

## Terapias actuales en la vascularización corneal

### Current therapies in corneal vascularization

Yardanis Hernández Fernández<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8522-0859>

Zaadia Pérez Parra<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7019-3491>

Yereyni León Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9985-0245>

Mildrey Elsa Moreno Ramírez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6439-6732>

Yasary Brizuela Concepción<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2013-4116>

<sup>1</sup>Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [yordanishf@infomed.sld.cu](mailto:yordanishf@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

Una córnea transparente es esencial para una excelente visión; es por eso que es avascular. Pero existen condiciones que favorecen la invasión de neovasos al tejido corneal, como infecciones, inflamación, hipoxia, trauma, entre otras, que reducen la calidad visual y en algunos casos llegan hasta la pérdida de esta. La neovascularización corneal representa un problema importante de salud pública a nivel mundial. Se realizó una búsqueda automatizada con el objetivo de encontrar información actualizada sobre el tratamiento de la neovascularización corneal, para lo cual se utilizó la plataforma infomed. La información se resumió en el documento final. Sobre el tema, existe un progreso notable en el entendimiento de la patogénesis, el mejoramiento y la seguridad de los nuevos tratamientos. Los corticoesteroides y los agentes anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) continúan siendo los medicamentos de primera línea, usados principalmente para evitar la formación de los nuevos vasos, no así para vasos maduros, donde la mejor opción son los procedimientos quirúrgicos o combinados. Se necesitan más estudios experimentales, y los ya existentes deben ser utilizados en ensayos clínicos para investigar sobre la dosis segura y los efectos secundarios, y así

encontrar terapias radicales, más eficaces, que le den a los pacientes con neovascularización corneal la esperanza de una mejor calidad visual.

**Palabras clave:** Vascularización corneal; tratamiento farmacológico; láser, quirúrgico.

### **ABSTRACT**

A clear cornea is essential for excellent vision; that is why it is avascular. But there are conditions that favor the invasion of neovessels into the corneal tissue, such as infections, inflammation, hypoxia, trauma, among others, which reduce visual quality and in some cases even lose it. Corneal neovascularization represents a major public health problem worldwide. An automated search was carried out in order to find updated information on the treatment of corneal neovascularization, for which the infomed platform was used. The information was summarized in the final document. On the subject, there is notable progress in understanding the pathogenesis, improvement and safety of new treatments. Corticosteroids and anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) agents continue to be the first-line drugs, used mainly to prevent the formation of new vessels, not for mature vessels, where the best option is surgical or combined procedures. More experimental studies are needed; and the existing ones should be used in clinical trials to investigate the safe dose and side effects, and thus find radical and more effective therapies that give patients with corneal neovascularization the hope of better visual quality.

**Key words:** Corneal vascularization; Pharmacotherapy; laser, surgical.

Recibido: 31/05/2020

Aceptado: 21/06/2020

Una córnea transparente es esencial para una excelente visión, por lo que el ojo ha evolucionado para la nutrición de esta sin la necesidad de vasos sanguíneos. Es por eso que la córnea es avascular, y se nutre del humor acuoso,

de la película lagrimal y de los capilares limbares. Por su proximidad a la conjuntiva, el estroma periférico mantiene contacto con los vasos sanguíneos y linfáticos que no están presentes en la córnea central.

En el año 1787 el cirujano británico *Hunter* utilizó por primera vez el término angiogénesis, pero no fue hasta 1935 cuando realmente se empleó para describir la formación de neovasos en la placenta. En cuanto a la formación de nuevos vasos en la córnea, deberíamos referirnos como vascularización corneal, ya que la córnea sana es avascular. En la mayoría de las publicaciones científicas y entre la generalidad de los oftalmólogos se usa con frecuencia el término neovascularización corneal (NVC). Esta se produce cuando existen las condiciones que la favorecen: infección, inflamación, hipoxia, deficiencia de la barrera antiangiogénica del limbo, edema, trauma, degeneración y alteración de la inervación corneal.<sup>(1)</sup>

La formación de los nuevos vasos reduce la calidad visual por varios mecanismos: opacidad por depósito de lípidos, edema estromal, pannus superficial y/o profundo, además de la presencia física de los vasos, que bloquean y difractan la luz, y la alteración en la arquitectura de su pared induce aberraciones de alto orden.

La NVC representa un problema importante de salud pública a nivel mundial. Se estima que aproximadamente 1,4 millones de pacientes por año son afectados, y el 12 % sufre pérdida de la visión. En Estados Unidos de América un 4 % de la población tiene diagnóstico de vascularización corneal.<sup>(2)</sup>

Por ser una enfermedad que afecta la primera estructura del sistema óptico ocular y tener como consecuencia la pérdida de la visión en diferentes grados, y por ser considerada como un factor de alto riesgo para rechazo del injerto en los trasplantes corneales, el estudio de la fisiopatología y la búsqueda de nuevos tratamientos menos agresivos y eficaces que mantengan su efecto prolongado en el tiempo es el objetivo de muchas investigaciones que presentan tratamientos prometedores. Varios de estos estudios solo son aplicados en

modelo animal. Decidimos realizar la presente revisión bibliográfica para buscar información actualizada sobre el tratamiento de la neovascularización corneal.

## Privilegio angiogénico corneal

Se realizó una búsqueda automatizada sobre la neovascularización corneal teniendo en cuenta las publicaciones de los últimos cinco años. Se utilizó la plataforma Infomed, específicamente la Biblioteca Virtual de Salud (Ebsco, Hinari, PERii, SciELO Cuba, SciELO regional, PLoS Medicine, Pubmed Central, Biomed Central, DOAJ, Free Medical Journals). La referencia fue resumida para la elaboración del informe final.

En condiciones fisiológicas existen una serie de mecanismos que evitan que los vasos del plexo limbar invadan la córnea:

1. *Factores angiostáticos*: angiostatina, endostatina, trombospondina y factor derivado del epitelio pigmentario.
2. *Secuestro de factores angiogénicos*. Existen diversas proteínas, así como determinados receptores que unen y neutralizan los factores angiogénicos.
3. *Función angiostática del limbo*. Barrera física (por la renovación continua del epitelio corneal).<sup>(2)</sup>

## Mecanismo de la neovascularización corneal

Las arterias ciliares, ramas de la arteria oftálmica, se dividen para formar el plexo limbar. La NVC consiste en el crecimiento de vasos sanguíneos desde este plexo hacia la córnea, cuando el balance entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos se rompe. Es una respuesta patológica no específica, en la que la localización y el número de vasos reflejan la ubicación y la severidad de la respuesta inflamatoria.

Existen dos tipos de procesos de formación de nuevos vasos sanguíneos: la vasculogénesis y la angiogénesis. La vasculogénesis es la formación primaria de vasos sanguíneos a partir de precursores de la célula endotelial (angioblastos). Durante el desarrollo embrionario y la angiogénesis o neovascularización es definida como el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de capilares preexistentes.<sup>(3)</sup> Entre los factores angiogénicos se encuentran:<sup>(2)</sup>

- Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).
- Factor de crecimiento fibroblástico (FGF).
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- Activación de la matriz de metaloproteinasas (MMP).
- Interleuquina (IL) 1 y 6.
- Óxido nítrico.
- Factor de necrosis tumoral-alfa.
- IL 8.

*FGF*: Participa en la proliferación, la migración celular y la reparación tisular, estimulando diferentes tipos de células. La familia de los FGF está formada por 22 miembros, muchos de estos involucrados en el proceso de angiogénesis. Particularmente son los FGF-1 (FGF ácido), FGF-2 (FGF básico) los que actúan a nivel de las células endoteliales.<sup>(4)</sup> En el ojo, el FGF-2 es producido por las células epiteliales corneales, los fibroblastos estromales y las células endoteliales, que aumentan la tasa de curación de las heridas epiteliales al promover la cicatrización estromal y aumentar la proliferación celular. Las células endoteliales vasculares son estimuladas directamente por los FGF y su papel específico depende del entorno en el que se encuentre.<sup>(5,6)</sup>

*VEGF*: Descubierta en el año 1983, por su vital importancia en la formación y maduración de los vasos sanguíneos, se denominó inicialmente factor de permeabilidad vascular, por su característica de permeabilidad 50 000 veces mayor que la histamina. El descubrimiento de propiedades tales como la estimulación potente de la neovascularización y del crecimiento celular endotelial, motivó a la comunidad científica a nombrar esta sustancia como

factor de crecimiento vascular endotelial. Además de estimular la angio y linfangiogenesis, se le considera quimiotáctico para los macrófagos, e inductor de su activación.

Solo hemos destacado el papel del FGF y el VEGF. La familia de polipéptidos VEGF está compuesta por los subgrupos VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, y un factor de crecimiento placentario. El miembro de esta familia más ampliamente estudiado hasta el presente lo constituye el VEGF-A, que representa una proteína de 40kDa, involucrada en el aumento de la permeabilidad vascular y en la angiogénesis. La isoforma predominante en el ojo humano es VEGF-165.<sup>(2)</sup>

La angiogénesis puede ocurrir a diferentes niveles en la estructura corneal. Pueden aparecer vasos subepiteliales y en el estroma superficial, y en estados inflamatorios crónicos podemos encontrar vasos en el estroma medio y profundo.

*Inatomi* y otros autores introducen una clasificación clínica para determinar la severidad de la NVC:

*Grado 1:* NVC periférica.

*Grado 2:* NVC periférica y en media periferia.

*Grado 3:* NVC moderada afectando a toda la córnea.

*Grado 4:* NVC masiva afectando a toda la córnea.<sup>(3)</sup>

Para determinar la causa de la vascularización se debe interrogar al paciente en busca de antecedentes de enfermedades autoinmunes, accidentes como quemaduras oculares, y otros elementos como el uso prolongado de lentes de contacto. Se ha demostrado que la NVC es frecuente en este último grupo mencionado, por lo que se pueden clasificar a estos pacientes como de alto riesgo. En el año 2019 se reportó que más de 150 millones de personas a nivel mundial son portadores de lentes de contacto.<sup>(7)</sup>

## Tratamiento

Las opciones de tratamiento actuales para la NVC están restringidas por la eficacia limitada, los efectos adversos y la corta duración de la acción. El manejo se centra principalmente en la etiología subyacente y en la fisiopatología que la causa. Podemos dividir las en tres categorías:

- a) Farmacológico.
- b) Láser.
- c) Quirúrgico.

### Farmacológico

Frenan el desarrollo de nuevos vasos inmaduros en crecimiento, pero es menos efectivo sobre vasos maduros bien establecidos. En este grupo contamos principalmente con los fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores y los fármacos que bloquean la acción del VEGF.

*Corticoesteroides:* Su acción antiangiogénica responde a su efecto inhibitorio sobre las células del sistema inmune, que inhiben la síntesis de citocinas y la quimiotaxis, pero también actúan a nivel del endotelio vascular, e inhiben su proliferación y migración. Coincidimos con que -a pesar de sus conocidos efectos secundarios- son considerados como fármacos de primera línea en presencia de inflamación activa como, por ejemplo, la NVC asociada con rechazo inmune en queratoplastia. La prednisolona y la dexametasona son las de mayor potencia, en las que la principal vía de administración es la tópica, y también se ha descrito la inyección de triamcinolona subtenoniana en el tratamiento de la NVC.<sup>(2,3,8)</sup>

*Agentes anti-VEFG:* En la actualidad disponemos de varios fármacos que actúan como antiangiogénicos (de vasos sanguíneos y linfáticos), que bloquean la acción del VEGF: bevacizumab (Avastin), ranibizumab (Lucentis), pegaptanib (Macugen) o aflibercept (Eylea).

El tratamiento anti-VEGF es importante durante el crecimiento activo de los vasos, que se caracteriza por la presencia de vasos sanguíneos inmaduros que dependen de factores pro-angiogénicos para la proliferación. Los fármacos anti-VEGF, además de inhibir la vascularización, desempeñan un papel en la remodelación corneal. El bevacizumab tópico, anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea VEGF-A, ha demostrado eficacia en el tratamiento de la NVC en modelos animales; y en la práctica clínica, en pacientes con mala respuesta a tratamiento antiinflamatorio convencional. Se puede utilizar como tópico y en forma de inyecciones subconjuntivales o intraestromales con muy buenos resultados. En córneas neovascularizadas se ha visto que el bevacizumab alcanza niveles estromales tanto por vía tópica como por vía subconjuntival.<sup>(9)</sup>

No debemos olvidar el papel trófico que tiene el VEGF sobre la superficie ocular, de forma que podemos tener alteraciones neurotróficas y epiteliales corneales (uso tópico) por la respuesta inmune normal, y retraso en la curación de erosiones, mientras que las inyecciones ofrecen menos efectos adversos, pero usualmente puede ser necesario repetirlas tras varias semanas para obtener el efecto clínico deseado.<sup>(10)</sup>

Este es el fármaco que abarca mayor experiencia, y en un metanálisis acerca de su efectividad en el tratamiento de la NVC, que incluyó 7 estudios clínicos y 18 estudios en modelos animales, se observó en los estudios clínicos una reducción significativa del 36 % del área de NVC total, un 32 % por vía subconjuntival y un 48 % por vía tópica, con mayor éxito en vasos activos y menos en los estables. Existen estudios clínicos y experimentales que han demostrado la efectividad de otros anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab, FDO06 y aflibercept) en el tratamiento de la NVC, aunque estudios comparativos han mostrado mayor efectividad del bevacizumab.<sup>(9,11)</sup>

*Agentes anti-FGF:* El mecanismo de las drogas anti-FGF es similar al de las drogas anti-VEGF. Numerosas investigaciones sugieren que los medicamentos dirigidos a FGF-2 pueden proporcionar efectos cooperativos con anticuerpos monoclonales anti-VEGF para la angiogénesis, incluso presentan ventajas sobre

estos, y pueden utilizarse como nuevos candidatos para el tratamiento de la NVC. Se han identificado anticuerpos monoclonales anti FGF-2 que neutralizan las actividades del FGF-2, *in vitro e in vivo*, pero hasta el momento no se recoge en la literatura ningún ensayo clínico.<sup>(12)</sup>

*Inmunosupresores:* La ciclosporina es utilizada en desórdenes inmunes de la superficie ocular. Por vía sistémica inhibe la migración de las células endoteliales, así como la angiogénesis inducida por el VEGF. En un estudio en conejos su uso tópico al 0,05 % fue mejor que el bevacizumab.<sup>(2)</sup>

El tracolimus es otro inmunosupresor, más potente que la ciclosporina. Suele emplearse en forma de pomada oftálmica a concentración de 0,03 %. En modelos experimentales ha sido efectivo en la prevención de la NVC por vía tópica y sistémica. Inhibe la producción de VEGF, y disminuye los factores angiogénicos como el FGF, la histamina, las prostaglandinas, las MMP, y las ILs. Existen otros inmunosupresores como sirolimus, tocilizumab e infliximab, los cuales han sido estudiados en modelos de animales, por vía tópica y subconjuntival, con similares resultados, aunque no se han realizado ensayos en humanos.<sup>(3)</sup>

*Aganirsén: anti-insulin receptor substrate-1 (anti-IRS-1):* En varios modelos *in vivo* se ha visto que el (IRS-1) es un mediador clave en la angiogénesis inflamatoria y se sobreexpresa en la NVC. El Aganirsén (GS 101) es un oligonucleótido con efecto antiangiogénico sobre los vasos sanguíneos y linfáticos que bloquea la expresión de IRS-1 y disminuye la expresión de VEGF y de la IL-1. Ensayos clínicos controlados multicéntricos en fases 2 y 3 han demostrado que el aganirsén tópico, a 1 gota cada 12 horas, reduce significativamente el área de NVC; es seguro y bien tolerado, y reduce la necesidad de queratoplastia en pacientes con neovasos centrales asociados a queratitis, pero no se encontró un aumento significativo de la AV. Se recomienda una duración de 3 meses de tratamiento, y el efecto perdura tras suspenderlo. El principal inconveniente de esta terapia es su elevado precio. Es uno de los conocidos como “fármacos huérfanos”.<sup>(2, 11)</sup>

*Inhibidores de MMP:* Las tetraciclinas, como la doxiciclina, además de tener efecto antibiótico inhiben las MMP, las cuales degradan el colágeno, la membrana basal y la matriz extracelular. La doxiciclina también inhibe la angiogénesis en un mecanismo no dependiente de MMP. Su uso tópico al 2 % inhibe la NVC en estudios de animales y humanos. Además, potencia los efectos de los anti-VEGF como el bevacizumab.<sup>(3)</sup> La minociclina aplicada en un modelo animal previa quemadura química por álcali, fue efectiva sistémicamente; promovió la recuperación epitelial y disminuyó la NVC. También disminuyó de manera significativa los factores angiogénicos, como VEGF, las interleuquinas y las metaloproteinasas.<sup>(12,13,14)</sup>

*Inhibidores de la multiquinasa:* El sorafenib es un inhibidor de la multiquinasa, utilizado en el tratamiento del cáncer renal, hepático y del tiroides. Es un inhibidor de los receptores de VEGF de segunda generación. Algunos autores, como Seo y otros, reportaron en su estudio experimental de córneas vascularizadas en ratas, una disminución del 44 y el 66 % de la NVC con la administración por vía oral de sorafenib a 30 mg/kg/día y a 60 gm/kg/día. Otro estudio comparó el uso tópico del sorafenib y el bevacizumab en la reducción de la vascularización corneal, donde todos los parámetros indicaron que el sorafenib es efectivo para la prevención de la NVC, no así para inhibir la vascularización, ya que es dependiente de la dosis.

El sunitib, aprobado por la FDA para el tratamiento de metástasis tumorales por su marcada actividad antiangiogénica, reduce por vía oral la NVC en estudios con ratones, ya que bloquea la vía de VEGF-A. Su uso tópico reporta que es más efectivo que el bevacizumab; sin embargo, se necesita determinar la dosis, pues concentraciones mayores a 3,3 µg/mL producen toxicidad corneal, pero es menos tóxico que el sorafenib. Otras drogas que pertenecen a este grupo muestran resultados prometedores como son el pazopanib.<sup>(15)</sup>

*Terapia génica:* La terapia génica es un tratamiento prometedor para la angiogénesis. Se trata de transferir ácido nucleico terapéutico a las células

designadas para corregir el gen defectuoso. La córnea proporciona un fácil acceso a las moléculas terapéuticas; su transparencia y el privilegio inmunológico juegan un papel importante en la eficacia del tratamiento. La terapia se realiza a través de diferentes vectores (como por ejemplo adenovirus, retrovirus o lentivirus), y son los más eficientes para infectar las células epiteliales corneales, con tasas de infección del 80-100 %, lo que permite tasas de transferencia de genes más altas. En un estudio revisado se transfirieron células epiteliales corneales con un vector de adenovirus que contiene el gen VEGFR-1 en un modelo de roedor, y descubrieron que inhibía con éxito la NVC. Consideraron que -aunque la terapia génica ha demostrado ser prometedora en efectividad- todavía hay problemas técnicos y de seguridad que deben ser superados.<sup>(8,13)</sup>

## Láser

Estos métodos suelen ser más eficaces en la NVC establecida.

*Fototerapia Láser Argón:* Consiste en la aplicación del láser a través del tejido corneal transparente, donde la hemoglobina presente en los vasos absorbe la energía del láser, provoca la coagulación de estos e inversión de la neovascularización. Se ha demostrado que la terapia de combinación de bevacizumab con láser de argón causa una marcada disminución en la NVC, ya que la coagulación inducida por láser de argón cierra los vasos sanguíneos patológicos maduros bien establecidos, mientras que el bevacizumab previene la nueva angiogénesis. La fotocoagulación con láser de neodimio (*Nd: YAG*) (532 nm), con doble frecuencia, resulta un tratamiento eficaz capaz de disminuir el área de vascularización corneal, sin causar efectos secundarios significativos, con reducción de la NVC del 44,08 %.<sup>(3,13,16)</sup>

*Terapia fotodinámica con verteporfirina (TFD):* En este tipo de terapia se emplea un compuesto fotosensible, luz y oxígeno. El compuesto es absorbido por el tejido neovascular que se activa por la aplicación del láser, y libera radicales libres que destruyen el tejido vascular. Se ha demostrado seguridad en esta, pero resulta un tratamiento muy costoso y requiere mucho tiempo. La

aplicación de esta terapia no solo induce regresión de vasos sanguíneos, sino también de los linfáticos.<sup>(13)</sup>

*Crosslinking (CXL)*: Este es un método usado para el queratocono progresivo, úlceras corneales, degeneración marginal pelúcida donde se utiliza la riboflavina activada por la luz ultravioleta. Para los vasos sanguíneos y linfáticos se demostró que el CLX ocasiona regresión de ambos, mediante la inducción de apoptosis en las células endoteliales vasculares, así como una disminución de los macrófagos y las células CD45 en las córneas tratadas, aunque se necesitan estudios que desarrollen nuevas técnicas con una efectividad más duradera.<sup>(11,17,18)</sup>

En lo más novedoso del láser encontramos un estudio en animales donde se aplicó el láser de femtosegundo para el tratamiento de la NVC, con daño colateral mínimo. El inconveniente es el alto costo del equipo y la falta de disponibilidad en la mayoría de los centros, que limita el uso generalizado de este tratamiento.<sup>(19)</sup>

## Quirúrgico

*Técnica de diatermia con aguja fina*: Esta técnica de diatermia con aguja fina, implica el uso de una aguja para cauterizar vasos individuales. Este método es eficaz para ocluir vasos maduros que no dependen de factores de crecimiento angiogénico. Se reporta seguridad y efectividad en la regresión de la NVC. También se ha combinado con antiangiogénicos VEGF, que retroceden la vascularización tanto madura como la de nueva formación, con bajo riesgo de recurrencia, y además, tasas de supervivencia del injerto corneal tras tratamiento, semejantes a la observada en la queratoplastia de pacientes sin vascularización previa. La técnica de diatermia con aguja fina ha revelado ser un método efectivo, de bajo costo, fácil de realizar y seguro para la NVC de vasos maduros bien establecidos.<sup>(20,21)</sup>

## Reconstrucción de la superficie ocular

*Trasplante de membrana amniótica*: Este proceder es efectivo en la prevención de la angiogénesis y de la inflamación, incluso después de un daño en la

superficie ocular. Inhibe estos procesos gracias a la secreción de inhibidores tisulares de las MMP y las citoquinas. Su empleo en las quemaduras promueve la repitelización, reduce la inflamación y la vascularización. Se han realizado ensayos clínicos en humanos con excelentes resultados después de un año del tratamiento en la superficie ocular.<sup>(13,22)</sup>

*Células limbicas:* Estas células tienen la función de barrera entre la córnea transparente y la conjuntiva. Cuando esta barrera es dañada aparece la NVC. El trasplante de células limbicas puede combinarse con el trasplante de membrana amniótica. El cultivo de células limbares es una alternativa en caso de pérdida total unilateral o bilateral de estas células.<sup>(3,23)</sup>

*Trasplante de córnea:* La presencia de vascularización corneal antes de la cirugía propicia un 30 % de fallo del trasplante y duplica el riesgo de rechazo al injerto.<sup>(2)</sup> Se hace necesario preparar la superficie corneal para obtener óptimos resultados, pues el trasplante de córnea es actualmente el único tratamiento exitoso para devolver la transparencia al tejido corneal, y de esta forma garantizar su función óptica.

Existe una amplia información sobre opciones terapéuticas para la vascularización corneal y un progreso notable en el entendimiento de la patogénesis, el mejoramiento y la seguridad de los nuevos tratamientos. Los corticoesteroides y los agentes anti-VEGF continúan siendo, los medicamentos de primera línea usados, principalmente, contra la formación de los nuevos vasos y, con menos éxito, contra los vasos maduros ya establecidos, donde la mejor opción sería la aplicación de láser y procedimientos quirúrgicos combinados con los agentes anti-VEGF. No obstante, se necesitan más estudios experimentales en modelos de animales, y los ya existentes deben utilizarse en ensayos clínicos para investigar sobre la dosis segura y los efectos secundarios, y así encontrar terapias radicales más eficaces.

## Referencias bibliográficas

1. Le Q, Xu J, Deng SX. The diagnosis of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf.* 2018;16(1):58-69.
2. Sharif Z, Sharif W. Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Rom J Ophthalmol.* 2019;63(1):15-22.
3. Roshandel D, Eslani M, Baradaran-Rafii A, Cheung AY, Kurji K, Jabbehdari S, et al. Current and emerging therapies for corneal neovascularization. *Ocul Surf* [internet]. 2018 [acceso: 05/05/2020];16(4):398-414. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908870>
4. Presta M, Foglio E, Churruca Schuind A, Ronca R. Long Pentraxin-3 Modulates the Angiogenic Activity of Fibroblast Growth Factor-2. *Front Immunol.* 2018 [acceso: 08/05/2020];9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6187966/>
5. Nominato LF, Dias AC, Dias LC, Fantucci MZ, Mendes da Silva LEC, Murashima AA, et al. Prevention of corneal neovascularization by adenovirus encoding human vascular endothelial growth factor soluble receptor (s-VEGFR1) in lacrimal gland. *Invest Ophthalmol.* 2018;59(15):6036-44.
6. Xu HL, Tong MQ, Wang LF, Chen R, Li XZ, Sohawon Y, et al. Thiolated gamma-polyglutamic acid as a bioadhesive hydrogel-forming material: evaluation of gelation, bioadhesive properties and sustained release of KGF in the repair of injured corneas. *Biomater Sci.* 2019;7(6):2582-99.
7. Moreddu R, Vigolo D, Yetisen AK. Contact Lens Technology: From fundamentals to Applications. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(15):1.
8. Mukwaya A, Jensen L, Peebo B, Lagali N. MicroRNAs in the cornea: role and implications for treatment of corneal neovascularization. *Ocul Surf.* 2019;17(3):400-11.
9. Baradaran-Rafii A, Ashnagar A, Heidari Keshel S, Jabbehdari S, Baradaran-Rafii G. Regression of corneal neovascularization: adiponectin versus bevacizumab eye drops. *Eur J Ophthalmol.* 2019;10:1177-206.
10. Sun JG, Jiang Q, Zhang XP, Shan K, Liu BH, Zhao C, et al. Mesoporous silica nanoparticles as a delivery system for improving antiangiogenic therapy *Int J Nanomed.* 2019;14:1489-501.

11. Bock F, Cursiefen C. Corneal Angiogenesis and Lymphangiogenesis. En: Colby K, Dana R. Foundations of Corneal Disease. Springer Nature Switzerland AG; 2020. p. 249-62.
12. Chen M, Bao L, Zhao M, Cao J, Zheng H. Progress in Research on the Role of FGF in the Formation and Treatment of Corneal Neovascularization. Front Pharmacol [internet]. 2020 [acceso: 08/05/2020];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052042/>
13. Sumana R. Therapeutic Strategies for Corneal Wound Angiogenesis. Curr Pathobiol Rep. 2020;8:15-24.
14. Zhang J, Wang S, He Y, Yao B, Zhang Y. Regulation of matrix metalloproteinases 2 and 9 in corneal neovascularization. Chem Biol Drug Des [internet]. 2019 [acceso: 15/05/2020];95(5). Disponible en: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1111/cbdd.13529>
15. Yildirim H, Aydemir O, Balbaba M, Özeran İH, İlhan N. Comparison of the effect of topical bevacizumab and sorafenib in experimental corneal neovascularization. Cutaneous and Ocular Toxicology [Internet]. 2020 [acceso: 08/05/2020]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/loi/icot20>
16. Feizi S. Corneal Angiogenesis: Etiologies, Complications and Management. En: Simionescu D, Simionescu A. Physiologic and Pathologic Angiogenesis - Signaling Mechanisms and Targeted Therapy. Croatia: SPi Global; 2017. p. 57-76.
17. Hou Y, Nhat V, Le H, Tóth G, Siebelmann S, Horstmann J, et al. UV light crosslinking regresses mature corneal blood and lymphatic vessels and promotes subsequent high-risk corneal transplant survival. Am J Transplant [internet]. 2018 [acceso: 18/05/2020];18(12):2873-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6282984/>
18. Zhu Y, Li L, Reinach PS, Li Y, Ge Ch, Qu J, et al. Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and UVA Regulates Hemangiogenesis and Lymphangiogenesis in Rats. Invest Ophthalmol Vis Sci [internet]. 2018 [acceso: 08/05/2020];59:3702-12. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2694713>

19. Feizi S, Azari A, Safapour S. Therapeutic approaches for corneal neovascularization. *Eye Vis.* 2017 [acceso: 08/05/2020];28. Disponible en: <https://eandv.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40662-017-0094-6>
20. Hung le VN, Hou Y, Bock F, Cursiefen C. Supplemental Anti Vegf A-Therapy Prevents Rebound Neovascularisation after Fine Needle Diathermy Treatment to Regress Pathological Corneal (LYMPH) Angiogenesis. *Scient Rep* [internet]. 2020 [acceso: 08/05/2020];10. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60705-z>.
21. Hos D, Hung Le VN, Hellmich M, Siebelmann S, Roters S, Bachmann B, et al. Risk of Corneal Graft Rejection After High-risk Keratoplasty Following Fine-needle Vessel Coagulation of Corneal Neovascularization Combined With Bevacizumab: A Pilot Study. *Transpl Direct* [internet]. 2019 [acceso: 19/05/2020];5(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511442>.
22. Lacorzanaa J. Membrana amniótica, aplicaciones clínicas e ingeniería tisular. Revisión de su uso oftalmológico. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2020;95(1):15-23.
23. Cheung AY, Sarnicola E, Holland EJ. Long-term ocular surface stability in conjunctival limbal autograft donor eyes. *Cornea.* 2017;36(9):1031- 5.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

*Yardanis Hernández Fernández:* Búsqueda bibliográfica, redacción y revisión crítica del artículo.

*Zaadia Pérez Parra:* Redacción y revisión crítica del artículo.

*Yereyni León Rodríguez:* Búsqueda bibliográfica, revisión crítica del artículo.

*Mildrey Moreno Ramírez:* Búsqueda bibliográfica, revisión crítica del artículo.

*Yasary Brizuela Concepción:* Búsqueda bibliográfica.

Todos los autores aprueban la versión final del artículo.

