subconjuntival de bevacizumab eficaz en modelos experimentales<sup>54-56</sup>. Manzano et al.<sup>57</sup> observaron una disminución de un 40% de NV corneal en ratas tras la administración de 4 mg/ml de gotas de bevacizumab por vía tópica 2 veces al día.

A pesar de la gran experiencia en animales, existe poca literatura sobre la terapia anti-VEGF para quemaduras químicas en córneas de seres humanos, aunque los informes preliminares son alentadores<sup>58,59</sup>.

## Herpes

La queratitis estromal (QE) por virus herpes simple es una de las principales causas de morbilidad ocular en personas jóvenes y de mediana edad<sup>60</sup>. Un evento importante en la patogénesis temprana de la QE es la NV de la córnea<sup>61</sup>, la cual puede ser extensa, llegando incluso a invadir la córnea central. Las células inflamatorias fácilmente hacen diapedesis desde los vasos al tejido estromal, lo cual conduce a la opacidad, la cicatrización y finalmente al deterioro de la visión.

La evidencia actual sugiere que la infección por virus herpes simple altera el equilibrio normal entre los estímulos angiogénicos y antiangiogénicos, lo cual conduce a la NV<sup>62</sup>, sin embargo, no existe aún una terapia definitiva para QE por virus herpes simple.

Datos recientes demuestran que la neutralización del VEGF-A revierte no solo la angiogénesis y la linfangiogénesis, sino también interfiere con el reclutamiento de las células inflamatorias hacia la córnea. Los anticuerpos anti-VEGF se ligan al VEGFR-1 y consecuentemente inhiben la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos<sup>28</sup>.

La inflamación persistente es un signo típico de QE y, aunque las células dendríticas, macrófagos y CD4(+) desempeñan un papel importante en la inducción de la enfermedad, los neutrófilos son considerados el principal tipo celular involucrado en la destrucción de la arquitectura corneal<sup>63</sup>.

Se ha demostrado que las células epiteliales y fibroblastos de pacientes con QE expresan citocinas, las cuales

perpetúan la respuesta inflamatoria con un aumento en la expresión de moléculas citotóxicas, con el consecuente daño al tejido<sup>64</sup>. La interleucina 17 y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos tienen un papel crítico en este proceso<sup>65</sup>.

Sin embargo, los nuevos agentes terapéuticos que bloquean estos mediadores no bloquean el influjo de estas células al estroma corneal.

Los recientes informes sobre QE han identificado al VEGF como una molécula altamente expresada en el ojo infectado, producida en el epitelio de la córnea afectada por el virus y en el subyacente estroma, donde los antígenos virales pueden ser indetectables<sup>33</sup>.

Algunos estudios clínicos han mostrado resultados discordantes y han sido realizados con diferencias fundamentales en sus métodos; Bahar et al.<sup>58</sup> reportaron 3 casos de QE, 2 de los cuales respondieron parcialmente a la inyección de bevacizumab subconjuntival.

Carrasco<sup>66</sup> reportó el caso de un paciente con QE cuya NV corneal respondió claramente tras inyección subconjuntival de bevacizumab una semana después de la inyección, sin recidiva hasta aproximadamente 3 meses más tarde. Cheng et al.<sup>67</sup> realizaron un estudio prospectivo de 18 pacientes con NV corneal, demostrando que los pacientes con QE responden mejor al uso de bevacizumab tópico que los pacientes con rechazo de injerto penetrante. El mismo estudio evidencia un 17% de pacientes no respondedores, destacando que la mayoría fueron pacientes con QE.

Existe en esta patología un gran vacío de ensayos clínicos aleatorizados y evidencia de calidad.

## Pterigión

El pterigión se caracteriza por la invasión de tejido fibrovascular de la conjuntiva bulbar a la córnea<sup>68</sup>. Aunque tradicionalmente descrito como una enfermedad degenerativa, el pterigión está más íntimamente asociado con la inflamación y la proliferación fibrovascular progresiva. La formación y la progresión de pterigión requieren NV y VEGF dentro de su fisiopatología<sup>69</sup>.

Lekhanont et al.<sup>70</sup> realizaron un estudio clínico aleatorizado con 80 pacientes, investigando la eficacia y seguridad del bevacizumab subconjuntival en la recurrencia de pterigión. Solo demostraron reducción de la vascularización conjuntival parcial y transitoria, sin disminución de la recurrencia.

Los estudios publicados muestran resultados dispares y hacen pensar que la terapia anti-VEGF no es una herramienta útil en esta patología<sup>71-73</sup>.

## Enfermedades alérgicas e inmunológicas del segmento anterior

Las citocinas de células inflamatorias alérgicas pueden inducir la producción de VEGF en fibroblastos conjuntivales y puede desempeñar un papel crucial en la NV y la formación de papilas gigantes en queratoconjuntivitis atópica y vernal<sup>74</sup>.

Los informes de casos en esta área incluyen uso tópico de anti-VEGF en un paciente con penfigoide ocular con mala respuesta a esteroides<sup>75</sup>. El paciente respondió

moderadamente al tratamiento. Hay también un informe de aplicación tópica de bevacizumab (25 mg/ml 4 veces al día durante 3 meses) en 3 ojos de 2 pacientes con síndrome de Stevens-Johnson. Al final del período de estudio, la agudeza visual mejoró en los 3 ojos, con una disminución de la NV córnea, opacidad e inyección conjuntival sin ningún tipo de reacción adversa<sup>76</sup>.

La terapia anti-VEGF puede ser un complemento útil en el tratamiento de enfermedades oculares alérgicas e inmunológicas, especialmente en los casos graves que no responden a terapia habitual. Sin embargo, debido al daño sostenido de estas patologías no se aprecian resultados tan favorables como los observados en lesiones transitorias.

## Bevacizumab versus ranibizumab

Stevenson et al.<sup>77</sup> analizaron 2 estudios prospectivos<sup>78,79</sup> con metodología similar, uno con 9 pacientes intervenidos con ranibizumab tópico y otro con 20 pacientes con bevacizumab en la misma formulación. Se evidenció superioridad del ranibizumab en la cuantía y velocidad de reducción del área de NV, el calibre de los vasos y el área de invasión corneal, sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre ambos estudios.

Se requieren de estudios clínicos aleatorizados con un número mayor de pacientes para evaluar las diferencias reales entre estos 2 fármacos, no existiendo actualmente evidencia clara de superioridad de uno sobre el otro en NV corneal.

## Conclusiones

La impresionante respuesta a corto plazo y buena tolerancia de los pacientes plantean resultados alentadores para el posible papel de agentes anti-VEGF en el tratamiento de trastornos neovasculares del segmento anterior. La respuesta a la terapia anti-VEGF es variable, en función de la cantidad de cicatrices, la cronicidad y la extensión de la NV corneal, el proceso de la enfermedad, y la formulación del medicamento y su vía de administración. Parece fundamental en el futuro el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados que permitan evaluar el impacto real del uso de anti-VEGF en patología corneal.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ahmed A, Berati H, Nalan A, et al. Effect of bevacizumab on corneal neovascularization in experimental rabbit model. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37:730-6.
2. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:588-98.

3. Avila MP, Farah ME, Santos A, et al. Three-year safety and visual acuity results of epimacular 90 strontium/90 yttrium brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2012;32:10–8.
4. Ferrara N, Houck KA, Jakeman LB, et al. The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *J Cell Biochem*. 1991;47:211–8.
5. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9:669–76.
6. Klettner A, Roeder J. Treating age-related macular degeneration-interaction of VEGF-antagonists with their target. *Mini Rev Med Chem*. 2009;9:1127–35.
7. Chang JH, Gabison EE, Kato T, et al. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12:242–9.
8. Bachmann BO, Bock F, Wiegand SJ, et al. Promotion of graft survival by vascular endothelial growth factor a neutralization after high-risk corneal transplantation. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:71–7.
9. Lee P, Wang CC, Adamis AP. Ocular neovascularization: An epidemiologic review. *Surv Ophthalmol*. 1998;43:245–69.
10. Chu HS, Hu FR, Yang CM, et al. Subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization associated with lipid deposition. *Cornea*. 2011;30:60–6.
11. Shakiba Y, Mansouri K, Arshadi D, et al. Corneal neovascularization: Molecular events and therapeutic options. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2009;3:221–31.
12. Amano S, Rohan R, Kuroki M, et al. Requirement for vascular endothelial growth factor in wound-and-inflammation-related corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:18–22.
13. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006;19:361–72.
14. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: Third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1606–11.
15. Ghazi NG. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration (ABC Trial): Multicenter randomized double-masked study. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010;3:747–52.
16. Avisar I, Weinberger D, Kremer I. Effect of subconjunctival and intraocular bevacizumab injections on corneal neovascularization in a mouse model. *Curr Eye Res*. 2010;35:108–15.
17. Bock F, König Y, Dietrich T, et al. Inhibition of angiogenesis in the anterior chamber of the eye. *Ophthalmologe*. 2007;104:336–44.
18. Bock F, König Y, Kruse F, et al. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:281–4.
19. Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N, et al. Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: Results of a prospective, open-label, non comparative study. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:381–9.
20. Campa C, Harding SP. Anti-VEGF compounds in the treatment of neovascular age related macular degeneration. *Curr Drug Targets*. 2011;12:173–81.
21. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:11393–8.
22. Dykxhoorn DM, Novina CD, Sharp PA. Killing the messenger: Short RNAs that silence gene expression. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4:457–67.
23. Fire A, Xu S, Montgomery MK, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391:806–11.
24. Kim B, Tang Q, Biswas PS, et al. Inhibition of ocular angiogenesis by siRNA targeting vascular endothelial growth factor pathway genes: Therapeutic strategy for herpetic stromal keratitis. *Am J Pathol*. 2004;165:2177–85.
25. Murata M, Takamami T, Shimizu S, et al. Inhibition of ocular angiogenesis by diced small interfering RNAs (siRNAs) specific to vascular endothelial growth factor (VEGF). *Curr Eye Res*. 2006;31:171–80.
26. Singh N, Higgins E, Amin S, et al. Unique homologous siRNA blocks hypoxia-induced VEGF up regulation in human corneal cells and inhibits and regresses murine corneal neovascularization. *Cornea*. 2007;26:65–72.
27. Zuo L, Fan Y, Wang F, et al. A siRNA targeting vascular endothelial growth factor-A inhibiting experimental corneal neovascularization. *Curr Eye Res*. 2010;35:375–84.
28. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest*. 2004;113:1040–50.
29. Weisbrod DJ, Sit M, Naor J, et al. Outcomes of repeat penetrating keratoplasty and risk factors for graft failure. *Cornea*. 2003;22:429–34.
30. Pleyer U, Steuhl KP, Weidle EG, et al. Corneal graft rejection: Incidence, manifestation, and interaction of clinical subtypes. *Transplant Proc*. 1992;24:2034–7.
31. Price MO, Thompson Jr RW, Price Jr FW. Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1087–92.
32. Wagoner MD, Ba-Abbad R, Sutphin JE, et al. Corneal transplant survival after onset of severe endothelial rejection. *Ophthalmology*. 2007;114:1630–6.
33. Maier P, Bohringer D, Reinhard T. Clear graft survival and immune reactions following emergency keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:351–9.
34. Gadkari SS. Evaluation of 19 cases of inadvertent globe perforation due to periocular injections. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55:103–7.
35. Rocher N, Behar-Cohen F, Pournaras JA, et al. Effects of rat anti-VEGF antibody in a rat model of corneal graft rejection by topical and subconjunctival routes. *Mol Vis*. 2011;17:104–12.
36. Yatoh S, Kawakami Y, Imai M, et al. Effect of a topically applied neutralizing antibody against vascular endothelial growth factor on corneal allograft rejection of rat. *Transplantation*. 1998;66:1519–24.
37. Reinhard T, Reis A, Böhringer D, et al. Systemic mycophenolate mofetil in comparison with systemic cyclosporin A in high-risk keratoplasty patients: 3 years' results of a randomized prospective clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239:367–72.
38. Reis A, Birnbaum F, Reinhard T. Systemic immunosuppressives after penetrating keratoplasty [en alemán]. *Ophthalmologe*. 2007;104:373–80.
39. Dietrich T, Bock F, Yuen D, et al. Cutting edge: Lymphatic vessels, not blood vessels, primarily mediate immune rejections after transplantation. *J Immunol*. 2010;184:535–9.
40. Harooni H, Reddy V, Root T, et al. Bevacizumab for graft rejection. *Ophthalmology*. 2007;114:1950.
41. Erdurmus M, Totan Y. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1577–9.
42. Bachmann BO, Luetjen-Drecoll E, Bock F, et al. Transient postoperative vascular endothelial growth factor (VEGF)-neutralisation improves graft survival in corneas with partly regressed inflammatory neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1075–80.
43. Hos D, Bock F, Dietrich T, et al. Inflammatory corneal (lymph)angiogenesis is blocked by VEGFR-tyrosine kinase inhibitor ZK 261991, resulting in improved graft survival after corneal transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:1836–42.
44. Natoli C, Perrucci B, Perrotti F, et al. Tyrosine kinase inhibitors. *Curr Cancer Drug Targets*. 2010;10:462–83.

45. Ling S, Qi C, Li W, et al. Crucial role of corneal lymphangiogenesis for allograft rejection in alkali-burned cornea bed. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37:874-83.
46. Lee JY, Lee KJ. Histological changes on the wound healing process of alkali burned mouse cornea. *J Korean Oph Opt Soc*. 2008;13:161-9.
47. Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. VEGF-dependent conjunctivalization of the corneal surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:117-23.
48. Ayhan D, Mustafa K, Feyza D. Comparison of the effects of bevacizumab and ranibizumab injection on corneal angiogenesis in an alkali burn induced model. *Int J Ophthalmol*. 2012;5.
49. Oh JY, Kim MK, Shin MS, et al. The anti-inflammatory effect of subconjunctival bevacizumab on chemically burned rat corneas. *Curr Eye Res*. 2009;34:85-91.
50. Gan L, Fagerholm P. Leukocytes in the early events of corneal neovascularization. *Cornea*. 2001;20:96-9.
51. Yan J, Zeng Y, Jiang J, et al. The expression patterns of vascular endothelial growth factor and thrombospondin 2 after corneal alkali burn. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2007;60:105-9.
52. Edelman JL, Castro MR, Wen Y. Correlation of VEGF expression by leukocytes with the growth and regression of blood vessels in the rat cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1112-23.
53. Mahoney JM, Waterbury LD. Drug effects on the neovascularization response to silver nitrate cauterization of the rat cornea. *Curr Eye Res*. 1985;4:531-5.
54. Yoeruek E, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al. Safety, penetration and efficacy of topically applied bevacizumab: Evaluation of eyedrops in corneal neovascularization after chemical burn. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:322-8.
55. Hurmeric V, Mumcuoglu T, Erdurman C, et al. Effect of subconjunctival bevacizumab (Avastin) on experimental corneal neovascularization in guinea pigs. *Cornea*. 2008;27:357-62.
56. Barros LF, Belfort Jr R. The effects of the subconjunctival injection of bevacizumab (Avastin) on angiogenesis in the rat cornea. *An Acad Bras Cienc*. 2007;79:389-94.
57. Manzano RP, Peyman GA, Khan P, et al. Inhibition of experimental corneal neovascularisation by bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol*. 2007;91:804-7.
58. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea*. 2008;27:142-7.
59. Williams S, Cheng SF, Dastjerdi MH, et al. Corneal neovascularization and the utility of topical VEGF inhibition: Ranibizumab (Lucentis) vs bevacizumab (Avastin). *Ocul Surf*. 2012;10:67-83.
60. Green LK, Pavan-Langston D. Herpes simplex ocular inflammatory disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46:27-37.
61. Zheng M, Schwarz MA, Lee S, et al. Control of stromal keratitis by inhibition of neovascularization. *Am J Pathol*. 2001;159:1021-9.
62. Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25:355-80.
63. Biswas PS, Rouse BT. Early events in HSV keratitis-setting the stage for a blinding disease. *Microbes Infect*. 2005;7:799-810.
64. Simon HU. Neutrophil apoptosis pathways and their modifications in inflammation. *Immunol Rev*. 2003;193:101-10.
65. Duan R, Remeijer L, van Dun JM, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor expression in human herpetic stromal keratitis: Implications for the role of neutrophils in HSK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:277-84.
66. Carrasco MA. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization in herpetic stromal keratitis. *Cornea*. 2008;27:743-5.
67. Cheng SF, Dastjerdi MH, Ferrari G, et al. Short-term topical bevacizumab in the treatment of stable corneal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:940-8.
68. Jin J, Guan M, Sima J, et al. Decreased pigment epithelium-derived factor and increased vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea*. 2003;22:473-7.
69. Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. Active matrilysin (MMP-7) in human pterygia: Potential role in angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:1963-8.
70. Lekhanont K, Patarakittam T, Thongphiew P. Randomized controlled trial of subconjunctival bevacizumab injection in impending recurrent pterygium: A pilot study. *Cornea*. 2012;31:155-61.
71. Wu PC, Kuo HK, Tai MH, et al. Topical bevacizumab eyedrops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium. *Cornea*. 2009;28:103-4.
72. Fallah MR, Khosravi K, Hashemian MN, et al. Efficacy of topical bevacizumab for inhibiting growth of impending recurrent pterygium. *Curr Eye Res*. 2010;35:17-22.
73. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Curr Eye Res*. 2008;33:23-8.
74. Abu El-Asrar AM, Al-Mansouri S, Tabbara KF, et al. Immunopathogenesis of conjunctival remodelling in vernal keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)*. 2006;20:71-9.
75. DeStafeno JJ, Kim T. Topical bevacizumab therapy for corneal neovascularization. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:834-6.
76. Uy HS, Chan PS, Ang RE. Topical bevacizumab and ocular surface neovascularization in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Cornea*. 2008;27:70-3.
77. Stevenson W, Cheng SF, Dastjerdi MH, et al. Corneal neovascularization and the utility of topical VEGF inhibition: Ranibizumab (Lucentis) vs bevacizumab (Avastin). *Ocul Surf*. 2012;10:67-83.
78. Ferrari G, Dastjerdi M, Okanobo A, et al. Topical ranibizumab as a treatment of corneal neovascularization. *Cornea*. 2013;32:992-7.
79. Cheng SF, Ferrari G, Okanobo A, et al. Short-term topical bevacizumab in the treatment of stable corneal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:940-8.