

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

"Opciones de tratamiento de neovascularización corneal: Revisión de evidencia relevante
y actualizada"

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado
en Oftalmología para optar al grado y título de Especialista en Oftalmología

LAURA MÜNDEL RAMÍREZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

DEDICATORIA

Este trabajo de graduación se lo dedico a Zoili, a la persona más entregada y constante que conozco, nada hubiera sido posible sin su apoyo incondicional y preocupación del día a día. Todos estos años pendiente, como un ángel de la guardia de los detalles más pequeños, siempre alentándome y hasta en momentos, llevándome de la mano para hacer el camino más fácil y llevadero. Ha vivido cada paso hasta este momento de cerca, acompañándome en las noches largas y ofreciéndome su comprensión en los períodos de estrés. Su apoyo ha sido constante en este proceso de formación y los gestos de cariño abundantes en cada aspecto de la cotidianidad.

¡Gracias por siempre estar!

AGRADECIMIENTO

A mi familia por su apoyo incondicional a lo largo de todo este proceso. Su amor, comprensión y apoyo constante han sido una luz que me ha impulsado a superar obstáculos y alcanzar mis metas. Agradezco especialmente a mis padres, cuyo sacrificio y dedicación han sido la base de mi educación y formación.

Quiero expresar mi gratitud a los profesores de posgrado, quienes han compartido su conocimiento y experiencia conmigo. Su paciencia, guía y consejos en cada paso de la formación han sido invaluable para mi desarrollo en Oftalmología. Cada uno de los centros que me acogió en distintos momentos, me dejó una experiencia positiva y reforzó mi creencia que esta era la especialidad para mí. Deseo hacer especial énfasis en el agradecimiento al Dr. Jorge Ramírez Boza, como jefe de posgrado en los últimos años, por darnos estabilidad y siempre tener en mente el bienestar de todos. A mi tutora de tesis, la Dra. Iturriaga le agradezco su paciencia y disposición para responder mis preguntas y brindarme orientación en cada momento que lo necesité al desarrollar este trabajo.

También deseo agradecer a mis compañeros de residencia, quienes se han convertido en mis amigos en esta travesía. En especial con los que compartí grupo de guardia y por supuesto a Laura y Fabian por haberme acompañado en los momentos difíciles, en los logros grandes y pequeños y dejarme una amistad para toda la vida.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Posgrado en Oftalmología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Oftalmología



Dra. Saylin Iturriaga
Oftalmóloga, especialista en córnea
Profesor o Profesora Guía



Dr. Sebastian Salas
Oftalmólogo, especialista en segmento anterior
Lector o Lectora



Dr. Jorge Ramírez Boza
Oftalmólogo
**Director (a) Coordinador (a) / Representante
Programa de Posgrado en Oftalmología**



Dra. Laura Münkel Ramírez
Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTO	III
TABLA DE CONTENIDOS	V
LISTA DE TABLAS	VI
LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS	VIII
RESÚMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	3
PRIVILEGIO ANGIOGÉNICO CORNEAL (CAP)	4
PRIVILEGIO INMUNE	5
VASCULOGÉNESIS Y ANGIOGÉNESIS	6
MECANISMOS DE NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL	6
<i>Factores angiogénicos</i>	7
<i>Factores anti angiogénicos</i>	9
ETIOLOGÍA.....	11
EVALUACIÓN.....	13
<i>Evaluación clínica</i>	13
<i>Evaluación por imágenes del segmento anterior</i>	14
IMPACTO EN EL TRASPLANTE DE CÓRNEA.....	16
TRATAMIENTO DE CONV.....	16
<i>Tratamiento médico</i>	17
Corticoesteroides.....	17
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).....	20
Inmunomoduladores	21
Anti VEGF	22
Inhibidores de metaloproteinasas (MMP)	26
Inhibidores de tirosina quinasa.....	27
<i>Tratamiento quirúrgico</i>	28
Oclusión de vasos corneales	28
Reconstrucción de superficie ocular	32
Trasplante de membrana amniótica.....	32
Terapia basada en células madre	33
<i>Terapia combinada</i>	34
CONCLUSIÓN	37
BIBLIOGRAFIA	38

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Etiología y ejemplos [30].....	13
---	----

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 Factores pro y anti angiogénicos. [39]	10
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ACAID: Mecanismo desviado inmunosupresor de la cámara anterior

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

bFGF: Factor de crecimiento básico de fibroblastos

CAP: Privilegio angiogénico corneal

CLET: Trasplante de células epiteliales limbares cultivadas

CoNV: Neovascularización corneal

COX: Ciclooxygenasa

CXL: Cross-linking corneal

DTSH: Hidrogel sensible a la temperatura

FA: Angiografía con fluoresceína

FDA: Administración de alimentos y medicamentos de USA

FND: Diatermia de aguja fina

HSV: Virus herpes simplex

ICGA: Angiografía con verde indocianina

IL: Interleucinas

IL-1: Interleucina 1

IL-1 β : Interleucina-1 beta

iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible

IRS-1: Receptor de insulina

LMWH: Heparina de bajo peso molecular

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

MMP: Metaloproteinasas de matriz

OCT-A: Angio tomografía de coherencia óptica

PDGF: Factores de crecimiento derivados de plaquetas

PDGFR: Receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas

PDT: Terapia fotodinámica

PEDF: Factor derivado de células pigmentarias

PG: Prostaglandinas

QPP: Queratoplastía penetrante
SLET: Trasplante de células epiteliales limbares simples
SLN: Nanopartículas de lípidos sólidos
sVEGFR1: Forma soluble del receptor de VEGF
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
VEGF: Factor de crecimiento endotelial
VEGFR-1: Receptor de tirosina quinasa para VEGF
VEGFR-2: Receptor de tirosina quinasa para VEGF
VIP: Péptido intestinal vasoactivo
 α -MSH: Hormona estimulante de melanocitos

RESÚMEN

La neovascularización corneal es una patología que tiene múltiples causas, con una fisiopatología complicada que en años recientes se ha intentado dilucidar para mayor claridad de los mecanismos involucrados. En este momento se han identificado varios de los factores de la cascada proangiogénica que lleva a la proliferación de nuevos vasos que invaden el medio transparente que es la córnea. Se puede decir que el punto final de su desarrollo es debido a un desbalance de la regulación a la baja de factores antiangiogénicos y al alta de los proangiogénicos, que resulta en la pérdida de los componentes de defensa del tejido para mantener su transparencia como lo son el privilegio avascular e inmune.

Una vez identificados los factores, se ha abierto un abanico de opciones terapéuticas dependiendo del estadio de dichos vasos, así como de las enfermedades subyacentes culpables del desequilibrio. Se cuenta tanto con tratamiento médico, como lo serían colirios de esteroides, inmunomoduladores y más reciente el uso de antiangiogénicos tanto en presentación tópica como subconjuntival o intraestromal. Entre los tratamientos quirúrgicos se cuenta con opciones de oclusión de los vasos por medio de láser o diatermia, además de técnicas quirúrgicas como el trasplante de células limbares o membrana amniótica.

El enfoque reciente en tratamientos no solo se ha centrado en descubrir y probar la eficacia de nuevas opciones, sino también la combinación de terapias para tener un resultado más duradero y con mejor tasa de éxito.

INTRODUCCIÓN

La capacidad humana de la visión es una función altamente especializada y depende de la compleja estructura ocular. Uno de los factores más importantes es la claridad óptica de la córnea que es esencial para mantener una buena agudeza visual. Múltiples factores entran en juego para mantener la transparencia corneal, entre ellos su propiedad como tejido avascular y privilegio inmune. Ambas son fundamentales para mantener una visión óptima y proteger el ojo contra agentes patógenos que pueden causar daño estructural.

La incidencia de neovascularización corneal (CoNV) no está clara, en 1998 se estimó una prevalencia de 4,14% en Estados Unidos, con una incidencia estimada de 1,4 millones de estadounidenses por año. [1] Aunque estos datos no se han actualizado, sí se reconoce el importante rol que esta patología juega en la disminución de la agudeza visual a nivel mundial.

A pesar que la formación de neovasos en la córnea forma parte de los mecanismos naturales de defensa, después de la exposición a injuria, patógenos o traumas, a largo plazo el desbalance hacia el alza de los factores que promueven crecimiento de nuevos vasos patológicos, causan opacificación, extravasación de líquido y lípidos, que conllevan a edema e irregularidad de la superficie corneal, además de disminuir la tasa de éxito de procedimientos quirúrgicos como el trasplante corneal, que a menudo es necesario para restaurar la visión de los pacientes.[2]

La necesidad de entender los factores que dan pie a CoNV ha llevado a la publicación de múltiples estudios sobre las diferentes moléculas involucradas tanto en mantener la transparencia corneal como aquellos que promueven el desarrollo de CoNV. De la mano de esto, al tener una mejor comprensión de la fisiopatología se ha propuesto un abanico de opciones de tratamiento en estudios tanto preclínicos como clínicos.

MARCO TEÓRICO

La córnea es un tejido transparente, avascular que se compone de cinco capas. La organización de sus fibras de colágeno en el estroma, garantizan la transparencia corneal, por esto mismo carece vasos sanguíneos y linfáticos. Este estado avascular se le conoce como “privilegio angiogénico corneal” (CAP).

Para su aporte nutricional la córnea depende de la difusión de glucosa desde el humor acuoso y la difusión de oxígeno a través de la película lagrimal. En la periferia, la córnea se supe de oxígeno por la circulación limbal. [3]

El limbo corneal es la región de transición entre la córnea y esclera, es una zona rica en vasos sanguíneos y células inmunes. El limbo corneal es irrigado por vasos sanguíneos que provienen de las arterias ciliares anteriores, que se ramifican en las arterias conjuntivales anteriores. La arteria ciliar anterior es una rama de la arteria oftálmica, que es una rama de la arteria carótida interna. Esta arteria se divide en múltiples ramas que irrigan la parte anterior del ojo, incluyendo el iris, el cuerpo ciliar y el limbo corneal. [4]

La córnea ejerce dos tipos de privilegio que ayudan a que se mantenga transparente y cumpla su función, se trata del privilegio angiogénico que la caracteriza por ser avascular y el privilegio inmune que permite modular y limitar la respuesta inflamatoria a injuria, demostrado en la baja tasa de rechazo de trasplante comparado con otros tejidos.

Entre ambos privilegios existen varias situaciones paralelas. En primer lugar, ambas son redundantes, ya que existen varios mecanismos activos y pasivos que mantienen la inmunidad corneal y previenen la neovascularización.[5] En segundo lugar, ambas formas de privilegio son incompletas, lo que significa que pueden ser superadas en ciertas circunstancias, como la neovascularización durante la queratitis herpética y el rechazo inmunológico después de una queratoplastia. En tercer lugar, ambas son activamente mantenidas y son esenciales para la visión, y están altamente conservadas a través de la evolución. Por último, ambas formas de privilegio son interdependientes, ya que la invasión de vasos sanguíneos y linfáticos en la córnea abole la inmunidad corneal.[6]

Privilegio angiogénico corneal (CAP)

El privilegio angiogénico corneal (CAP) se debe a un delicado equilibrio entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Sin embargo, en algunas condiciones patológicas, puede ocurrir una regulación al alza de los factores proangiogénicos combinada con la regulación a la baja de los antiangiogénicos, lo que puede llevar a la invasión de capilares desde el plexo vascular limbal, causando la neovascularización corneal (CoNV).

La anatomía de la córnea es capaz de mantener su estado avascular debido a diferentes propiedades mecánicas. En primer lugar, se ha demostrado que el limbo desempeña un papel fundamental en la preservación del CAP, aunque no se comprende completamente el mecanismo por el cual el limbo evita la CoNV. Los estudios in vivo han mostrado un aumento en la CoNV después de un daño limbal experimental, con una considerable regresión en la CoNV después de un trasplante de células madre limbares. El limbo puede actuar como una barrera física hacia los vasos invasores y las células epiteliales conjuntivales, pero datos recientes sugieren una insuficiencia en esta hipótesis.[7] Otro factor mecánico importante que preserva el CAP es la anatomía estromal corneal compacta compuesta de láminas de colágeno densamente empaquetadas con redes de queratocitos entre las láminas y mantenidas como tal debido a un proceso constante de deshidratación, sin embargo, otros estudios han demostrado que solo el edema corneal es insuficiente para la producción de neovasos.[7], [8].

Algunos postulan que la membrana de Bowman tiene propiedades antiangiogénicas con mecanismos que secuestran factores angiogénicos fuertes como el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF).

Además, la interacción de diferentes factores bioquímicos antiangiogénicos en la córnea desempeña un papel vital para mantener el CAP. Algunos de ellos se producen directamente en su forma activa, mientras que otros se activan por la escisión proteolítica de precursores más grandes. El humor acuoso también juega un papel en la preservación del CAP al mostrar efectos significativos anti-linfangiogénicos y ligeramente hemangiostáticos in vivo. Este efecto angiostático sobre las células endoteliales linfáticas y

las células endoteliales sanguíneas es al menos parcialmente mediado por la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), que son dos factores inmunomoduladores presentes en el humor acuoso.[9] Además, incluso la temperatura corneal inferior podría contribuir al estado antiangiogénico de la córnea, ya que se ha demostrado que la hipotermia disminuye la secreción de VEGF y el metabolismo celular, pero este aspecto requiere más corroboración en la literatura, ya que fue estudiado en células del epitelio pigmentado de la retina.[10]

Privilegio inmune

El privilegio inmune se define como la menor incidencia y tasa de rechazo inmunológico de los trasplantes de córnea en comparación con otras categorías de trasplantes de órganos realizados en las mismas condiciones [11], en cuanto a mismas condiciones se refiere al uso de inmunosupresión sistémica y a pruebas de histoinmunocompatibilidad que son estrictamente necesarias para trasplantar otros tejidos.

La cornea posee múltiples mecanismos activos y pasivos que contribuyen a su privilegio. Estos incluyen la falta de vasos sanguíneos y linfáticos, como ya mencionado previamente, además la reducción de células presentadoras de antígenos de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II positivos, la reducción de la expresión de MHC clase I corneal, la expresión del ligando CD95, un microambiente inmunosupresor (α -MSH y VIP) y el hecho de que la córnea forma parte de la cámara anterior con su mecanismo desviado inmunosupresor de la cámara anterior (ACAID).[12] La cornea no solo es un sitio privilegiado inmunológicamente, sino también un tejido que resiste la destrucción inmunológica, como se muestra por la supervivencia prolongada cuando se trasplanta en sitios no privilegiados inmunológicamente.[13] En analogía, la córnea no solo es un sitio, sino también un tejido privilegiado angiogénicamente, como se muestra por la observación de que la córnea permanece avascular cuando se trasplanta a sitios vascularizados. [13]

Vasculogénesis y angiogénesis

Vasculogénesis se refiere a la formación de novo de vasos a partir de células progenitoras endoteliales (hemangioblastos y angioblastos), las cuales se derivan de precursores mesodérmicos. Por otro lado, la angiogénesis es un proceso en el cual células endoteliales de vasos preexistentes proliferan y forman nuevos vasos.[14] La diferencia es importante para comprender los diferentes mecanismos que llevan a la proliferación patológica de vasos.

En el caso de CoNV las células endoteliales de vasos corneales recién formados se originan de los vasos limbales ya existentes.

Se cree que ambos procesos están involucrados en la CoNV y que dirigirse a ambos mecanismos sería más efectivo para manejar esta patología.[15]

Mecanismos de neovascularización corneal

Existen diversos factores que contribuyen a la neovascularización corneal, como son la inflamación, los procesos infecciosos, la lesión corneal e hipoxia. Se ha demostrado que el edema corneal no es necesario ni suficiente para el desarrollo de CoNV.[16] Además, se han identificado varios mecanismos celulares y moleculares que intervienen en el proceso de formación de CoNV. Estos incluyen la liberación de factores de crecimiento por parte de células inflamatorias y corneales, la migración y proliferación de células endoteliales, la desintegración de la matriz extracelular y la angiogénesis por vasos sanguíneos preexistentes.

Las vías moleculares que prevalecen en los procesos de neovascularización corneal parecen ser comunes en diversas situaciones, e incluyen un desequilibrio entre agentes proangiogénicos y antiangiogénicos, cuando se rompe esta homeostasis por exceso de estos últimos se da pie al desarrollo de esta patología. [17]

Factores angiogénicos

Los mediadores químicos angiogénicos principales que aparecen en la literatura de manera consistente son: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), metaloproteinasas de matriz (MMP), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF) y la interleucina-1 (IL-1). [18] Sin embargo, se han identificado un sinfín de otras moléculas involucradas, que muchas están atadas al desencadenante principal de la patología.

VEGF es una familia de proteínas que se compone de 5 miembros (VEGF-A, -B, -C y -D) que regulan vasculogénesis, angiogénesis y linfangiogénesis. [9] Entre estos, el VEGF-A es el más activo en neovascularización al ser secretado por múltiples células como macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, pericitos y células corneales. Esta isoforma propaga su efecto al interactuar con receptores tirosina quinasa llamados VEGFR-1 y VEGFR-2. [19] A grandes rasgos el primero es un receptor transmembrana de tirosina quinasa y el segundo un receptor de señal para VEGF que estimula la proliferación y migración de células endoteliales y por lo tanto el más importante en CoNV [20]. La activación promueve fuga vascular, liberación de células vasculares endoteliales, proteólisis, migración y mitosis. [21] La inflamación no es el único factor que impulsa la producción de VEGF-A. La hipoxia tisular, que puede acompañar a la inflamación o existir como una etiología primaria, es un importante inductor de la producción de VEGF-A. [22]

El factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) tiene múltiples efectos en las células vasculares endoteliales, que se parecen a las de los VEGF, pero también inducen síntesis de MMP y formación de VEGF-A. [23] La función de bFGF en corneas sanas por lo general es regulado hacia al alta en casos de lesión al promover secreción de VEGF-A. De manera interesante, este se une a las membranas de Bowman y Descemet en corneas normales, pero a membranas basales vasculares en corneas neovascularizadas. [24] Incluso el bFGF es un factor angiogénico potente que regula la expresión de integrinas y cadherinas,

induciendo la proliferación y migración de células endoteliales y la maduración de nuevos vasos sanguíneos, mediante la unión de su receptor FGF (FGFR) en células endoteliales. [25]

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son una familia de enzimas proteolíticas que se involucran en la cicatrización de heridas y angiogénesis. Las MMP tienen un doble papel en la angiogénesis corneal. La liberación de MMP (especialmente MMP-2/gelatinasa A) por el epitelio corneal lesionado y los leucocitos, degradan la membrana basal, lo que resulta en la liberación de factores proangiogénicos previamente secuestrados, como se mencionó en párrafos previos [26]. Las MMP también degradan los componentes de la matriz extracelular, creando un espacio físico y facilitando la migración de las células endoteliales durante la angiogénesis. Al mismo tiempo, algunas MMP muestran actividad antiangiogénica al catalizar la producción de mediadores angiostáticos como la endostatina y la angiostatina a partir de sus precursores. [27].

Las interleucinas (IL) son conocidas por su papel en la iniciación de respuestas inflamatorias en respuesta a señales de lesión. En varios estudios se ha propuesto que IL-1 puede regular de manera simultánea tanto la inflamación como la angiogénesis.[28] De hecho, uno de los primeros nombres que se le dio a IL-1 fue hemopoyetina-1 debido a sus efectos proangiogénicos, [29] esto se da ya sea directa o indirectamente a través de la inducción de factores proangiogénicos como el VEGF.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es un mediador clave en la angiogénesis corneal y desempeña un papel importante en la proliferación y migración de las células endoteliales, al reclutar pericitos y células vasculares de músculo liso, ejerce un efecto estabilizante en los neovasos.[30] Este se libera por las células vasculares endoteliales en vasos nuevos. Los estudios han demostrado que la expresión de PDGF y su receptor (PDGFR) están elevados en la neovascularización corneal, además de compartir una configuración similar al VEGF, lo que sugiere que el PDGF puede ser un factor proangiogénico importante en esta condición. [31]

Factores anti angiogénicos

Existen varios factores expresados en la córnea, específicamente en el epitelio corneal que desempeñan un papel crucial en la inhibición de la angiogénesis, estos factores actúan como reguladores endógenos que controlan y mantienen el equilibrio vascular en la córnea. Los factores antiangiogénicos se pueden clasificar en endostatina/análogos de endostatina (endostatina, neostatina, arresten, canstatina y tumstatina), inhibidores del plasminógeno/proteasa de serina (angiostatina y el factor derivado de células pigmentarias [PEDF]) y receptores solubles de VEGF.[11] La pérdida de la función del epitelio corneal puede suponer la disrupción de la homeostasis avascular normal del tejido corneal.

La endostatina es un fragmento C-terminal de colágeno XVIII de 20 kDa. Este factor inhibe la unión de VEGF a su receptor en la superficie celular (VEGFR-1) y la neovascularización corneal inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF). Además, promueve la apoptosis de las células endoteliales aumentando la actividad de la proteasa intracelular caspasa 3. [32]

En cuanto a los análogos de endostatina se encuentran descritos los siguientes: neostatina, arrestena, canstatina, and tumstatina.

La angiostatina es un factor antiangiogénico endógeno que se produce a partir de la clivación del plasminógeno y puede unirse a varias proteínas de superficie en las células endoteliales vasculares, obstaculizando su migración y formación de tubos.[33] Además, se ha demostrado que la angiostatina inhibe el desarrollo de CoNV inducida por bFGF y VEGF en ratones. [34]

PEDF se ha aislado tanto en el endotelio como en el epitelio corneal, pertenece a la familia de inhibidores de serina proteasa. PEDF es un factor antiangiogénico que actúa a través de receptores celulares y tiene efectividad contra múltiples inductores de

angiogénesis, incluyendo VEGF e IL-8.[35] También tiene actividades neurotróficas y se ha descubierto que se une a moléculas como los glicosaminoglicanos y el colágeno I. [36]

El receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1) es un receptor transmembrana que se une al VEGF con alta afinidad, iniciando señalización intracelular. El splicing del ARNm de VEGFR1 resulta en la producción de una forma soluble del receptor del VEGF (sVEGFR1). [37] El sVEGFR1 es un receptor con función de señuelo que desactiva los VEGFR1 y VEGFR2 de esta manera ejerciendo su propiedad antiangiogénica. Se ha demostrado que sVEGFR1 se expresa más en el epitelio y menos en el estroma cerca del limbo, además de que se libera en menor cantidad en CoNV. [38]

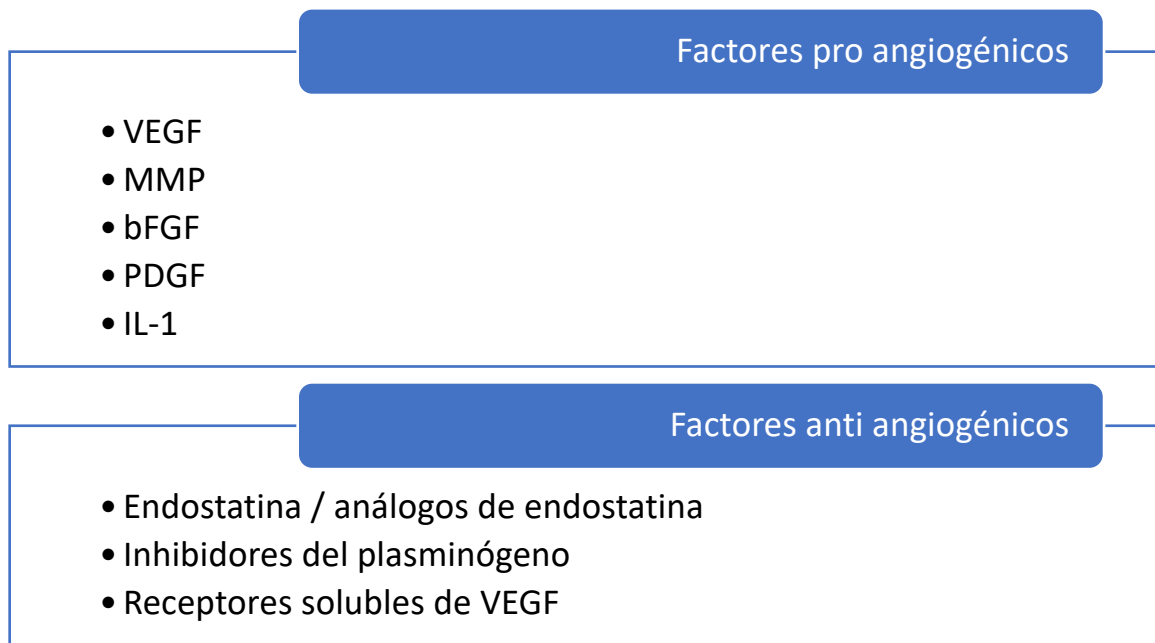


FIGURA 1 Factores pro y anti angiogénicos. [39]

Etiología

Como se mencionó previamente la formación de neovasos, se produce cuando hay un desequilibrio entre los factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Este desequilibrio puede ser causado por diversas afecciones oculares como queratitis infecciosa, trastornos inflamatorios, enfermedades autoinmunes, isquemia, hipoxia, degeneración, trauma, quemaduras o pérdida de células limbares. [17] A pesar de las diferentes causas, el proceso de angiogénesis comienza como resultado de la expresión aumentada del VEGF y su cascada de señalización en respuesta a estímulos hipóxicos y/o inflamatorios. [40]

En la literatura sobresaltan algunas etiologías por su frecuencia en inducir CoNV, aunque no es el fin de esta revisión detallar sobre estas, se mencionarán algunas que tienen un papel preponderante. Como mencionado previamente las 3 causas predominantes de desarrollo de CoNV son inflamación (queratitis infecciosa o por rechazo de injerto corneal), hipoxia (uso de lentes de contacto) y pérdida de la función de la barrera de células limbares. [41]

La queratitis estromal por herpes simplex es por lo general causada por el virus del herpes simplex tipo 1 (HSV-1). En los países desarrollados, se estima que la incidencia y prevalencia de la enfermedad ocular herpética es de aproximadamente 5.9-20.7 y 149 por cada 100,000 personas-año, respectivamente.[42] El virus infecta las neuronas sensoriales y puede reactivarse periódicamente, causando recurrencia de la enfermedad en la córnea. Se ha observado que el HSV-1 no produce directamente factores angiogénicos, pero se ha encontrado que las células epiteliales infectadas producen VEGF-A.[43]

El uso de lentes de contacto se ha asociado a CoNV, representando entre el 10% y el 30% de todos los casos de CNV.[44] Se ha observado que los lentes de contacto permeables al gas rígidos (RGP) tienen menos probabilidad de estar asociados con CNV en comparación con los lentes de contacto blandos. Esto se debe a que los RGP cubren solo la porción central de la córnea, mientras que los lentes de contacto blandos cubren toda la córnea, el limbo y la conjuntiva peri-limbal circundante. El mayor tamaño de los lentes de

contacto blandos puede provocar hipoxia en la córnea periférica y el limbo debido a una reducción en el acceso al oxígeno y al contenido en la película lagrimal. [45]

El uso prolongado de lentes de contacto, especialmente al dormir o el uso continuo, aumenta el riesgo de CNV en comparación con el uso diario convencional, donde los lentes se retiran antes de dormir. Sin embargo, el desarrollo de nuevos materiales de hidrogel de silicona ha permitido la fabricación de lentes de contacto que proporcionan una mayor transmisión de oxígeno, reduciendo así la hipoxia durante su uso.[44]

Además de la hipoxia, otros factores que pueden contribuir a la CoNV inducida por lentes de contacto incluyen lesiones mecánicas directas en la superficie ocular debido a lentes mal diseñados o ajustados y disrupción severa de la película lagrimal.

Etiología	Ejemplos
Infeccioso	Viral (Herpes zoster o simplex) Bacteriano (úlceras) Fúngico (úlceras) Parasitario
Inflamación	Rechazo de trasplante Enfermedad de injerto contra huésped Conjuntivitis atópica Rosácea ocular Ojo seco [41] Pemfigoide Síndrome de Stevens-Johnson
Degeneración	Congénita (aniridia) Pterigión Degeneración marginal de Terrien
Pérdida de barrera limbal	Lesiones químicas o térmicas Deficiencia primaria de células limbales

	Uso de antimetabolitos (Mitomicina C) Neoplasia intraepitelial y carcinoma escamoso de células basales
Hipoxia	Uso de lentes de contacto
Trauma	Mecánico Lesiones térmicas o químicas Cuerpo extraño en córnea

Tabla 1. Etiología y ejemplos [30]

Evaluación

CoNV se relaciona con la pérdida de visión y es una de las principales causas de ceguera corneal, lo que representa una carga importante para la salud pública en los países desarrollados. En los Estados Unidos, la prevalencia del CoNV es del 4% en la población general, y la incidencia anual es de 1,4 millones de pacientes.[46] El CoNV también conlleva un riesgo de reducción en la supervivencia del injerto después de un trasplante de córnea. [47]

Con la disponibilidad de nuevas modalidades de intervención para tratar CoNV, es importante realizar una evaluación completa de los vasos corneales, incluyendo el nivel de vascularización corneal, el número de cuadrantes involucrados y el estado de actividad de los vasos para planificar el tratamiento. [39]

Evaluación clínica

Inatomi y sus colegas propusieron una clasificación clínica para la vascularización corneal que permite determinar la gravedad de la neovascularización corneal. [9]

- Grado 1 es la categoría menos grave e indica vascularización periférica.
- Grado 2 indica vascularización periférica y de la zona media.
- Grado 3 muestra una vascularización modesta que involucra toda la córnea.

- Grado 4 es la categoría más grave e indica una vascularización masiva de toda la córnea.

Faraj et al realizaron una clasificación clínica en la que se realizó un estadiaje de los vasos en 5 categorías basados en sus características morfológicas después de analizar fotografías del segmento anterior. [48]

1. Vasos jóvenes activos: Vasos recién formados, llenos de sangre de apariencia rojo brillante con mínimo tejido fibroso circundante. Estos vasos se encontraron activamente progresando hacia la córnea con una red capilar bien definida.
2. Vasos viejos activos: Representa el estadio en que los vasos han alcanzado la zona de la lesión, su progresión finalizó, pero han continuado solidificándose. Son de apariencia menos roja.
3. Regresión parcial: Se ven cuando la respuesta a la patología ha disminuido, estos vasos son menos engrosados con flujo lento.
4. Vasos maduros: Vasos relativamente grandes con mínima arborización con red capilar ausente o mínima. Se ven en tejido cicatrizal o en estroma. Contienen sangre y se mantiene la circulación
5. Vasos regresados o fantasma: Se presentan como líneas finas blanquecinas que imitan a los vasos originales. No tienen circulación activa y se localizan en estroma.

Evaluación por imágenes del segmento anterior

La evaluación objetiva de los vasos corneales anormales es importante para monitorear la evolución natural y la respuesta al tratamiento. Se ha reconocido la utilidad de herramientas como la angiografía con fluoresceína (FA) y la angiografía con verde indocianina (ICGA), incluso también el valor diagnóstico de la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A). [49] A continuación se ampliará un poco en las fortalezas y aplicaciones que cada uno de estudios puede ofrecer a la evaluación objetiva de CoNV.

La localización y extensión de CoNV se puede observar en la lámpara de hendidura o tomarle fotografías, sin embargo, este modo de evaluación se complica en ocasiones en las que está presente cicatrización, depósitos o edema. [50]

FA e IGC se ven menos afectadas por estas limitaciones, ya que pueden diferenciar vasos aferentes y eferentes basados en el tiempo de instilación de la tincura, además pueden demostrar fuga vascular. [51] Han demostrado mayor delineación de los vasos comparado con hallazgos en la biomicroscopia, en particular en zonas con cicatrización corneal. Proveen una fuente confiable de medida de múltiples parámetros de los vasos, así como de su estadio de maduración. [49] Sin embargo, ambas requieren uso intravenoso de tinción con sus potenciales contraindicaciones como embarazo y enfermedad renal. Además, estos métodos diagnósticos tienen retos técnicos al obtener las imágenes.

Más reciente el uso de OCT-A se ha propuesto para identificar y cuantificar CoNV. OCT-A tiene 2 ventajas sobre la evaluación de fotografías de lámpara de hendidura, la primera es que es capaz de identificar neovasos aún en la presencia de opacidad corneal, la segunda es que logra detectar no solo vasos grandes, sino más pequeños que las fotografías. [52] Entre sus ventajas con otras modalidades de imagen se encuentra el factor de que no necesita uso de una tinción intravenosa, ya que depende de los cambios inducidos por el flujo sanguíneo en la señal de reflectancia entre escaneos del OCT. La adquisición de imágenes es más rápida y no requiere tanta experiencia técnica como en las otras herramientas mencionadas. El OCT-A tiene mayor resolución que permite un mapeo preciso de los neovasos en todas las dimensiones y profundidades de la córnea, proveyendo de manera simultánea imágenes estructurales de la córnea en sí. Además, es insensible a la fuga superficial a diferencia de la FA e IGC. [50] También es de notar que esta modalidad ha demostrado ser menos exacta al captar vasos más pequeños y distales de la red neovascular. Esto se puede deber a que ya que el OCT-A depende del movimiento de eritrocitos, en los vasos de diámetro muy pequeño ese movimiento se ve reducido o casi ausente. Cabe destacar que el equipo usado en este estudio fue AngioVue OCT-A. [53]

El uso en conjunto de OCTA con FA en un enfoque multimodal puede ser beneficioso para la evaluación y el tratamiento de CoNV, pero se necesitan estudios a largo plazo para confirmarlo. [54]

Impacto en el trasplante de córnea

CoNV puede tener un impacto significativo en los resultados de un trasplante de córnea. Varios estudios se han realizado con la hipótesis de que cuando se desarrolla CoNV en la córnea trasplantada, puede comprometer la supervivencia y la funcionalidad del injerto.

En el 2010 se realizó un metaanálisis que incluía 19 estudios y 24944 queratoplastías que permitió llegar a varias conclusiones. En primer lugar, la fuerte asociación entre CoNV y el riesgo aumentado de rechazo de injerto. Segundo, se evidenció la asociación entre CoNV y rechazo del injerto después de un trasplante de córnea posterior. En otras palabras, cuando se desarrolla CNV en la córnea trasplantada, existe un mayor riesgo de que el injerto sea rechazado en un trasplante de córnea subsiguiente. Tercero, hubo una sugerencia de que el riesgo de rechazo del injerto aumenta con la ampliación en las áreas corneales patológicamente vascularizadas antes de la queratoplastia.[47]

Estos hallazgos confirman la hipótesis que la presencia de CoNV es un factor de riesgo para el fracaso del injerto y para su rechazo después de una QPP. De esta manera se estimó que la presencia de CoNV en el lecho receptor aumento el riesgo de fracaso del injerto en 30% y doblando el riesgo de rechazo del injerto.

Tratamiento de CoNV

El tratamiento de CoNV puede resultar retador y complicado, ya que depende de múltiples factores, así como la etiología por la que se generó la cascada de angiogénesis. Existen diversas opciones médicas y quirúrgicas para su manejo, pero se ha visto un grado variable de resultados y en algunos casos puede ocasionar múltiples efectos secundarios.

La elección del método de tratamiento dependerá del estado de maduración de los vasos sanguíneos. Durante el crecimiento activo de los vasos sanguíneos, la manipulación farmacológica de los factores proangiogénicos y su estímulo sobre las células endoteliales vasculares se sugiere como el enfoque terapéutico principal. [55]

En los casos de vasos maduros, el enfoque farmacológico no siempre es efectivo, ya que éstos dejan de depender de mediadores angiogénicos. [56] Estudios han demostrado que la maduración de los vasos mediante el reclutamiento de pericitos puede ocurrir en menos de 2 semanas después del diagnóstico clínico de CoNV, por lo que un manejo temprano de la aparición de neovascularización es vital. [57]

El enfoque terapéutico principal es la desaparición de los nuevos vasos o la regresión de estos.

El tratamiento se puede clasificar en dos grandes grupos: médico o quirúrgico.

Tratamiento médico

Esta sección revisará los tratamientos con mayor relevancia desde el punto de vista de tratamiento farmacológico. Esto incluye: corticoesteroides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inmunomoduladores, agentes anti-VEGF, inhibidores de MMP y los inhibidores de multiquinasa.

Se ha publicado amplia bibliografía sobre opciones de tratamiento, muchos de estos en fase experimental, por lo que se anotará en cada apartado en qué tipo de modelo de hicieron los hallazgos del tratamiento a explicar.

Corticoesteroides

La inflamación es un factor clave en el proceso de neovascularización corneal en la mayoría de las condiciones patológicas. Las células inflamatorias que se infiltran en la córnea lesionada son la principal fuente de mediadores angiogénicos potentes como IL-1, TNF- α y VEGF. Además, los productos de las reacciones inflamatorias, como las prostaglandinas, tienen propiedades angiogénicas.[58]

Los esteroides tópicos han sido pilar de la supresión de neovasos activos desde hace muchos años.[59] Se piensa que su efecto antiangiogénico se debe a múltiples factores como la inhibición de quimiotaxis celular, modulación de actividad proteolítica en las células vasculares endoteliales, inhibición de citoquinas pro-inflamatorias e inhibición de síntesis de prostaglandinas, sin embargo en algunas revisiones se señala que son más efectivos usados inmediatamente después de una lesión corneal. [60]

Los corticosteroides tienen diferentes potencias y formas de administración como tópica, subconjuntival o periocular. Algunos de los corticosteroides comúnmente disponibles son:

- Difluprednato
- Fluorometolona
- Rimexolona
- Loteprednol
- Prednisolona
- Dexametasona
- Triamcinolona
- Fluocinolona

En el caso de triamcinolona hay estudios que respaldan su uso subconjuntival para el tratamiento de CoNV, en modelos de conejo la administración de 2gr resultó en la reducción significativa de neovasos, con niveles de triamcinolona que se mantienen por 2 semanas después de su aplicación subconjuntival. [61]

Como ya mencionado, se debe de aprovechar los mecanismos antiinflamatorios que poseen estos fármacos en casos de CoNV donde la causa subyacente es inflamación. Se recomienda un tratamiento agresivo para enfermedades como queratitis estromal por herpes simple y los rechazos de trasplante, utilizando corticosteroides potentes de manera frecuente. Luego, se debe realizar una reducción gradual en función de la respuesta clínica, lo cual puede llevar varios meses, en el caso de la queratitis estromal por herpes simple.[9] Se realizó un estudio en trasplantes corneales de bajo riesgo de rechazo para averiguar si la duración de los esteroides postoperatorios afecta la incidencia y extensión de CoNV, se

concluyó que la prolongación de la terapia con esteroides tópicos después de un trasplante de córnea sin alto riesgo durante más de 6 meses no influyó significativamente en la incidencia y extensión de CoNV. [62]

Es esencial monitorear de cerca a los pacientes que reciben corticosteroides a largo plazo para detectar y tratar de manera temprana los posibles efectos adversos.

Reciente se ha estudiado una nueva molécula, llamada Anecortave acetato que devenga los beneficios de la actividad antiinflamatoria de los corticoesteroides, sin el efecto glucocorticoide que se asocia con complicaciones como aumento de presión intraocular y formación temprana de cataratas.[63] Aunque se desconoce su receptor y su mecanismo molecular de acción se comprende solo parcialmente, se ha observado que regula el proceso de neovascularización en diversos niveles. Por ejemplo, inhibe la producción de VEGF y la proliferación de células endoteliales en respuesta al VEGF. Además, disminuye la producción de proteinasas extracelulares, las cuales tienen un papel fundamental en la migración de las células endoteliales durante el proceso angiogénico.[64] En varios modelos preclínicos se ha estudiado su actividad angiostática, en el caso de CoNV en modelos de córnea de conejos. [65] Todavía faltan estudios clínicos en humanos en cuanto a su efecto en CoNV, sin embargo, ya se realizaron estudios para su uso en degeneración macular asociada a la edad con buenos resultados. [66] Por lo tanto, es un tratamiento que muestra promesa en el futuro.

En última instancia, los esteroides brindan una supresión incompleta de la CNV. Aunque suprimen la inflamación asociada con los nuevos vasos sanguíneos, no necesariamente causan regresión de estos. Debido a esto, y teniendo en cuenta los efectos secundarios conocidos como glaucoma inducido por esteroides, aceleración de formación de cataratas y aumento de riesgo de infección.[67] Por lo tanto, aunque son fármacos bien conocidos, disponibles en abundancia en el mercado y costo relativamente bajo son una terapia imperfecta para el manejo de CoNV.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINEs se han utilizado para tratar CoNV debido a su capacidad para inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX), que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas (PG). Las células endoteliales angiogénicas nuevas expresan la isoforma mitogénica COX-2, mientras que los vasos sanguíneos normales expresan la isoforma constitutiva COX-1.[68] Tanto la ciclooxigenasa 1 (COX-1) como la COX-2 se encuentran en la córnea y tienen un papel en la angiogénesis. Los eicosanoides producidos por COX-2 son uno de los múltiples mediadores que modulan la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en la angiogénesis por inflamación.

Entre los fármacos disponibles se encuentran:

- Indometacina
- Ketoprofeno
- Ketorolaco
- Diclofenaco
- Nepafenaco
- Flurbiprofeno

En el caso de flurbiprofeno se hizo un estudio con modelos experimentales, usando una concentración de 0.01% y 0.1%, con prednisolona al 1% como control positivo y se concluyó que el flurbiprofeno al 0.1% es igualmente efectivo que la prednisolona al 1% como inhibidor de la neovascularización corneal. El mecanismo de acción es desconocido, pero probablemente se deba a la inhibición de la formación de prostaglandinas y/o de la infiltración leucocitaria.[69] Sin embargo, es un estudio de 1982, al que no se le ha dado seguimiento en estudios clínicos.

Lamentablemente, los efectos clínicos de los AINEs han resultado ser muy variables y su uso ha estado relacionado con complicaciones, especialmente úlceras y melting corneal. [70], [71] Por esta razón, generalmente no se utilizan como agentes de primera línea para suprimir la neovascularización corneal.

Inmunomoduladores

Ciclosporina es un inhibidor de calcineurina que impide la producción de IL-2 y otras citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), la ciclosporina A puede reducir la infiltración de células inflamatorias en la córnea y disminuir la progresión de la neovascularización.

La ciclosporina tópica puede ser considerada como una segunda opción después de los esteroides en CoNV de origen inmunológico, como la vascularización del trasplante de córnea, especialmente cuando se observan efectos no deseados de los esteroides.[72] Es importante destacar que, aunque los estudios sugieren que la ciclosporina A puede ser efectiva en el tratamiento de CoNV, aún hay aspectos que deben ser evaluados y estudios contradictorios. Por ejemplo, el régimen de dosificación óptimo, la duración del tratamiento y los posibles efectos secundarios a largo plazo todavía no se han establecido completamente. Además, en algunos estudios se ha encontrado que la eficacia de la ciclosporina A en la reducción de la CoNV es menor que la de otros tratamientos, como los corticosteroides o incluso su efecto nulo en casos de trasplante de alto riesgo. [73], [74]

Tacrolimus es otro potente inmunosupresor que bloquea eficazmente la producción de citoquinas por los linfocitos T e inmunoglobulinas por los linfocitos B, por lo que también inhibe VEGF. [75] Se realizó un estudio clínico randomizado en pacientes con queratoplastia penetrante (QPP) de alto riesgo para identificar la eficacia clínica de tacrolimus a 0.1% y ciclosporina a 1% y se concluyó que el tacrolimus es efectivo en la prevención de rechazo corneal y tiene menos efectos adversos que ciclosporina al 1%. Se necesitan estudios clínicos adicionales con un diseño de caso-control y aleatorizado para establecer la mejor opción de manejo para estos pacientes de alto riesgo. [76] En esa misma línea se diseñó un estudio para probar su eficacia en trasplantes de alto riesgo, llegando a la conclusión que es efectivo y segura en retrasar el rechazo y prolongar la tasa de supervivencia del injerto, comparado con otros que en los que no se usó terapia inmunosupresora. [75] En otro estudio, se comparó tacrolimus uso tópico y subconjuntival con bevacizumab subconjuntival en córneas neovascularizadas de conejos y se llegó a la conclusión que el

tacrolimus en estas vías de administración puede ser útil en CoNV y tiene efectos comparables a bevacizumab subconjuntival, al menos en conejos experimentales. [77]

Sirolimus también conocido como Rapamicina es otro fármaco inmunosupresor que ha mostrado eficacia potencial en el tratamiento de CoNV. Al igual que la ciclosporina y el tacrolimus, el sirolimus inhibe la proliferación y la función de los linfocitos T, también se ha observado que disminuye la expresión de factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF).[78] En cuanto a su forma de administración, se ha investigado tanto la aplicación tópica de sirolimus como la inyección subconjuntival. Los resultados han sido alentadores, mostrando una disminución significativa en la extensión y la densidad de los vasos sanguíneos corneales.[79]

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al receptor de la interleucina-6 (IL-6), una citoquina inflamatoria implicada en diversas enfermedades autoinmunes y procesos de angiogénesis. En un estudio demostró ser eficaz en la reducción de CoNV, en modelos animales al disminuir la inflamación corneal y la expresión de VEGF aplicado de manera subconjuntival en ratas. [80] En otro estudio, se demostró que la administración subconjuntival de tocilizumab a una dosis de 2,5 mg es tan efectiva como la misma dosis de bevacizumab subconjuntival para reducir el tamaño de CoNV y los niveles de VEGF.[81]

Anti VEGF

El exceso de liberación de VEGF conduce al desarrollo de vasos sanguíneos frágiles en la córnea. Los fármacos anti-VEGF funcionan inhibiendo el VEGF, lo cual impide la formación de nuevos vasos sanguíneos al regular a la baja la proliferación de las células endoteliales.[46] Los vasos de nueva formación, que suelen indicar una patología subyacente en curso que sigue induciendo angiogénesis, probablemente sean los que mejor respondan al tratamiento con agentes anti-VEGF. [39]En contraste con los vasos

jóvenes y activos, los vasos maduros y estables en la neovascularización crónica son menos afectados por el bloqueo del VEGF debido a que están cubiertos por pericitos. Como han demostrado algunos estudios a continuación, la eficacia de estos tratamientos es limitada en CoNV de larga duración, donde los vasos sanguíneos se han desarrollado y dependen menos de la señalización de VEGF.[57]

Existen varios agentes anti-VEGF que se utilizan en el tratamiento de la neovascularización corneal. Algunos de los más comunes incluyen bevacizumab (Avastin), ranibizumab (Lucentis) y aflibercept (Eylea). Estos medicamentos difieren en su farmacocinética, estructura y peso molecular. Ranibizumab y aflibercept, que han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad y neovascularización coroidea, además fueron diseñados específicamente para ser administrados por vía intravítrea.

Bevacizumab, es un anticuerpo monoclonal que reconoce todas las formas de VEGF. Esta molécula inhibe las interacciones entre el VEGF y sus receptores, bloqueando cualquier actividad del VEGF.[82] Tiene varios estudios tanto preclínicos como clínicos en su aplicación en CoNV, incluyendo varias vías de aplicación como tópica, subconjuntival e intraestromal. [83] En el 2007 se realizó un estudio en ratas realizándoles cauterización química con tratamiento de bevacizumab tópico vs placebo llegando a la conclusión que el uso tópico de 4mg/ml limita la neovascularización. [84] Un estudio comparó el uso de este angiogénico en aplicación subconjuntival con dexametasona en casos modelo de quemadura química en córneas de rata, este estudio del 2009 concluyó que la administración única de bevacizumab por vía subconjuntival resulta eficaz tanto en la prevención como en la regresión de los principales vasos sanguíneos en comparación con la betametasona en ese modelo. Incluso dosis más bajas de bevacizumab podrían ser eficaces. [85] Más adelante en 2014 se realizó un estudio clínico para probar el efecto antiangiogénico local en pacientes con CoNV debido a diferentes etiologías, en el que se comparó la administración subconjuntival (0.2–0.5 mL en concentración de (25mg/mL) vs

tópica dos veces al día (concentración de (2.5mg/mL), con resultados estadísticamente significativos de reducción de la extensión de CoNV. [82]

También se ha estudiado su aplicación intraestromal en pacientes con queratitis neurotrófica secundaria a herpes, con administración de (0.05-0.1 mL of 2.5 mg/0.1 mL) cada 4-8 semanas, con la conclusión de parecer ser una modalidad segura y efectiva en el tratamiento de CoNV crónica, logrando regresión y permitiendo el éxito duradero de los trasplantes corneales subsiguientes en pacientes de alto riesgo,[83] aunque fue una muestra pequeña y en estudios previos se analizó que la inhibición del VEGF tiene un impacto menor en los vasos maduros y estables en la neovascularización corneal crónica, ya que estos vasos están cubiertos por pericitos.[57]

Por otro lado, en un metaanálisis se estableció que, aunque tienen una respuesta favorable en neovascularización activa, también se pueden tratar vasos ya establecidos. [86] En cuanto a las vías de administración, un estudio no randomizado evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab uso tópico (5mg/ml) secundario a múltiples patologías corneales. Se realizó una dilución del medicamento standard con solución salina al 0.9% y se le otorgó una jeringa de 1ml al paciente con aplicaciones en promedio de 5 veces al día. Demostró ser beneficioso en disminuir el área neovascularizada, con mínimo efecto adverso de defectos epiteliales. [87] En cuanto a los efectos adversos, el reportado en otros estudios fue defectos epiteliales persistentes, pero esto se ha visto asociado a la dosis usada y a la duración del tratamiento. Se puede decir que hay amplia literatura para la utilización de bevacizumab en casos de CoNV.

Ranibizumab es otro anticuerpo monoclonal que inhibe las propiedades angiogénicas de VEGF, es un fragmento de anticuerpo, por lo que tiene menor tamaño y peso molecular, además se desarrolló específicamente para su uso en enfermedades oculares y está aprobado por la FDA para tratamiento intravítreo de degeneración macular.[88] En modelos animales se demostró que la administración subconjuntival temprana de ranibizumab puede inhibir de manera efectiva CoNV inducida por álcalis en un modelo animal. Ranibizumab subconjuntival reduce significativamente los niveles de

VEGF no solo en la córnea y la conjuntiva bulbar, sino también en el humor acuoso y el iris. [89] En un estudio in vivo en el que se administró de manera tópica al 1% se demostró que trata de manera efectiva la neovascularización corneal clínicamente estable, logrando una disminución significativa en el diámetro de los vasos y del área neovascular, pero sin afectar la longitud de los vasos sanguíneos.[90]

En cuanto estudios comparativos con otros anti-VEGF en el 2012 se realizó uno comparándolo con bevacizumab en uso tópico ambos al 1%, con resultados que indicaban que claramente ambos eran seguros y efectivos en el tratamiento de CoNV y que aunque las comparaciones directas no son concluyentes, los resultados sugerían que ranibizumab puede ser ligeramente superior a bevacizumab tanto en cuanto al inicio de acción como en grado de eficacia, esto se sospecha debido a su menor tamaño y peso molecular que puede afectar el grado de penetrancia a la córnea. Sin embargo, para justificar el mayor costo de ranibizumab es necesario demostrar una superioridad significativa en el tratamiento en un estudio prospectivo, aleatorizado y comparativo directo, debido a su mayor costo. [91] También existe la posibilidad de tratamiento con pegaptanib y aflibercept, pero estos fármacos tienen menos evidencia y estudios en el tratamiento de CoNV.

Hasta ahora, el único agente antiangiogénico tópico probado en ensayos de fase II y III es el aganirsen. Es un oligonucleótido antisentido que inhibe CoNV al prevenir la expresión del sustrato-1 del receptor de insulina (IRS-1) y regula a la baja la expresión de VEGF e IL-1 β . El estudio fase III se realizó en 69 pacientes, comparando la administración tópica a 86 μ g/día vs placebo en pacientes con CoNV inducida por queratitis. Entre las conclusiones se encontró que el fármaco redujo significativamente el área de neovascularización en un 26.2% después de 3 meses de tratamiento, además en los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento aún se observaba mejoría. Este efecto inhibitorio persistente puede que se deba a su actividad antiinflamatoria además del efecto antiangiogénico. Otro punto importante es que tendió a disminuir la necesidad de trasplante, aunque la reducción no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en los pacientes en los pacientes que padecían tanto de queratitis viral como CoNV central,

aganirsen sí disminuyó significativamente la necesidad de trasplante, aunque se debe de tomar estos resultados con cautela debido a que fue una muestra pequeña de pacientes. No obstante, por primera vez, un estudio clínico plantea un nuevo concepto en el que la necesidad de trasplante puede disminuir al combinar una terapia antiangiogénica con una terapia específica para la enfermedad (en el ejemplo del estudio, antiviral). [92]

Aganirsen tiene el potencial de ser el primer fármaco en su clase porque actualmente no hay otro tratamiento para CoNV basado en estudios clínicos fase III.

Merece particular mención una revisión sistemática que se realizó en el 2011, donde se encontró que actualmente existe evidencia limitada para respaldar la hipótesis de que en pacientes con CoNV, una reducción en la neovascularización relacionada con el tratamiento se asocia con un aumento en la agudeza visual, este estudio se realizó tomando en cuenta tratamientos con bevacizumab y aganirsen. [93]

Inhibidores de metaloproteinasas (MMP)

En estudios recientes, se ha descubierto que MMP también desempeñan un papel como regulador de la angiogénesis relacionado con la inflamación, lo que la convierte en un objetivo de nuevas modalidades de tratamiento. En especial se estudió la relación con MM-2 y MM-9.[94]

En el caso de doxiciclina, es una tetraciclina que se ha asociado a la inhibición de MMP, pero también a un mecanismo independiente de angiogénesis llamado PI3K/Akt-eNOS que modula la producción de óxido nítrico también asociado a los procesos de angiogénesis. [95] En un estudio modelo con ratones, se comparó doxiciclina oral con dexametasona tópica y oral, llegando a la conclusión que la doxiciclina oral inhibe CoNV sin los efectos adversos asociados de la dexametasona. [96] Por otro lado, también se ha estudiado su efecto como potenciador de bevacizumab, en un estudio con modelos animales se concluyó que la doxiciclina potencia los efectos inhibidores del bevacizumab y previene sus efectos secundarios en la reparación de heridas corneales posiblemente mediante la inhibición de la expresión y actividad de MMP, la expresión de VEGF y de los receptores de VEGF1 y VEGF2 fosforilados, así como la producción de iNOS e IL-1 β . [97]

También se ha publicado sobre el efecto de otras tetraciclinas como minociclina y tigeciclina, pero con menos cantidad de evidencia e igual que doxiciclina en su mayoría en modelos animales.

Inhibidores de tirosina quinasa

Dado que la actividad angiogénica de VEGF se lleva a cabo a través de sus receptores, el bloqueo de las interacciones entre el receptor y ligando es un enfoque que puede prometer opciones para las terapias que bloquean el VEGF. Estos agentes impiden la actividad del VEGF al inhibir la tirosina quinasa en la parte intracelular del receptor de VEGF. Los inhibidores de múltiples quinasas son moléculas pequeñas que inhiben VEGFR-1, VEGFR-2 y otras quinasas de receptor relacionadas, incluyendo PDGFR.[39]

Sunitinib es un inhibidor de múltiples tirosina quinasa capaz de inhibir los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). La administración oral se estudió al inducir CoNV en ratones y se demostró que era efectivo en reducir angiogénesis, lo más probable bloqueando la vía VEGF-A/VEGFR-2.[98] También se realizó un estudio experimental en conejos para comparar sunitinib y bevacizumab, se reportó que su administración tópica es tres veces más efectiva que bevacizumab ya que inhibe tanto VEGF y PDGF. [99] En esa misma línea comparativa, otro estudio indicó que sunitinib es más eficaz que el bevacizumab, además, la aplicación tópica de sunitinib produce mejores resultados en comparación con la administración del medicamento mediante inyección subconjuntival.[100] En el estudio más reciente, se comparó distintos nanovehículos para la aplicación tópica, concluyendo que las nanopartículas de lípidos sólidos (SLN) cargadas con sunitinib son los nanovehículos más efectivos y seguros para el tratamiento tópico de CoNV. Estas SLN mostraron una liberación adecuada del fármaco, retención prolongada en la córnea y no presentaron toxicidad ni irritación ocular. Estos resultados sugieren que las SLN tienen un alto potencial para su aplicación clínica en el tratamiento de la CNV con sunitinib.[101]

Pazopanib es un inhibidor pequeño de multi-tirosina quinasa que ataca VEGF y PDGF. En estudios preclínicos, se notó su capacidad antiangiogénica en tejido ocular. En el 2013 se realizó un estudio no comparativo, fase I/II, en 20 pacientes con CoNV estable, utilizando pazopanib tópico al 0.5% 4 veces al día por 3 semanas. Se obtuvo que el fármaco es seguro al no presentar efectos adversos inesperados. Se observó una disminución significativa del área neovascular y longitud de los vasos en la semana 3, y una reducción aún mayor en la semana 12. La agudeza visual se mantuvo estable durante todo el seguimiento. No obstante, un factor limitante en este estudio es que no tuvo grupo control ni randomización, aun así, se estima su valor en el futuro.[102]

Existen otros inhibidores de tirosina quinasa que han sido estudiados en modelos experimentales para validar su aplicación a CoNV, entre ellos se destaca: sorafenib, lapatinib y dovitinib. Incluso se han probado en combinación con otros fármacos como bevacizumab, como es el caso de dovitinib, pese a esto esa combinación no resultó mejor que la monoterapia con bevacizumab. [103]

Tratamiento quirúrgico

Oclusión de vasos corneales

Existen diversos métodos descritos para obstruir los vasos corneales, como la crioterapia, la cauterización térmica con láser, la diatermia con aguja fina (FND), la cauterización con aguja de electrólisis y la terapia fotodinámica (PDT). Cada una de las opciones previas tiene sus fortalezas y debilidades dependiendo de la extensión y tiempo de establecimiento de las lesiones. Estas técnicas han demostrado ser especialmente efectivas en el tratamiento de la neovascularización corneal ya establecida, pero también pueden utilizarse en casos de vascularización activa cuando se combinan con agentes anti-VEGF. Estos enfoques terapéuticos complementarios pueden potenciar los efectos y mejorar los resultados en el tratamiento de la neovascularización corneal.[9]

Entre los tratamientos iniciales de CoNV existía la práctica de realizar una peritomía 360 y volver a suturar al menos 4mm detrás del limbo, dejando la esclera desnuda y de manera directa cauterizando los vasos adyacentes al limbo, sin embargo, no producía resultados satisfactorios, por lo que se continuó en la búsqueda de otras opciones de tratamiento. En 1967, se hicieron reportes de casos del tratamiento con crioterapia en pacientes en espera de trasplante o con uno ya realizado, se aplicaba a los neovasos, con un criofaco especial, no obstante, no tuvo buenos resultados, se reportaron complicaciones como hemorragias, edema conjuntival y pericorneal importante, aunado a poco efecto en regresión o cauterización de los neovasos. [104]

La cauterización térmica con láser, utilizando diferentes tipos de láser como argón y el láser Nd:YAG, ha sido utilizada como método de tratamiento desde estudios en 1975. Estos láser emiten energía en forma de calor que se utiliza para coagular los vasos sanguíneos anormales en la córnea, ayudando así a detener o revertir la neovascularización. La precisión en la aplicación del láser se logra gracias a la capacidad de enfocar el haz de láser utilizando lámpara de hendidura. Esto facilita la obliteración de los vasos eferentes, ya que por lo general estos son anchos y tienen un flujo sanguíneo relativamente más lento. Por el contrario, es más difícil obliterar los vasos aferentes porque son más delgados, más profundos y tienen un flujo sanguíneo rápido. [39] Sin embargo, es importante tener en cuenta que la identificación de los vasos sanguíneos que deben ser tratados puede ser difícil y en algunos casos puede requerir el uso de otras técnicas para identificarlos como una angiografía con fluoresceína para mejorar la visualización de estos y la efectividad del tratamiento. [41]

Desde 1975 se ha descrito el uso de fotocoagulación con láser de argón para el tratamiento de CoNV. Esta técnica ha sido utilizada en casos de CoNV causada por diversas razones, tanto antes como después de un trasplante de córnea. [105] El láser de argón es capaz de coagular los vasos corneales al absorber la alta energía del argón por parte de la hemoglobina, lo que revierte CoNV. [106] Es interesante destacar que la terapia con láser

de argón puede estimular la producción de VEGF a través de la inflamación, lo que empeora CoNV. Se sugiere el uso de terapia combinada de bevacizumab y láser de argón para contrarrestar este efecto, aunque este apartado se discutirá más adelante en la sección de terapia combinada. [107] Otros efectos adversos incluyen daño al iris y la necesidad de volver a tratar.

En un estudio del 2001 ,se evaluó la eficacia del láser Nd:YAG de doble frecuencia (532 nm) en el tratamiento de CoNV con vasos maduros. Se trataron 30 ojos, usando parámetros de láser de 120-480mw de poder, tamaño de spot de 50 a 150mm y duración de pulso de 0.05 segundos. Se registraron los cambios en los vasos tratados, el área de opacidad corneal y la agudeza visual antes del tratamiento, a la semana y luego en intervalos mensuales durante tres meses. Los resultados mostraron que el área de vascularización corneal disminuyó significativamente en ambos grupos después de tres meses de seguimiento. De los vasos corneales tratados, se logró la oclusión total en el 44.6% de los casos y parcial en el 30% a la semana de tratamiento. A los tres meses, el número de vasos totalmente ocluidos aumentó, mientras que los parcialmente ocluidos disminuyeron. Entre las complicaciones se observaron hemorragias superficiales en la córnea en el 14% de los pacientes, pero en general, el láser Nd: YAG de doble frecuencia demostró ser seguro y efectivo para reducir la vascularización corneal.[108]

En un estudio más reciente (2016), también se utilizó láser Nd: YAG con una longitud de onda de 532 nm para tratar 40 ojos que presentaban CoNV con vasos estables. Después de un periodo de 3 meses, se observó que el láser logró una oclusión completa en el 53% de los vasos tratados, mientras que el otro 37% experimentaron recanalización. Entre las complicaciones asociadas al tratamiento en este estudio se reportaron hemorragia corneal, adelgazamiento de la córnea, empeoramiento de la vascularización y reapertura del lumen de los vasos.[109] A pesar de que no se encontraron estudios con series más amplias en la literatura revisada, los dos estudios analizados arribaron a conclusiones similares en cuanto a la eficacia del uso del láser Nd: YAG. Estas conclusiones respaldan la evidencia existente y destacan la utilidad de esta modalidad de tratamiento en el contexto de CoNV. Sin

embargo, se requieren investigaciones adicionales con muestras más grandes para obtener una perspectiva más sólida y generalizable de los resultados.

La terapia fotodinámica (PDT) en algún momento fue una opción de tratamiento prometedora usada de manera regular, pero actualmente ha caído en desuso por limitaciones que posee y las nuevas terapias. PDT requiere la interacción entre luz, una sustancia fotosensible (usualmente la verteporfina) y oxígeno para provocar la producción de oxígeno reactivo y otras especies reactivas de oxígeno, que se encargarán de destruir los neovasos y la membrana basal. Esta destrucción microvascular da pie a una respuesta que induce formación de trombos que sella el lumen del vaso y causa regresión de CoNV.[41] Se ha demostrado que es segura y confiable, con pocos efectos adversos como haze corneal [110], empero tiene un uso clínico limitado por su alto costo, dificultad para adquirir suministro de las sustancias fotosensibles y requerir mucho tiempo para realizarse. [9]

En el año 2000, se describió una técnica innovadora para su momento, llamada diatermia con aguja fina (FND), en el estudio se incluyeron 14 pacientes con CoNV ya establecida que habían recibido tratamiento previo con esteroides (sin éxito) y fotocoagulación con Nd: YAG. La descripción de la técnica refiere el uso de una aguja circular con corte lateral de 3/8 con un hilo nylon 10-0. La aguja se insertó cerca del limbo, paralela y a la misma profundidad que el neovaso a tratar, se prosiguió a utilizar un cauterio a baja potencia para coagular el vaso. Cada vaso se trató de manera individual, como primer objetivo se trató los vasos aferentes antes que los eferentes, en caso de ser necesario se repitió el procedimiento en una fecha posterior. No se observaron complicaciones importantes, aunque se describió un emblanquecimiento transitorio de la córnea y hemorragias intraestromales que resolvieron sin intervención alguna. [111] Más reciente la técnica se ha modificado con el uso de una aguja de electrólisis, esta aguja es más fina (0.125mm vs 0.15mm) y flexible que la que se usó en la descripción de la técnica original, conjuntamente involucra un cauterio térmico directo a diferencia de corrientes eléctricas de diatermia. Los casos se describieron en el contexto de CoNV con queratopatía lipídica.

Los resultados fueron satisfactorios al causar oclusión de los vasos por hasta 8 meses, con repetición a los 9 y 10 meses en 2 pacientes. [112] Khrika et al efectuaron un estudio retrospectivo de 5 años, con una muestra de 56 ojos con CoNV y concluyeron que FND aparenta ser una técnica segura y efectiva en el largo plazo para inducir regresión de CoNV.[113]

Recientemente se agregó a la batería de procedimientos para el tratamiento de CoNV, estudios sobre el potencial del cross-linking corneal (CXL) en el contexto de pacientes con CoNV y por ende alto riesgo de rechazo de trasplante. El estudio del 2021 evaluó el efecto CXL en la regresión de CoNV en pacientes con alto riesgo de rechazo del injerto. Se incluyeron 5 pacientes que recibieron CXL y trasplante de córnea, y se observó una reducción significativa de CoNV después del tratamiento. No se registraron complicaciones y los trasplantes se mantuvieron claros sin reacciones inmunológicas durante el seguimiento (de 4 a 42 semanas). Estos resultados sugieren que la CXL puede ser una opción segura y efectiva para mejorar la supervivencia del injerto en casos de trasplante de córnea de alto riesgo. [114]

Reconstrucción de superficie ocular

Trasplante de membrana amniótica

Yin et al en el 2011 publicaron un estudio retrospectivo estudiando 10 pacientes que sufrieron quemaduras por álcali y fueron tratados con membrana amniótica, para estudiar el efecto de esta en disminuir CoNV. El trasplante se realizó al tercer día de la quemadura, el resultado fue que al día 14 el área de neovascularización fue 18.3% menor que del grupo control, representando una diferencia estadística. [115] En otro estudio in vivo se observó que el medio amniótico tiene un efecto significativo en la reducción bFGF. Esto se debe, al menos en parte, a la alta concentración de la proteína TIMP2 liberada por la membrana amniótica, que es un inhibidor natural de MMP y por lo tanto inhibe la migración y proliferación de las células endoteliales vasculares.[116] Además, la membrana amniótica contiene laminina, fibronectina, colágeno tipo IV, entre otros componentes, que

estimulan la diferenciación e hiperplasia del epitelio, prolongan la vida de las células epiteliales y mejoran su adherencia. Por lo que se concluyó que el uso temprano de membrana amniótica en pacientes con quemaduras por álcali inhibe significativamente CoNV.[115]

Terapia basada en células madre

Restaurar las defensas naturales de la córnea es una manera de prevenir o ayudar en la regresión de CoNV. Como antes mencionado se puede usar membrana amniótica, trasplante conjuntival o en caso de una clara etiología de deficiencia de células limbares, un trasplante de células limbares. El CLET (trasplante de células epiteliales limbares cultivadas) y el SLET (trasplante de células epiteliales limbares simples) son técnicas quirúrgicas utilizadas para tratar la deficiencia de células madre limbares y restaurar la claridad de la córnea. Ambas técnicas comienzan con una biopsia limbar. La principal diferencia entre estas dos técnicas radica en el proceso de cultivo de las células epiteliales limbares antes del trasplante. [117]

En el SLET, las células se cultivan in situ sobre una membrana amniótica humana sin la necesidad de un laboratorio de cultivo especializado. Una vez que las células se han cultivado en la membrana amniótica, se trasplantan directamente al ojo del paciente. [117]

En cambio, en el CLET, las células epiteliales limbares se cultivan en el laboratorio antes de realizar el trasplante. Este proceso implica cultivar las células en condiciones específicas utilizando nutrientes y medios de cultivo adecuados, así como incubadoras para mantener las condiciones óptimas de crecimiento. Después de que las células han crecido lo suficiente en el laboratorio, se trasplantan al ojo del paciente.[117]

Con el advenimiento de ambas técnicas, aquellos con deficiencia de células limbares que anteriormente no eran candidatos para una QPP ahora pueden ser tratados con éxito. [118]Actualmente, hay 3 ensayos clínicos que investigan CLET. La esperanza es que el CLET reconstituya las defensas de la barrera, manteniendo el epitelio conjuntival y la vasculatura fuera de la zona limbar.

Un estudio en Bélgica está investigando actualmente la seguridad y eficacia del CLET. Este estudio de fase I/II abierto está analizando a pacientes con deficiencia de células madre limbares de grado IIa-IIb. Se someterán a un trasplante autólogo en casos de CoNV unilateral; en casos de enfermedad bilateral se utilizará tejido de donante vivo y tejido de donante cadavérico. Los pacientes serán seguidos durante 1 año y la eficacia se evaluará mediante la cantidad de epitelización nueva, la reducción de la conjuntivalización y vascularización, y la agudeza visual.[119]

De manera similar, en Irán están evaluando la seguridad y eficacia de las células madre limbares alógenas en un ensayo de fase I/II que es abierto y no controlado. Las células madre limbares se obtienen mediante pequeñas exéresis de la conjuntiva limbar, se expanden y luego se colocan sobre un injerto de membrana amniótica. El injerto respaldado por membrana se utiliza para la reconstrucción de la superficie en pacientes con deficiencia de células madre limbares. Se seguirá a diez pacientes durante 1 año y la eficacia se establecerá mediante la evaluación de la estabilidad e integridad del epitelio corneal.[120]

Terapia combinada

Debido al amplio rango de opciones terapéuticas, se puede inferir que todavía no se ha encontrado una terapia única para CoNV, tanto para CoNV activa como para los neovasos establecidos. Si bien actualmente se utilizan principalmente esteroides e inhibidores del VEGF como terapia estándar, se han investigado diversas combinaciones de tratamientos con resultados alentadores. La idea subyacente es que, al abordar varios puntos en la cascada de la formación de neovasos, se pueda influenciar la respuesta proangiogénica de una manera más eficiente, tanto para prevenir progresión y establecimiento de complicaciones, como regresión de los vasos ya establecidos. Además, este enfoque combinado puede permitir el uso de dosis más bajas de cada fármaco, minimizando posibles efectos secundarios.

Se han realizado múltiples estudios y combinaciones de tratamiento, sin embargo, solo algunos tienen evidencia contundente de su sinergia en cuanto a resultados. A continuación, se mencionará algunas de las opciones con mayor evidencia.

En el 2008 se realizó un proyecto que era la combinación de dos estudios separados en cuanto, el efecto de doxiciclina tópica en varias concentraciones (0.05%, 0.1%, 1% y 2% tanto n pH 2.1 como neutralizado a 7.4), la combinación de triamcinolona y heparina de bajo peso molecular (LMWH) y la combinación de triamcinolona con doxiciclina, esto en modelos experimentales de ratas. Se concluyó que la administración tópica de combinaciones de triamcinolona con LMWH o con doxiciclina mostró efectos que contribuyeron a una supresión eficiente de CoNV. Estos medicamentos fueron ineficaces cuando se utilizaron solos en concentraciones similares. La doxiciclina al 2% administrada tópicamente y neutralizada en pH tiene efectos antiangiogénicos, lo que contribuyó a una supresión significativa de la neovascularización corneal. Estas combinaciones pueden ser beneficiosas en el tratamiento de CoNV en estudios clínicos. [121]

En la misma línea de estudio de aplicaciones interesantes de doxiciclina, en el 2011 se realizó un estudio en modelos de ratas para investigar la combinación entre doxiciclina tópica en forma de hidrogel sensible a la temperatura (DTSH) y bevacizumab tópico. La terapia combinada mostró mejores efectos inhibitorios en la expresión de MMP y en la fosforilación de VEGFR1 y VEGFR2. Con el tratamiento de DTSH, la doxiciclina inhibió la actividad y expresión de las MMP, la expresión de VEGF y de VEGFR1 y VEGFR2 fosforilados, y la producción de iNOS e IL-1 β en la córnea, por lo que se cree que previene los efectos negativos en la cicatrización de heridas de bevacizumab. [122]

En el caso de terapia combinada la mayoría de los estudios se centra en la combinación de anti-VEGF con algún otro fármaco o tratamiento quirúrgico ya mencionado. En el 2019 se estudió el uso de FND combinado con bevacizumab en pacientes con alto riesgo de rechazo de trasplante corneal, al ser CoNV un factor de riesgo importante para rechazo del injerto. Se aplicó FND y bevacizumab subconjuntival a 31 ojos, se repitió el tratamiento en caso de observar reperusión de los vasos y después se realizó una queratoplastia penetrante (QPP). La conclusión del estudio piloto fue que la combinación de tratamientos parece resultar en tasas de supervivencia del injerto comparables a las tasas de supervivencia observadas en la queratoplastia de riesgo normal. No obstante, se requiere estudios clínicos con mayor tiempo de seguimiento y una cohorte de pacientes

más grande. [123] Otros estudios de una naturaleza similar se han publicado, sin embargo, varios en estadio pre-clínico o con menor cantidad de pacientes.

El primer estudio en cuanto a terapia combinada de Ranibizumab subconjuntival y PDT con verteporfina se realizó en el 2016, se concluyó que la combinación podría utilizarse de manera segura y efectiva para tratar CoNV clínicamente estable. Esta terapia combinada mostró una mayor eficacia en comparación con PDT con verteporfina sola. [124]

En el caso de la combinación de anti VEGF y láser se han descrito varios reportes de caso de su efectividad y segura en distintas instancias. Anand et al publicaron un caso de un paciente con CoNV por queratitis por herpes zoster que se trató con láser argón e inmediatamente bevacizumab subconjuntival con buena respuesta y regresión de los neovasos maduros. [125]. Gerten et al también publicaron de 2 casos de CoNV que se trató con láser argon y bevacizumab previo a una QPP que resultó en reducción marcada de CoNV, 6 semanas después se realizó la QPP sin recurrencia de neovasos y se mantuvieron claros sin datos de rechazo por 6 meses. [126]

CONCLUSIÓN

La neovascularización corneal es un proceso multifactorial que lleva al tejido corneal a perder sus propiedades de transparencia y afecta no solo la agudeza visual de los pacientes, sino también las opciones de tratamiento como el trasplante corneal, al aumentar el riesgo de rechazo del tejido injertado.

El tratamiento de la neovascularización corneal es un desafío debido a la complejidad de los mecanismos involucrados. Tradicionalmente, los corticosteroides han sido utilizados para controlar la inflamación asociada con la neovascularización, pero su eficacia puede ser variable y pueden presentar efectos secundarios indeseables. En los últimos años, se han investigado y utilizado diferentes enfoques terapéuticos, incluyendo agentes antiangiogénicos, terapia láser y combinaciones de diferentes tratamientos, dependiendo del estadio en que se encuentren los neovasos.

Según la revisión de literatura, los agentes antiangiogénicos, como los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), han mostrado resultados prometedores en la regresión de neovasos inmaduros que todavía dependen del estímulo de VEGF, sin embargo, aunque tienen estudios frondosos en patologías neovasculares en otras estructuras oculares, todavía faltan estudios específicos sobre su administración, dosis y frecuencia en cuanto a la córnea.

Es importante destacar que, si bien se han logrado avances significativos en el tratamiento de CoNV, todavía existen desafíos por superar. Se necesitan ensayos clínicos prospectivos multicéntricos para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de las diferentes modalidades terapéuticas.

BIBLIOGRAFIA

- [1] P. Lee, C. C. Wang, and A. P. Adamis, "Ocular neovascularization: An epidemiologic review," *Surv Ophthalmol*, vol. 43, no. 3, pp. 245–269, Nov. 1998, doi: 10.1016/S0039-6257(98)00035-6.
- [2] C. Cursiefen *et al.*, "Consensus statement on indications for anti-angiogenic therapy in the management of corneal diseases associated with neovascularisation: Outcome of an expert roundtable," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 96, no. 1, pp. 3–9, Jan. 2012, doi: 10.1136/BJO.2011.204701.
- [3] V. S. Brar *et al.*, "Editorial Committee Fundamentals and Principles of Ophthalmology 2 BCSC® Basic and Clinical Science Course™," 2022.
- [4] J. W. Kiel, "The Ocular Circulation," in *The Ocular Circulation*, San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. Accessed: May 02, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53323/>
- [5] C. Cursiefen *et al.*, "Roles of thrombospondin-1 and -2 in regulating corneal and iris angiogenesis," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 45, no. 4, pp. 1117–1124, Apr. 2004, doi: 10.1167/IOVS.03-0940.
- [6] M. R. Dana and J. Wayne Streilein, "Loss and restoration of immune privilege in eyes with corneal neovascularization.," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 37, no. 12, pp. 2485–2494, Nov. 1996.
- [7] D. T. Azar, "CORNEAL ANGIOGENIC PRIVILEGE: ANGIOGENIC AND ANTIANGIOGENIC FACTORS IN CORNEAL AVASCULARITY, VASCULOGENESIS, AND WOUND HEALING (AN AMERICAN OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY THESIS)," 2006.
- [8] D. Ellenberg *et al.*, "Novel aspects of corneal angiogenic and lymphangiogenic privilege," *Prog Retin Eye Res*, vol. 29, no. 3, p. 208, May 2010, doi: 10.1016/J.PRETEYERES.2010.01.002.
- [9] D. Roshandel *et al.*, "Current and emerging therapies for corneal neovascularization," *Ocular Surface*, vol. 16, no. 4. Elsevier Inc., pp. 398–414, Oct. 01, 2018. doi: 10.1016/j.jtos.2018.06.004.
- [10] M. Coassin, K. G. Duncan, K. R. Bailey, A. Singh, and D. M. Schwartz, "Hypothermia reduces secretion of vascular endothelial growth factor by cultured retinal pigment epithelial cells," *Br J Ophthalmol*, vol. 94, no. 12, pp. 1678–1683, Dec. 2010, doi: 10.1136/BJO.2009.168864.
- [11] J. Y. Niederkorn, "Corneal transplantation and immune privilege," *International Reviews of Immunology*, vol. 32, no. 1. pp. 57–67, Feb. 2013. doi: 10.3109/08830185.2012.737877.
- [12] J. W. Streilein, "New thoughts on the immunology of corneal transplantation," *Eye (Lond)*, vol. 17, no. 8, pp. 943–948, 2003, doi: 10.1038/SJ.EYE.6700615.
- [13] C. Cursiefen, "Immune privilege and angiogenic privilege of the cornea," *Chem Immunol Allergy*, vol. 92, pp. 50–57, 2007, doi: 10.1159/000099253.
- [14] W. Risau, "Mechanisms of angiogenesis," *Nature* 1997 386:6626, vol. 386, no. 6626, pp. 671–674, 1997, doi: 10.1038/386671a0.

- [15] U. Ozerdem, K. Alitalo, P. Salven, and A. Li, "Contribution of Bone Marrow-Derived Pericyte Precursor Cells to Corneal Vasculogenesis," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 46, no. 10, pp. 3502–3506, Oct. 2005, doi: 10.1167/IOVS.05-0309.
- [16] B. M. Kenyon, E. E. Voest, C. C. Chen, E. Flynn, J. Folkman, and R. J. D'Amato, "A model of angiogenesis in the mouse cornea," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 37, no. 8, pp. 1625–1632, Jul. 1996.
- [17] A. Di Zazzo *et al.*, "Corneal angiogenic privilege and its failure," *Experimental Eye Research*, vol. 204. Academic Press, Mar. 01, 2021. doi: 10.1016/j.exer.2021.108457.
- [18] J. H. Chang, N. K. Garg, E. Lunde, K. Y. Han, S. Jain, and D. T. Azar, "Corneal Neovascularization: An Anti-VEGF Therapy Review," *Surv Ophthalmol*, vol. 57, no. 5, p. 415, Sep. 2012, doi: 10.1016/J.SURVOPHTHAL.2012.01.007.
- [19] M. Shibuya, "VEGF-VEGFR Signals in Health and Disease," *Biomol Ther (Seoul)*, vol. 22, no. 1, p. 1, Jan. 2014, doi: 10.4062/BIOMOLTHER.2013.113.
- [20] C. Cursiefen *et al.*, "VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 113, no. 7, p. 1040, Apr. 2004, doi: 10.1172/JCI20465.
- [21] J. S. Penn, A. Madan, R. B. Caldwell, M. Bartoli, R. W. Caldwell, and M. E. Hartnett, "Vascular endothelial growth factor in eye disease," *Prog Retin Eye Res*, vol. 27, no. 4, pp. 331–371, Jul. 2008, doi: 10.1016/J.PRETEYERES.2008.05.001.
- [22] S. Ramakrishnan, V. Anand, and S. Roy, "Vascular Endothelial growth factor signaling in hypoxia and Inflammation," *J Neuroimmune Pharmacol*, vol. 9, no. 2, p. 142, 2014, doi: 10.1007/S11481-014-9531-7.
- [23] G. Seghezzi *et al.*, "Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) Induces Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in the Endothelial Cells of Forming Capillaries: An Autocrine Mechanism Contributing to Angiogenesis," *J Cell Biol*, vol. 141, no. 7, p. 1659, Jun. 1998, doi: 10.1083/JCB.141.7.1659.
- [24] A. P. Adamis, B. Meklir, and N. C. Joyce, "In situ injury-induced release of basic-fibroblast growth factor from corneal epithelial cells," *Am J Pathol*, vol. 139, no. 5, p. 961, 1991, Accessed: May 04, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC1886327/?report=abstract
- [25] A. R. Hajrasouliha, Z. Sadrai, S. K. Chauhan, and R. Dana, "b-FGF induces corneal blood and lymphatic vessel growth in a spatially distinct pattern," *Cornea*, vol. 31, no. 7, pp. 804–809, Jul. 2012, doi: 10.1097/ICO.0B013E31823F8B5A.
- [26] A. Singh, O. P. S. Maurya, M. V. Jagannadhan, and A. Patel, "Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) activity in corneal ulcer and ocular surface disorders determined by gelatin zymography," *J Ocul Biol Dis Infor*, vol. 5, no. 2, p. 31, Jun. 2012, doi: 10.1007/S12177-012-9096-8.
- [27] M. Ferreras, U. Felbor, T. Lenhard, B. R. Olsen, and J. M. Delaissé, "Generation and degradation of human endostatin proteins by various proteinases," *FEBS Lett*, vol. 486, no. 3, pp. 247–251, Dec. 2000, doi: 10.1016/S0014-5793(00)02249-3.
- [28] E. Fahey and S. L. Doyle, "IL-1 Family Cytokine Regulation of Vascular Permeability and Angiogenesis," *Front Immunol*, vol. 10, no. JUN, 2019, doi: 10.3389/FIMMU.2019.01426.

- [29] P. J. Morrissey and D. Y. Mochizuki, "Interleukin-1 is identical to hemopoietin-1: studies on its therapeutic effects on myelopoiesis and lymphopoiesis," *Biotherapy*, vol. 1, no. 4, pp. 281–291, Dec. 1989, doi: 10.1007/BF02171004.
- [30] M. P. Nicholas and N. Mysore, "Corneal neovascularization," *Exp Eye Res*, vol. 202, p. 108363, Jan. 2021, doi: 10.1016/J.EXER.2020.108363.
- [31] A. R. D. Cosnita, M. Raica, M. P. Sava, and A. M. Cimpean, "Gene Expression Profile of Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs) and Platelet-derived Growth Factors (PDGFs) in the Normal Cornea," *In Vivo (Brooklyn)*, vol. 35, no. 2, p. 805, Mar. 2021, doi: 10.21873/INVIVO.12321.
- [32] M. S. O'Reilly *et al.*, "Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth," *Cell*, vol. 88, no. 2, pp. 277–285, Jan. 1997, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81848-6.
- [33] N. S. Abdelfattah, M. Amgad, A. A. Zayed, H. Hussein, and N. A. El-Baky, "Molecular underpinnings of corneal angiogenesis: advances over the past decade," *Int J Ophthalmol*, vol. 9, no. 5, p. 768, May 2016, doi: 10.18240/IJO.2016.05.24.
- [34] E. Gabison *et al.*, "Anti-angiogenic role of angiostatin during corneal wound healing," *Exp Eye Res*, vol. 78, no. 3, pp. 579–589, 2004, doi: 10.1016/J.EXER.2003.09.005.
- [35] O. Abdiu and G. Van Setten, "Possible Role of Pigment-epithelium-derived Factor in Corneal Angiogenesis," *European Ophthalmic Review*, vol. 03, no. 01, p. 64, 2009, doi: 10.17925/EOR.2009.03.01.64.
- [36] C. Meyer, L. Notari, and S. P. Becerra, "Mapping the type I collagen-binding site on pigment epithelium-derived factor. Implications for its antiangiogenic activity," *J Biol Chem*, vol. 277, no. 47, pp. 45400–45407, Nov. 2002, doi: 10.1074/JBC.M208339200.
- [37] B. K. Ambati *et al.*, "Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1," *Nature*, vol. 443, no. 7114, p. 993, Oct. 2006, doi: 10.1038/NATURE05249.
- [38] B. K. Ambati *et al.*, "Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 contributes to the corneal antiangiogenic barrier," *Br J Ophthalmol*, vol. 91, no. 4, pp. 505–508, Apr. 2007, doi: 10.1136/BJO.2006.107417.
- [39] S. Feizi, A. A. Azari, and S. Safapour, "Therapeutic approaches for corneal neovascularization," *Eye and Vision*, vol. 4, no. 1. BioMed Central Ltd, Dec. 01, 2017. doi: 10.1186/s40662-017-0094-6.
- [40] R. Blanco and H. Gerhardt, "VEGF and Notch in tip and stalk cell selection," *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 3, no. 1, Jan. 2013, doi: 10.1101/CSHPERSPECT.A006569.
- [41] M. L. Rolfsen *et al.*, "Corneal neovascularization: a review of the molecular biology and current therapies," <http://dx.doi.org/10.1586/eop.13.8>, vol. 8, no. 2, pp. 167–189, 2014, doi: 10.1586/EOP.13.8.
- [42] T. J. Liesegang, "Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance," *Cornea*, vol. 20, no. 1, pp. 1–13, 2001, doi: 10.1097/00003226-200101000-00001.
- [43] T. R. Wuest and D. J. J. Carr, "VEGF-A expression by HSV-1–infected cells drives corneal lymphangiogenesis," *J Exp Med*, vol. 207, no. 1, p. 101, Jan. 2010, doi: 10.1084/JEM.20091385.

- [44] F. Alipour, S. Khareshi, M. Soleimanzadeh, S. Heidarzadeh, and S. Heydarzadeh, "Contact lens-related complications: A review," *J Ophthalmic Vis Res*, vol. 12, no. 2, pp. 193–204, Apr. 2017, doi: 10.4103/jovr.jovr_159_16.
- [45] R. A. Sack, S. Sathe, and A. Beaton, "Tear turnover and immune and inflammatory processes in the open-eye and closed-eye environments: relationship to extended wear contact lens use," *Eye Contact Lens*, vol. 29, no. 1 Suppl, 2003, doi: 10.1097/00140068-200301001-00022.
- [46] S. Zuhair, S. Walid, and W. Sharif, "Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management," *Rom J Ophthalmol*, vol. 63, no. 1, p. 15, Mar. 2019, doi: 10.22336/rjo.2019.4.
- [47] B. Bachmann, R. S. Taylor, and C. Cursiefen, "Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta-analysis," *Ophthalmology*, vol. 117, no. 7, Jul. 2010, doi: 10.1016/J.OPHTHA.2010.01.039.
- [48] L. A. Faraj, D. G. Said, M. Al-Aqaba, A. M. Otri, and H. S. Dua, "Clinical evaluation and characterisation of corneal vascularisation," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 100, no. 3, pp. 315–322, Mar. 2016, doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306686.
- [49] M. Brunner *et al.*, "Imaging of Corneal Neovascularization: Optical Coherence Tomography Angiography and Fluorescence Angiography," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 59, no. 3, pp. 1263–1269, Mar. 2018, doi: 10.1167/IOVS.17-22035.
- [50] M. Ang *et al.*, "Optical coherence tomography angiography and indocyanine green angiography for corneal vascularisation," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 100, no. 11, pp. 1557–1563, Nov. 2016, doi: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2015-307706.
- [51] R. P. Kirwan, Y. Zheng, A. Tey, D. Anijeet, H. Sueke, and S. B. Kaye, "Quantifying Changes in Corneal Neovascularization Using Fluorescein and Indocyanine Green Angiography," *Am J Ophthalmol*, vol. 154, no. 5, pp. 850–858.e2, Nov. 2012, doi: 10.1016/J.AJO.2012.04.021.
- [52] Y. Oie and K. Nishida, "Evaluation of Corneal Neovascularization Using Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Limbal Stem Cell Deficiency," *Cornea*, vol. 36 Suppl 1, pp. S72–S75, Nov. 2017, doi: 10.1097/ICO.0000000000001382.
- [53] T. E. de Carlo, A. Romano, N. K. Waheed, and J. S. Duker, "A review of optical coherence tomography angiography (OCTA)," *Int J Retina Vitreous*, vol. 1, no. 1, Jul. 2015, doi: 10.1186/S40942-015-0005-8.
- [54] C. Palme, V. Romano, M. Brunner, R. Vinciguerra, S. B. Kaye, and B. Steger, "Functional Staging of Corneal Neovascularization Using Fluorescein and Indocyanine Green Angiography," *Transl Vis Sci Technol*, vol. 7, no. 5, Sep. 2018, doi: 10.1167/TVST.7.5.15.
- [55] D. Gupta and C. Illingworth, "Treatments for corneal neovascularization: A review," *Cornea*, vol. 30, no. 8, pp. 927–938, 2011, doi: 10.1097/ICO.0B013E318201405A.
- [56] J. Menzel-Severing, "Emerging techniques to treat corneal neovascularisation," *Eye 2012 26:1*, vol. 26, no. 1, pp. 2–12, Oct. 2011, doi: 10.1038/eye.2011.246.

- [57] C. Cursiefen, C. Hofmann-Rummelt, M. Küchle, and U. Schlötzer-Schrehardt, "Pericyte recruitment in human corneal angiogenesis: an ultrastructural study with clinicopathological correlation," *Br J Ophthalmol*, vol. 87, no. 1, pp. 101–106, Jan. 2003, doi: 10.1136/BJO.87.1.101.
- [58] D. Benezra, B. W. Griffin, G. Maftzir, N. A. Sharif, and A. F. Clark, "Topical formulations of novel angiostatic steroids inhibit rabbit corneal neovascularization.," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 38, no. 10, pp. 1954–1962, Sep. 1997.
- [59] G. C. Boneham and H. B. Collin, "Steroid inhibition of limbal blood and lymphatic vascular cell growth," *Curr Eye Res*, vol. 14, no. 1, pp. 1–10, 1995, doi: 10.3109/02713689508999908.
- [60] GK. Klintworth, *Corneal Angiogenesis: A Comprehensive Critical Review.*, 1st ed. New York, NY: Springer-Verlag, 1991.
- [61] M. Murata, S. Shimizu, S. Horiuchi, and M. Taira, "Inhibitory effect of triamcinolone acetonide on corneal neovascularization," *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 244, no. 2, pp. 205–209, Feb. 2006, doi: 10.1007/S00417-005-0036-1.
- [62] C. Cursiefen *et al.*, "Impact of short-term versus long-term topical steroids on corneal neovascularization after non-high-risk keratoplasty," *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 239, no. 7, pp. 514–521, 2001, doi: 10.1007/S004170100313.
- [63] R. J. Wordinger and A. F. Clark, "Effects of glucocorticoids on the trabecular meshwork: Towards a better understanding of glaucoma," *Prog Retin Eye Res*, vol. 18, no. 5, pp. 629–667, Apr. 1999, doi: 10.1016/S1350-9462(98)00035-4.
- [64] H. Dadgostar and P. K. Kaiser, "Anecortave acetate," *Retinal Pharmacotherapy*, pp. 208–218, 2010, doi: 10.1016/B978-1-4377-0603-1.00036-3.
- [65] A. F. Clark, "Preclinical Efficacy of Anecortave Acetate," *Surv Ophthalmol*, vol. 52, no. 1, pp. S41–S48, Jan. 2007, doi: 10.1016/J.SURVOPHTHAL.2006.11.004.
- [66] D. DJ *et al.*, "Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes," *Ophthalmology*, vol. 110, no. 12, pp. 2372–2383, 2003, doi: 10.1016/J.OPHTHA.2003.08.020.
- [67] M. C. Carnahan and D. A. Goldstein, "Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids," *Curr Opin Ophthalmol*, vol. 11, no. 6, pp. 478–483, 2000, doi: 10.1097/00055735-200012000-00016.
- [68] P. Pakneshan, A. E. Birsner, I. Adini, C. M. Becker, and R. J. D'Amato, "Differential Suppression of Vascular Permeability and Corneal Angiogenesis by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 49, no. 9, pp. 3909–3913, Sep. 2008, doi: 10.1167/IOVS.07-1527.
- [69] C. A. Cooper, M. V. W. Bergamini, and I. H. Leopold, "Use of Flurbiprofen to Inhibit Corneal Neovascularization," *Archives of Ophthalmology*, vol. 98, no. 6, pp. 1102–1105, Jun. 1980, doi: 10.1001/ARCHOPHT.1980.01020031092017.
- [70] B. Rigas, W. Huang, and R. Honkanen, "NSAID-induced corneal melt: Clinical importance, pathogenesis, and risk mitigation," *Surv Ophthalmol*, vol. 65, no. 1, pp. 1–11, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.SURVOPHTHAL.2019.07.001.

- [71] V. Hessemer, K. Schmitt, and A. Jacobi, "Anti-inflammatory effects and aqueous humour concentrations of different nonsteroidal anti-inflammatory drugs in extracapsular cataract surgery," *Klin Monbl Augenheilkd*, vol. 208, no. 3, pp. 161–166, 1996, doi: 10.1055/s-2008-1035191.
- [72] Y. Y. Bucak, M. Erdurmus, E. H. Terzi, A. Kükner, and S. Çelebi, "Inhibitory effects of topical cyclosporine A 0.05% on immune-mediated corneal neovascularization in rabbits," *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 251, no. 11, pp. 2555–2561, Nov. 2013, doi: 10.1007/S00417-013-2467-4.
- [73] F. Bock *et al.*, "High-Dose Subconjunctival Cyclosporine A Implants Do Not Affect Corneal Neovascularization after High-Risk Keratoplasty," *Ophthalmology*, vol. 121, no. 9, pp. 1677–1682, Sep. 2014, doi: 10.1016/J.OPHTHA.2014.03.016.
- [74] J. Ross, M. Nardi, and G. K. Klintworth, "Corneal neovascularization induced by xenografts or chemical cautery. Inhibition by cyclosporin A," 1997, Accessed: May 15, 2023. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/14171342>
- [75] A. Joseph, D. Raj, V. Shanmuganathan, R. J. Powell, and H. S. Dua, "Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal grafts," *Br J Ophthalmol*, vol. 91, no. 1, p. 51, Jan. 2007, doi: 10.1136/BJO.2006.097428.
- [76] L. Y. Zhai, X. R. Zhang, H. Liu, Y. Ma, and H. C. Xu, "Observation of topical tacrolimus on high-risk penetrating keratoplasty patients: a randomized clinical trial study," *Eye (Lond)*, vol. 34, no. 9, pp. 1600–1607, Sep. 2020, doi: 10.1038/S41433-019-0717-3.
- [77] J. H. Park, C. K. Joo, and S. K. Chung, "Comparative study of tacrolimus and bevacizumab on corneal neovascularization in rabbits," *Cornea*, vol. 34, no. 4, pp. 449–455, Mar. 2015, doi: 10.1097/ICO.0000000000000336.
- [78] S. K. Young and C. K. Jae, "Inhibition of corneal neovascularization by rapamycin," *Exp Mol Med*, vol. 38, no. 2, pp. 173–179, Apr. 2006, doi: 10.1038/EMM.2006.21.
- [79] Y. S. Kwon, H. S. Hong, J. C. Kim, J. S. Shin, and Y. Son, "Inhibitory effect of rapamycin on corneal neovascularization in vitro and in vivo," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 46, no. 2, pp. 454–460, Feb. 2005, doi: 10.1167/iovs.04-0753.
- [80] E. S. Sari *et al.*, "Inhibitory effect of sub-conjunctival tocilizumab on alkali burn induced corneal neovascularization in rats," *Curr Eye Res*, vol. 40, no. 1, pp. 48–55, Jan. 2015, doi: 10.3109/02713683.2014.914541.
- [81] A. R. Yoo and S. K. Chung, "Effects of subconjunctival tocilizumab versus bevacizumab in treatment of corneal neovascularization in rabbits," *Cornea*, vol. 33, no. 10, pp. 1088–1094, Oct. 2014, doi: 10.1097/ICO.0000000000000220.
- [82] D. Krizova, M. Vokrojova, K. Liehneova, and P. Studeny, "Treatment of corneal neovascularization using anti-VEGF bevacizumab," *J Ophthalmol*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/178132.
- [83] A. A. Gupta, D. A. Mammo, and M. A. Page, "Intrastromal bevacizumab in the management of corneal neovascularization: a retrospective review," *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 258, no. 1, pp. 167–173, Jan. 2020, doi: 10.1007/S00417-019-04519-4.

- [84] R. P. A. Manzano *et al.*, "Inhibition of experimental corneal neovascularisation by bevacizumab (Avastin)," *Br J Ophthalmol*, vol. 91, no. 6, pp. 804–807, Jun. 2007, doi: 10.1136/BJO.2006.107912.
- [85] M. N. Hashemian, S. Moghimi, S. Kiumehr, M. Riazi, and F. A. Amoli, "Prevention and treatment of corneal neovascularization: comparison of different doses of subconjunctival bevacizumab with corticosteroid in experimental rats," *Ophthalmic Res*, vol. 42, no. 2, pp. 90–95, 2009, doi: 10.1159/000224783.
- [86] M. Papathanassiou, S. Theodoropoulou, A. Analitis, A. Tzonou, and P. G. Theodossiadis, "Vascular endothelial growth factor inhibitors for treatment of corneal neovascularization: A meta-analysis," *Cornea*, vol. 32, no. 4, pp. 435–444, Apr. 2013, doi: 10.1097/ICO.0B013E3182542613.
- [87] Y. Koenig, F. Bock, F. Horn, F. Kruse, K. Straub, and C. Cursiefen, "Short- and long-term safety profile and efficacy of topical bevacizumab (Avastin) eye drops against corneal neovascularization," *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 247, no. 10, pp. 1375–1382, 2009, doi: 10.1007/S00417-009-1099-1.
- [88] B. K. Son, H. W. Kwak, E. S. Kim, and S.-Y. Yu, "Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion," *Korean J Ophthalmol*, vol. 31, no. 3, p. 209, 2017, doi: 10.3341/KJO.2015.0158.
- [89] V. S. Liarakos, D. Papaconstantinou, I. Vergados, M. Douvali, and P. G. Theodossiadis, "The effect of subconjunctival ranibizumab on corneal and anterior segment neovascularization: study on an animal model," *Eur J Ophthalmol*, vol. 24, no. 3, pp. 299–308, Nov. 2014, doi: 10.5301/EJO.5000391.
- [90] G. Ferrari *et al.*, "Topical Ranibizumab as a Treatment of Corneal Neovascularization," *Cornea*, vol. 32, no. 7, p. 992, Jul. 2013, doi: 10.1097/ICO.0B013E3182775F8D.
- [91] W. Stevenson, S. F. Cheng, M. H. Dastjerdi, G. Ferrari, and R. Dana, "Corneal neovascularization and the utility of topical VEGF inhibition: ranibizumab (Lucentis) vs bevacizumab (Avastin)," *Ocul Surf*, vol. 10, no. 2, pp. 67–83, 2012, doi: 10.1016/J.JTOS.2012.01.005.
- [92] C. Cursiefen *et al.*, "Aganirsen antisense oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: the I-CAN study," *Ophthalmology*, vol. 121, no. 9, pp. 1683–1692, 2014, doi: 10.1016/J.OPHTHA.2014.03.038.
- [93] B. Bachmann, R. S. Taylor, and C. Cursiefen, "The association between corneal neovascularization and visual acuity: a systematic review," *Acta Ophthalmol*, vol. 91, no. 1, pp. 12–19, Feb. 2013, doi: 10.1111/J.1755-3768.2011.02312.X.
- [94] J. Zhang, S. Wang, Y. He, B. Yao, and Y. Zhang, "Regulation of matrix metalloproteinases 2 and 9 in corneal neovascularization," *Chem Biol Drug Des*, vol. 95, no. 5, pp. 485–492, May 2020, doi: 10.1111/CBDD.13529.
- [95] W. Su, Z. Li, F. Li, X. Chen, Q. Wan, and D. Liang, "Doxycycline-mediated inhibition of corneal angiogenesis: an MMP-independent mechanism," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 54, no. 1, pp. 783–788, Jan. 2013, doi: 10.1167/IOVS.12-10323.

- [96] L. Dan *et al.*, "Inhibitory effect of oral doxycycline on neovascularization in a rat corneal alkali burn model of angiogenesis," *Curr Eye Res*, vol. 33, no. 8, pp. 653–660, Aug. 2008, doi: 10.1080/02713680802245772.
- [97] W. Su *et al.*, "Doxycycline enhances the inhibitory effects of bevacizumab on corneal neovascularization and prevents its side effects," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 52, no. 12, pp. 9108–9115, Nov. 2011, doi: 10.1167/IOVS.11-7255.
- [98] B. Detry *et al.*, "Sunitinib Inhibits Inflammatory Corneal Lymphangiogenesis," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 54, no. 5, pp. 3082–3093, May 2013, doi: 10.1167/IOVS.12-10856.
- [99] J. J. Pérez-Santonja, E. Campos-Mollo, M. Lledó-Riquelme, J. Javaloy, and J. L. Alió, "Inhibition of corneal neovascularization by topical bevacizumab (Anti-VEGF) and Sunitinib (Anti-VEGF and Anti-PDGF) in an animal model," *Am J Ophthalmol*, vol. 150, no. 4, 2010, doi: 10.1016/J.AJO.2010.04.024.
- [100] B. Y. Ko *et al.*, "Inhibition of corneal neovascularization by subconjunctival and topical bevacizumab and sunitinib in a rabbit model," *Cornea*, vol. 32, no. 5, pp. 689–695, May 2013, doi: 10.1097/ICO.0B013E3182801645.
- [101] L. Gomes Souza *et al.*, "Pre-clinical safety of topically administered sunitinib-loaded lipid and polymeric nanocarriers targeting corneal neovascularization," *Int J Pharm*, vol. 635, Mar. 2023, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2023.122682.
- [102] F. Amparo *et al.*, "Safety and Efficacy of the Multitargeted Receptor Kinase Inhibitor Pazopanib in the Treatment of Corneal Neovascularization," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 54, no. 1, p. 537, Jan. 2013, doi: 10.1167/IOVS.12-11032.
- [103] Z. Barry, B. Park, and T. W. Corson, "Pharmacological Potential of Small Molecules for Treating Corneal Neovascularization," *Molecules*, vol. 25, no. 15, Aug. 2020, doi: 10.3390/MOLECULES25153468.
- [104] W. Mayer, "Cryotherapy in Corneal Vascularization," *Archives of Ophthalmology*, vol. 77, no. 5, pp. 637–641, May 1967, doi: 10.1001/ARCHOPHT.1967.00980020639013.
- [105] V. S. Nirankari and J. C. Baer, "Corneal argon laser photocoagulation for neovascularization in penetrating keratoplasty," *Ophthalmology*, vol. 93, no. 10, pp. 1304–1309, 1986, doi: 10.1016/S0161-6420(86)33581-4.
- [106] J. W. Reed, C. Fromer, and G. K. Klintworth, "Induced corneal vascularization remission with argon laser therapy," *Arch Ophthalmol*, vol. 93, no. 10, pp. 1017–1019, 1975, doi: 10.1001/ARCHOPHT.1975.01010020797012.
- [107] G. Gerten, "Bevacizumab (avastin) and argon laser to treat neovascularization in corneal transplant surgery," *Cornea*, vol. 27, no. 10, pp. 1195–1199, Dec. 2008, doi: 10.1097/ICO.0B013E318180E50F.
- [108] A. Sharma, A. Samal, S. Narang, A. Gutpa, J. Ram, and A. Gupta, "Frequency doubled Nd :YAG (532 nm) laser photocoagulation in corneal vascularisation : efficacy and time sequenced changes.," *Indian J Ophthalmol*, vol. 49, no. 4, p. 235, Dec. 2001, Accessed: May 20, 2023. [Online]. Available: <https://journals.lww.com/ijo/pages/default.aspx/article.asp?issn=0301-4738;year=2001;volume=49;issue=4;spage=235;epage=40;aulast=Sharma>

- [109] J. Kumar, A. Gehra, and N. Sirohi, "Role of Frequency Doubled Nd: Yag Laser in Treatment of Corneal Neovascularisation," *J Clin Diagn Res*, vol. 10, no. 4, p. NC01, Apr. 2016, doi: 10.7860/JCDR/2016/17502.7543.
- [110] K. C. Yoon *et al.*, "Photodynamic Therapy with Verteporfin for Corneal Neovascularization," *Am J Ophthalmol*, vol. 144, no. 3, pp. 390-395.e1, Sep. 2007, doi: 10.1016/J.AJO.2007.05.028.
- [111] C. T. Pillai, H. S. Dua, and P. Hossain, "Fine Needle Diathermy Occlusion of Corneal Vessels," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. Vol.41, no. 2148–2153, 2000.
- [112] W. MS, C. SD, K.-C. NE, V. DL, and T. DM, "Electrolysis-needle cauterization of corneal vessels in patients with lipid keratopathy," *Cornea*, vol. 26, no. 2, pp. 238–240, Feb. 2007, doi: 10.1097/01.ICO.0000248383.09272.EE.
- [113] S. Trikha, S. Parikh, C. Osmond, D. F. Anderson, and P. N. Hossain, "Long-term outcomes of Fine Needle Diathermy for established corneal neovascularisation," *Br J Ophthalmol*, vol. 98, no. 4, pp. 454–458, 2014, doi: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2013-303729.
- [114] F. Schaub, Y. Hou, W. Zhang, F. Bock, D. Hos, and C. Cursiefen, "Corneal Crosslinking to Regress Pathologic Corneal Neovascularization Before High-Risk Keratoplasty," *Cornea*, vol. 40, no. 2, pp. 147–155, Feb. 2021, doi: 10.1097/ICO.0000000000002406.
- [115] L. Yin and Y. L. Pi, "Effect of amnion membrane transplantation on corneal neovascularization in 10 patients with alkali burn," *Int J Ophthalmol*, vol. 4, no. 1, p. 110, 2011, doi: 10.3980/J.ISSN.2222-3959.2011.01.25.
- [116] N. Kobayashi, Y. Kabuyama, S. Sasaki, K. I. Kato, and Y. Homma, "Suppression of corneal neovascularization by culture supernatant of human amniotic cells," *Cornea*, vol. 21, no. 1, pp. 62–67, 2002, doi: 10.1097/00003226-200201000-00014.
- [117] C. Ramachandran, S. Basu, V. S. Sangwan, and D. Balasubramanian, "Concise Review: The Coming of Age of Stem Cell Treatment for Corneal Surface Damage," *Stem Cells Transl Med*, vol. 3, no. 10, pp. 1160–1168, Oct. 2014, doi: 10.5966/SCTM.2014-0064.
- [118] M. Kawashima, T. Kawakita, Y. Satake, K. Higa, and J. Shimazaki, "Phenotypic study after cultivated limbal epithelial transplantation for limbal stem cell deficiency," *Arch Ophthalmol*, vol. 125, no. 10, pp. 1337–1344, Oct. 2007, doi: 10.1001/ARCHOPHT.125.10.1337.
- [119] N. Zakaria, C. Koppen, V. Van Tendeloo, Z. Berneman, A. Hopkinson, and M. J. Tassignon, "Standardized limbal epithelial stem cell graft generation and transplantation," *Tissue Eng Part C Methods*, vol. 16, no. 5, pp. 921–927, Oct. 2010, doi: 10.1089/TEN.TEC.2009.0634.
- [120] "Autologous Transplantation of Cultivated Limbal Stem Cells on Amniotic Membrane in Limbal Stem Cell Deficiency (LSD) Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov." <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00736307> (accessed Jun. 02, 2023).
- [121] E. Aydin, M. Kivilcim, G. A. Peyman, M. R. Esfahani, A. A. Kazi, and D. R. Sanders, "Inhibition of experimental angiogenesis of cornea by various doses of doxycycline

- and combination of triamcinolone acetonide with low-molecular-weight heparin and doxycycline," *Cornea*, vol. 27, no. 4, pp. 446–453, May 2008, doi: 10.1097/ICO.0B013E3181605FF9.
- [122] W. Su *et al.*, "Doxycycline Enhances the Inhibitory Effects of Bevacizumab on Corneal Neovascularization and Prevents Its Side Effects," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 52, no. 12, pp. 9108–9115, Nov. 2011, doi: 10.1167/IOVS.11-7255.
- [123] D. Hos *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," *Transplant Direct*, vol. 5, no. 5, May 2019, doi: 10.1097/TXD.0000000000000894.
- [124] A. PENA, A. Navas, E. O. Graue-Hernandez, G. de Wit, and R. Bolanos, "Comparison of Two Treatments for Corneal Neovascularization One-Year Follow-Up: Photodynamic therapy with Verteporfin vs Photodynamic Therapy combined with Subconjunctival Ranibizumab.," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 57, no. 12, pp. 3530–3530, Sep. 2016.
- [125] N. Anand, J. J. Reidy, and K. M. Riaz, "Short-term regression of corneal neovascularization with combination therapy of argon green laser photocoagulation and subconjunctival bevacizumab," *Int Med Case Rep J*, vol. 12, pp. 89–92, 2019, doi: 10.2147/IMCRJ.S195990.
- [126] G. Gerten, "Bevacizumab (avastin) and argon laser to treat neovascularization in corneal transplant surgery," *Cornea*, vol. 27, no. 10, pp. 1195–1199, Dec. 2008, doi: 10.1097/ICO.0B013E318180E50F.