



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**FACTOR DE CRECIMIENTO NEURONAL EN EL  
TRATAMIENTO DE LA QUERATITIS NEUROTRÓFICA**

**PAULA PÉREZ REGALADO**





**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**



**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**DOBLE GRADO EN FARMACIA Y ÓPTICA Y OPTOMETRÍA**

# **FACTOR DE CRECIMIENTO NEURONAL EN EL TRATAMIENTO DE LA QUERATITIS NEUROTRÓFICA**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**ALUMNO: PAULA PÉREZ REGALADO**

**TUTOR: MARÍA ÁLVAREZ DE SOTOMAYOR PAZ**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**JULIO DE 2019, SEVILLA**

## RESUMEN

En este trabajo se presenta una revisión bibliográfica sobre el factor de crecimiento neuronal en el tratamiento de la queratitis neurotrófica. Esta patología es considerada como enfermedad rara por su baja prevalencia, lo que dificulta su estudio y obtención de tratamientos efectivos. Tiene como característica principal la pérdida de la sensibilidad corneal, pudiendo llegar a anestesia e incluso a ceguera y permitiendo el avance de lesiones corneales. La causa principal es la alteración en la inervación corneal, por lo que es a nivel nervioso donde debe incidir su tratamiento. Dado que los signos y síntomas comunes de la enfermedad pueden confundirse con otras afecciones oculares menos graves, es fundamental su diagnóstico temprano, basándose en la exploración ocular pero sin dejar atrás la neurológica, para así detectar la existencia del daño en la inervación corneal.

El tratamiento de la queratitis neurotrófica se aplica en función del estadio en el que se encuentre, utilizándose lágrimas artificiales, lentes de contacto terapéuticas e incluso cirugía. Sin embargo, estos tratamientos han sido siempre poco exitosos. Con la utilización de suero autólogo compuesto, entre otros, por factores de crecimiento, se comienzan a centrar los estudios en el factor de crecimiento neuronal para alcanzar la regeneración nerviosa de la córnea.

El factor de crecimiento neuronal es una neurotrofina que regula la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia de las células corneales. Numerosos estudios han demostrado la elevada efectividad y seguridad en la aplicación de gotas oculares de este factor de crecimiento obtenido a partir de cultivos con *Escherichia Coli*, debido a que actúa directamente a nivel nervioso y ha presentado leves y escasos efectos adversos. Además, en la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos centrados en otros factores de crecimiento que podrían ser clave para la regeneración del epitelio corneal.

La cenegermina (Oxervate®) es una solución de 20 µg/mL de factor de crecimiento neuronal humano recombinante de aplicación tópica oftálmica que se utiliza en el tratamiento de los estadios II y III de la queratitis neurotrófica. Esta opción terapéutica fue designada por la EMA como medicamento huérfano indicado para el tratamiento de esta enfermedad en 2015 y obtuvo la autorización de comercialización en 2017.

**Palabras clave:** Queratitis neurotrófica, factor de crecimiento neuronal, cenegermina.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
1.1. Concepto de enfermedad rara y definición de la queratitis neurotrófica.....	4
1.2. Fisiología e inervación de la córnea.....	4
1.3. Queratitis neurotrófica.....	7
1.3.1. Etiología.....	7
1.3.2. Clasificación.....	8
1.3.3. Fisiopatología y manifestaciones clínicas.....	10
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>14</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>15</b>
4.1. Diagnóstico de la queratitis neurotrófica.....	15
4.1.1. Exploración externa de párpados y conjuntiva.....	16
4.1.2. Biomicroscopía.....	16
4.1.3. Estudio de la sensibilidad corneal.....	16
4.1.4. Exploración de los nervios corneales.....	17
4.1.5. Diagnóstico diferencial.....	17
4.1.6. Pronóstico.....	18
4.2. Tratamiento de la queratitis neurotrófica.....	18
4.2.1. Suero autólogo.....	20
4.3. Factor de crecimiento neuronal: acción biológica.....	20
4.3.1. Aplicación tópica del NGF.....	21
4.4. Ensayos clínicos realizados con rhNGF.....	23

4.4.1. Ensayo clínico NGF0212/REPARO de fase I.....	23
4.4.2. Ensayo clínico NGF0212/REPARO de fase II.....	25
4.4.3. Otros ensayos clínicos.....	29
4.4.4. Posibles alternativas al rhNGF.....	29
4.5. Autorización de comercialización de Cenegermina.....	30
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>34</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Concepto de enfermedad rara y definición de la queratitis neurotrófica**

Una enfermedad rara es aquella con una prevalencia baja, no superior a 5 casos por cada 10.000 habitantes, pero con una elevada mortalidad. Aunque la prevalencia de estas enfermedades es superior en la edad adulta, la mayor parte de los casos pueden manifestarse por primera vez en niños. Esto es debido a que muchas de ellas son anomalías congénitas y enfermedades de origen genético y con una mortalidad muy elevada. Sin embargo, también existen enfermedades raras que suelen aparecer en adultos.

La dificultad del diagnóstico de estas enfermedades se basa en la clínica que presentan, siendo muy compleja debido a que la mayoría están acompañadas de diferentes defectos en los sistemas motor, sensorial y cognitivo y, por ello, tienden a cronificar, adquiriendo así mayor gravedad. Además de los factores genéticos, no se pueden dejar atrás las condiciones ambientales, las cuales pueden influir en el fenotipo de la enfermedad (Posada et al., 2008).

La queratitis neurotrófica (*neurotrophic keratitis*, NK) es una enfermedad rara degenerativa que afecta a la córnea y está causada por el deterioro de la inervación corneal. Esta degeneración está caracterizada por la disminución de la sensibilidad corneal o incluso la ausencia total de ella, y es producida por una desepitelización o regeneración corneal ineficaz. De esta forma, la salud ocular queda alterada y son la película lagrimal, el epitelio y el estroma las partes que sufren el daño (Pérez et al., 2017; Dua et al., 2018; Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018).

### **1.2. Fisiología e inervación de la córnea**

La córnea, estructura ocular afectada en la NK, es una membrana avascular, transparente y con una curvatura específica que permite el paso de la luz desde el exterior hasta la retina y proporciona protección frente a daños mecánicos y posibles infecciones. Esta estructura, al igual que el cristalino, posee propiedades ópticas de refracción. De esta manera funciona permitiendo la entrada de luz, pasando posteriormente por el cristalino y el resto de estructuras oculares hasta alcanzar la retina, donde se transforma en energía eléctrica y química hasta llegar al cerebro a través del nervio óptico. Una vez allí, esta información en forma de energía se analiza y se procesa como imagen (Jirsova, 2017).

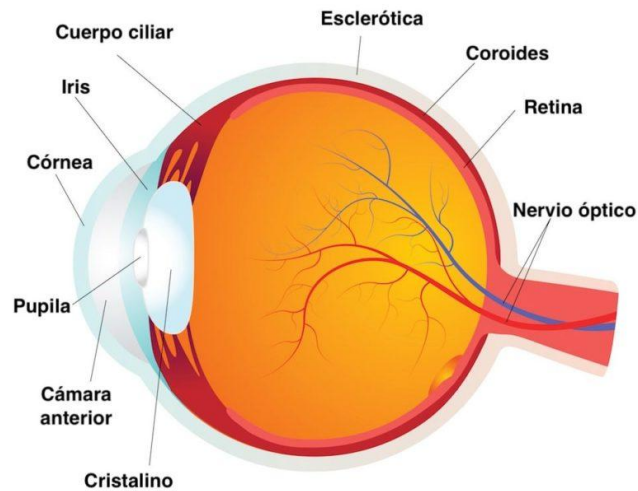


Figura1. Anatomía del globo ocular(Uriarte, 2019).

La córnea posee un poder de refracción de 43 dioptrías (Dp), consta de 11-12 mm de tejido horizontalmente y de 9-11 mm en vertical, con un espesor de aproximadamente 0'5 mm, el cual va aumentando a medida que avanza hacia la periferia.

Son cinco las capas que componen el tejido corneal: el epitelio corneal, la membrana de Bowman, el estroma corneal, la membrana de Descemet y el endotelio corneal. A continuación se detallan estas cinco capas (Jirsova, 2017).

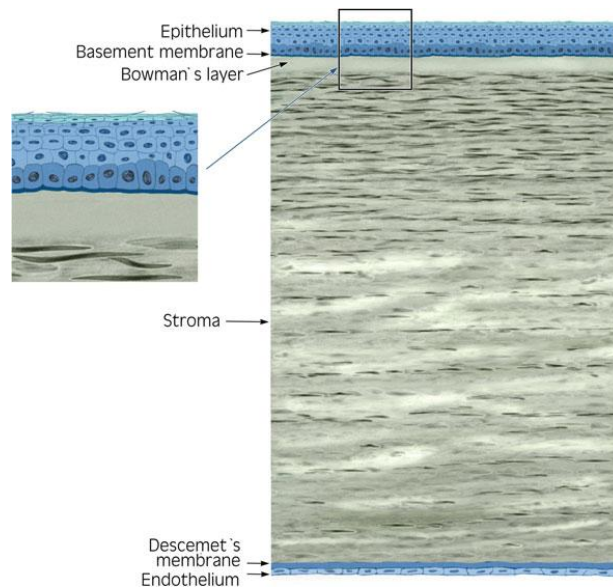


Figura 2. Capas de la córnea(Jirsova, 2017).

- I. Epitelio corneal. Esta primera capa estratificada y no queratinizada, consta de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  de grosor y seis capas de células. La función principal del



epitelio es actuar como barrera de protección para la superficie ocular con ayuda de la película lagrimal que lo cubre, evitando la deshidratación y aportando los nutrientes y el oxígeno necesario para su regeneración. El epitelio se regenera aproximadamente cada siete días mediante la absorción de sus células superficiales por la capa lagrimal. Son las células de la membrana basal del epitelio (BME) las únicas con capacidad de regeneración en esta primera capa.

- II. Membrana de Bowman. Esta segunda capa posee un grosor de entre 8 y 12 $\mu$ m, carece de células, y se sitúa entre la BME y el estroma. Está compuesto por una matriz extracelular (ECM) constituida por colágeno y proteoglicanos. La función principal de esta capa no está totalmente clara, pero se piensa que actúa como barrera entre la BME y el estroma para proteger frente a lesiones, facilitando la regeneración del estroma. El grosor de la membrana de Bowman va disminuyendo con la edad debido a la disminución de colágeno en nuestro organismo.
- III. Estroma corneal. Su grosor ocupa aproximadamente el 90% de la córnea, por lo que es la capa más fuerte. Está formado por queratocitos, células estromales y una ECM constituida por proteoglicanos y colágeno, siendo este último el componente estructural más importante del estroma. La principal función del estroma es mantener la forma corneal, su hidratación y su transparencia.
- IV. Membrana de Descemet. Esta capa es una membrana acelular que funciona como base del endotelio corneal. Está dividida en dos partes diferentes de acuerdo a su morfología. La primera capa tiene un grosor de 3  $\mu$ m y está compuesta principalmente por colágeno; la segunda capa tiene aproximadamente entre 8 y 10  $\mu$ m de grosor y se va desarrollando con los años.
- V. Endotelio corneal. En endotelio es la capa más interna de la córnea. Posee un grosor de entre 5 y 6  $\mu$ m y está constituido por células endoteliales. El endotelio es, al mismo tiempo, la capa más activa y sensible de la córnea, por lo que es fácilmente dañada. Su principal función se basa en mantener la hidratación corneal y, en consecuencia, su transparencia (Jirsova, 2017).

Por otra parte, la inervación corneal posee un papel fundamental en su fisiología, la cual es considerada de una gran complejidad. La córnea es la superficie corporal con mayor

sensibilidad, superando unas 100 veces la propia de la conjuntiva, unas 40 la dental, y más de 400 veces la sensibilidad de la piel (Dua et al., 2018). La estructura corneal está inervada por el nervio trigémino (par craneal V), que a su vez se divide en tres ramas: rama oftálmica, rama maxilar y rama mandibular. Es la rama oftálmica la que se ocupa fundamentalmente de la inervación sensitiva de la superficie ocular. Esta rama se divide de nuevo en otras tres: rama frontal, que inerva la superficie conjuntival; rama lagrimal, inervando esta las glándulas lagrimales y el párpado superior; y rama nasociliar, ocupada de la inervación sensitiva de la córnea y el párpado (Martín, 2016). La importancia de estas ramas nerviosas reside en la capacidad para detectar estímulos relacionados con la temperatura, estímulos físicos y químicos, y el dolor, debido a la existencia de fibras nerviosas nociceptoras polimodales (principales responsables de la secreción refleja de lágrima), termorreceptoras y selectivas mecano-nociceptoras que se activan por el contacto con los estímulos mencionados, además de por procesos inflamatorios. Por su parte, son las ramas del nervio facial (par craneal VII) las que se ocupan de la secreción lagrimal, el parpadeo y la comunicación bidireccional entre las estructuras oculares encargadas de la secreción lagrimal y el propio cerebro, denominado feedback o retroalimentación. Es por ello que, si este mecanismo de feedback queda interrumpido sea cual sea la causa, se produciría una disfunción corneal, por ejemplo el síndrome del ojo seco, o enfermedades neurodegenerativas como sería el caso de la NK (Labetoulla et al., 2019; Dua et al., 2018).

### **1.3. Queratitis neurotrófica**

#### **1.3.1. Etiología**

Principalmente, son las fibras nerviosas proyectadas desde el ganglio trigémino hasta la superficie del globo ocular las responsables de la aparición de esta enfermedad. Es por ello que, cualquier variación en estas fibras post-ganglionares relacionadas con la sensibilidad de la córnea, podría causar NK. A su vez, la alteración en la inervación posee numerosas causas, siendo las más comunes las de origen infeccioso, las enfermedades corneales o quemaduras, las de origen medicamentoso, las paresias del trigémino o las enfermedades sistémicas, todas ellas asociadas a la disfunción nerviosa sensorial que conduce a la anestesia corneal.

- Infecciosas. Herpes simple, zóster, lepra, acanthamoeba.
- Enfermedades corneales y quemaduras. Abuso de lentes de contacto, distrofias, cirugía, abrasión química y física.
- Medicamentos tópicos. Beta-bloqueantes.
- Paresia del trigémino. Cirugía, neoplasias, aneurismas, síndromes congénitos, traumas.

- Enfermedades sistémicas. Diabetes mellitus, déficit de vitamina A, esclerosis múltiple (Pérez et al., 2017; Nassiri et al., 2018).

### 1.3.2. Clasificación

Atendiendo a la clasificación de Mackie de 1995, se pueden diferenciar tres estadios en la NK en función de su avance y manifestaciones clínicas.

- ❖ Estadio I. El primer estadio se caracteriza por la aparición de una queratopatía punteada superficial, que cuando se cronifica da lugar a hiperplasia, irregularidad epitelial, neovascularización y cicatrices estromales. La tinción con rosa de Bengala que adquiere la conjuntiva palpebral inferior puede considerarse el primer signo de pérdida de inervación nerviosa corneal. Además, con la tinción con fluoresceína se observan manchas sobre el epitelio corneal y el tiempo de ruptura lagrimal reducido tras el parpadeo, junto con un incremento de la viscosidad de la mucosa lagrimal (Dua et al., 2018; Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018; Rojas, 2018).

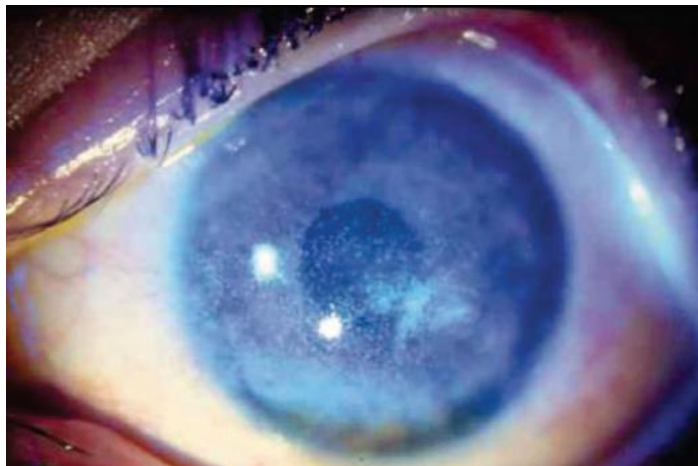


Figura 3. Estadio I de la queratitis neurotrófica (Rojas, 2018).

- ❖ Estadio II. La principal característica del segundo estadio reside en la alteración epitelial permanente situada en la zona central-superior corneal y, generalmente, este defecto queda circundado por otra zona epitelial también alterada y que se encuentra apenas adherida, con aspecto opaco y edematoso; lo cual conlleva una alteración epitelial de mayor dimensión. Los bordes epiteliales de este último pueden enrollarse debido a la escasa cicatrización del epitelio, o bien quedar lisos. También es frecuente la observación de pliegues en la membrana de Descemet, y la aparición de un edema estromal acompañado de inflamación. La forma geométrica que adquiere el defecto

epitelial cronificado es representativo de la NK (Dua et al., 2018; Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018; Rojas, 2018).

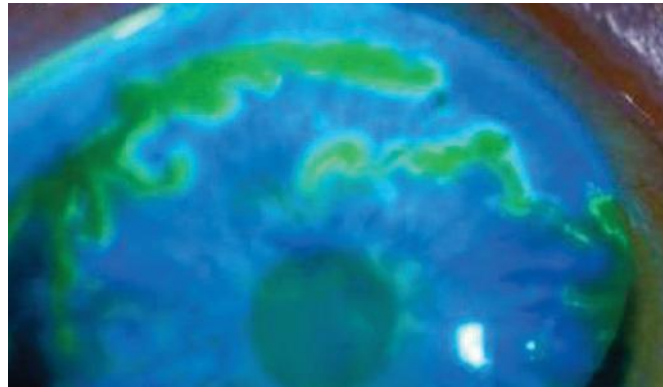


Figura 4. Estadio II de la queratitis neurotrófica (Rojas, 2018).

- ❖ Estadio III. Por último, lo más significativo del tercer estadio es la aparición de una úlcera, provocada por la lisis estromal y que puede conllevar una perforación (Dua et al., 2018; Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018; Rojas, 2018).

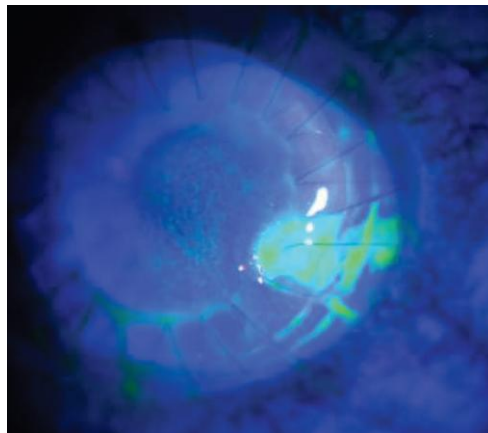


Figura 5. Estadio III de la queratitis neurotrófica (Rojas, 2018).

Tabla 1. Tabla resumen de la evolución de la NK.

<b>ESTADIO I</b>	<b>ESTADIO II</b>	<b>ESTADIO III</b>
Queratopatía punteada superficial	Alteración epitelial permanente	Lisis estromal
Neovascularización	Zona epitelial circundante poco adherida	Úlcera corneal
Cicatriz estromal	Pliegues en membrana de Descemet	Perforación

### 1.3.3. Fisiopatología y manifestaciones clínicas

Existen numerosas teorías para explicar la patogénesis de la NK. Las más comunes afirman que la raíz de esta enfermedad se encuentra en:

- La desecación superficial corneal producida por el empobrecimiento de la secreción lagrimal, la cual es dependiente de estímulos nerviosos.
- La disminución de la sensibilidad corneal.
- La disminución del parpadeo.
- Una alteración en el metabolismo celular del epitelio, que conlleva dificultades para resolver situaciones traumáticas de secado o de infección.
- Pérdida de conexiones con las fibras del nervio corneal.

Es, en realidad, una combinación de estas posibles causas junto con un importante déficit neurotrófico la causa de la aparición de la NK (Dua et al., 2018).

Teniendo en cuenta el papel fundamental que desempeñan los nervios sensitivos corneales para el funcionamiento fisiológico corneal y, concretamente, del epitelio, cabe destacar las consecuencias que conllevaría la parálisis del nervio trigémino. Esto derivaría, en primer lugar, a la ausencia o disminución de sensibilidad en la córnea. Debido al ambiente hiperosmótico que se produce, se induce la apoptosis celular de las células epiteliales e inflamación y, por ello, se alcanza la hiperplasia en el epitelio para compensar esta carencia celular en la parte más superficial. Sin embargo, tanto la velocidad de migración como la reproducción celular se ven disminuidas, por lo que al comenzar las lesiones estos defectos pueden ser solventados hasta el momento en el que la lesión alcanza la membrana de Bowman, la cual facilita la regeneración estromal siempre y cuando no esté alterada. Esta es la causa de la apariencia de mayor grosor del epitelio (Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018). Dado que disminuye el desplazamiento de las células desde el limbo, aumenta la dificultad para llegar al centro corneal, de forma que las células centrales ya existentes envejecen y pierden la capacidad de sostención de la lágrima, afectando a su calidad y cantidad. Así, puede explicarse la lesión epitelial permanente en la zona central que aparece en el estadio II de la NK, al igual que la ubicación central ulcerosa que puede llegar a producirse (Dua et al., 2018).

A su vez, la carencia de sensibilidad desemboca en un menor número de parpadeos y, por tanto, comenzaría a evaporarse la capa lagrimal produciendo una deshidratación del epitelio; al mismo tiempo que conlleva una vasodilatación en el borde palpebral y en edemas. Todas estas alteraciones pueden ir acompañadas de iritis, la cual podría expresarse mediante flare

(acúmulo de proteínas en el humor acuoso) y fenómeno de Tyndall (presencia de células inflamatorias) (Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018).

De esta forma, tanto la menor presencia de película lagrimal como la disminución en la velocidad de migración y en la mitosis celular, conduce a la decadencia de neurotrofinas o factores neurotróficos (proteínas encargadas de fomentar la supervivencia neuronal) a nivel ocular. Concretamente, comienza a disminuir la presencia del factor de crecimiento neuronal (NGF), que constituye una neurotrofina fundamental para la regeneración neuronal tras sufrir daños. El NGF se encuentra generalmente en córneas que no hayan sufrido alteraciones y, una carencia de este, derivará en otras alteraciones y deterioros corneales (Dua et al., 2018).

El parpadeo insuficiente asociado a la NK podría fomentar o sostener la inflamación, por lo que favorece la queratitis epitelial. Por ello, la pérdida de la función epitelial podría llevar a un ciclo de sucesos protagonizado por la inflamación producida por la evaporación de la película lagrimal (Dua et al., 2018).

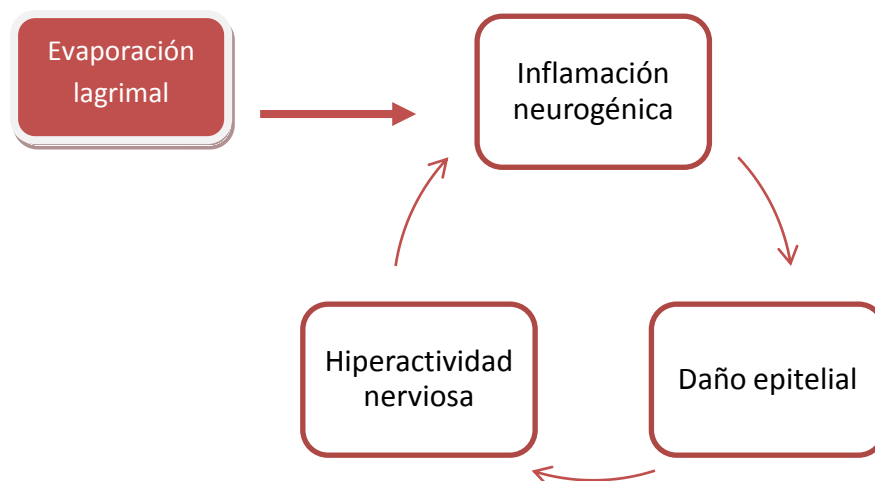


Figura 6. Ciclo de acontecimientos producido por el parpadeo insuficiente en la NK.

Junto con la inflamación, la apoptosis celular provoca un aumento en la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP), lo que induce un empeoramiento de las circunstancias ya que estas enzimas, principalmente la MMP- 2 y la MMP- 9, tienen como función la lisis del colágeno sintetizado en las células del epitelio corneal y del estroma. De esta manera, la ausencia de balance entre estimulantes e inhibidores de dichas enzimas proteolíticas y colagenolíticas deriva en la progresión crónica del proceso de ulceración, pudiendo acabar en perforación y pérdida de visión.

Por otra parte, el daño del epitelio corneal también produce una diferencia en el potencial eléctrico celular, de forma que la infección bacteriana está favorecida debido al aumento de la capacidad de adhesión por parte de las bacterias, promoviendo así las alteraciones estromales (Dua et al., 2018).

La lesión corneal puede considerarse como úlcera en el momento en el que todos los estratos epiteliales quedan ausentes y queda la membrana de Bowman sin protección alguna, o incluso totalmente dañada (Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018).

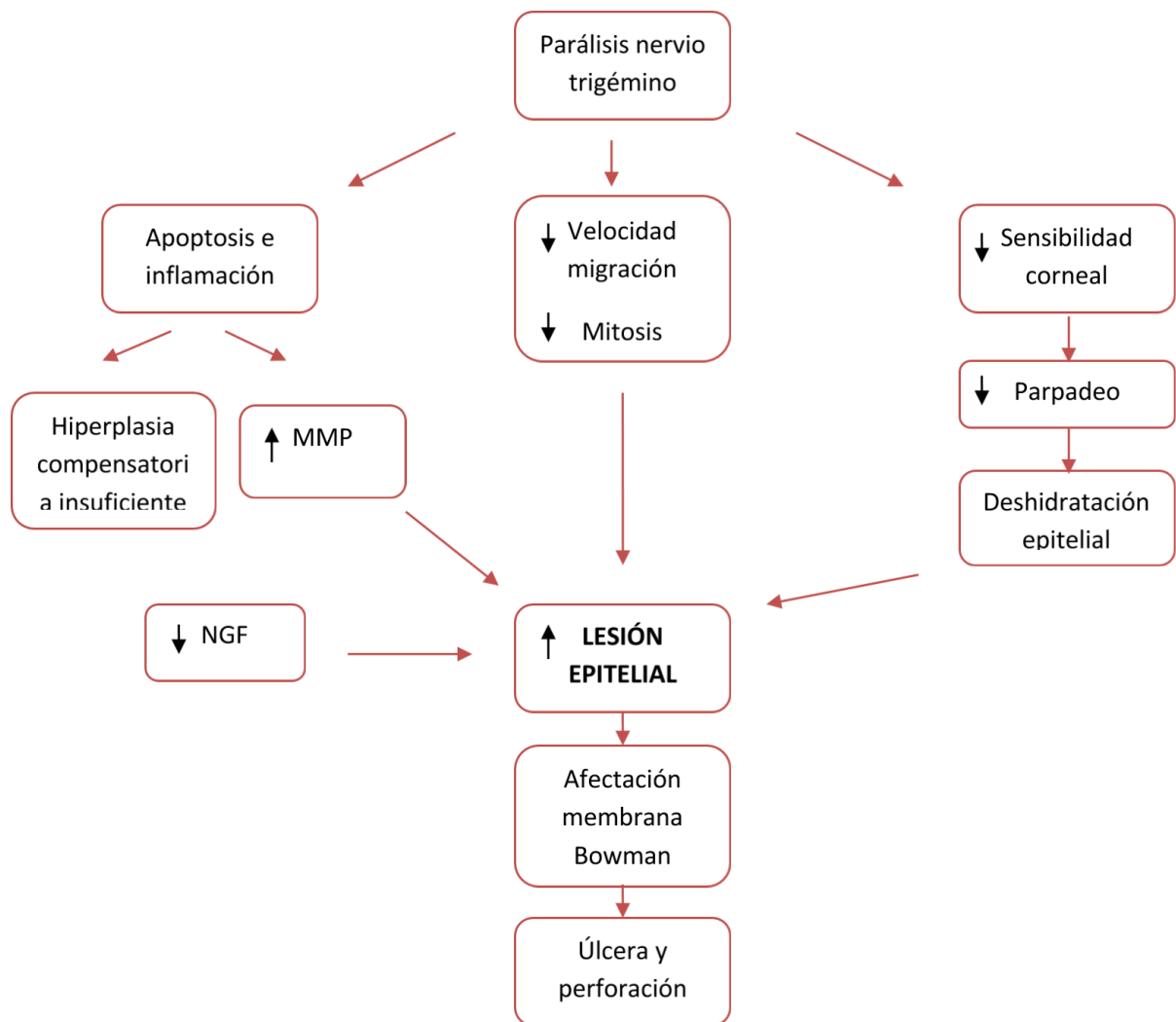


Figura 7. Progresión de la lesión epitelial en la NK.

## **2. OBJETIVOS**

El motivo de esta revisión bibliográfica es la búsqueda de información sobre el factor de crecimiento neuronal utilizado novedosamente en el tratamiento de la NK, una enfermedad rara con opciones terapéuticas poco exitosas. De esta forma, se desarrollarán los siguientes objetivos:

- Revisar el diagnóstico y tratamiento habitual de la NK.
- Analizar el papel del factor de crecimiento humano recombinante en el organismo para el tratamiento de la NK.
- Recopilar la información más relevante sobre la cenegermina (Oxervate®), medicamento recientemente autorizado para el tratamiento de esta enfermedad y basado en la acción del factor de crecimiento neuronal.



### 3. METODOLOGÍA

Para la búsqueda de artículos en los que se basa esta revisión bibliográfica se consultaron varias fuentes documentales. La base de datos utilizada de la que se obtuvo estos artículos fue fundamentalmente PubMed, aunque también se recurrió a Scopus. Para la búsqueda de información sobre ensayos clínicos completados y en realización se consultó ClinicalTrials.gov.

Las palabras clave utilizadas fueron las siguientes: "Nerve growth factor", "Cenegermin", "Neurotrophic keratitis" en combinación con el operador booleano "AND".

Entre los resultados que se obtuvieron, se seleccionaron aquellos a los que se tenía acceso, mediante la utilización del criterio de inclusión "Free full text". A continuación, se resumen los criterios de inclusión y número de artículos encontrados en las búsquedas realizadas.

- PubMed:
  - ✓ Palabras clave: "Nerve growth factor" AND "Neurotrophic keratitis" (31 artículos)
    - Criterio de inclusión: "Free full text" (12 artículos)
  - ✓ Palabras clave: Cenegermin (5 artículos)
    - Criterio de inclusión: "Free full text" (2 artículos)
- Scopus:
  - ✓ Palabras clave: Cenegermin (11 artículos)
    - Criterio de inclusión: "Open Access" (1 artículo)
- ClinicalTrials.gov:
  - ✓ Palabras clave: Neurotrophic keratitis (9 ensayos)
    - Criterio de inclusión: Se seleccionaron los ensayos relacionados con el factor de crecimiento neuronal.

Además, para la búsqueda del prospecto y ficha técnica del Oxervate® se consultó en la base de datos CIMA (Centro de Información de Medicamentos), perteneciente a la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Otras fuentes de información consultadas fueron la web de European Medicines Agency (EMA) y de Food and Drug Administration (FDA).

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. Diagnóstico de la queratitis neurotrófica**

El diagnóstico de la NK se basa principalmente en un estudio íntegro de la historia clínica del paciente, acompañado de exploraciones generales, oculares y test diagnósticos; con el objetivo fundamental de encontrar la causa de la hipoestesia corneal. Como se ha descrito anteriormente, la lesión del trigémino puede producirse por varias causas: enfermedades y tratamientos sistémicos, traumatismos corneales, cirugía ocular, uso de lentes de contacto, agentes químicos y mecánicos, neoplasias, hemorragias y otras patologías que interfieran a nivel ocular o periocular. En caso de no localizar una causa evidente, habría que plantear la posibilidad de un uso excesivo de medicamentos anestésicos locales, especialmente en pacientes con antecedentes de erosión corneal con recidivas (Dua et al., 2018; Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018; Del Campo et al., 2012). La progresión común de un paciente con inervación sensitiva corneal dañada se inicia con un defecto epitelial sin dolor ni inflamación. Debido a ello, estos pacientes se diagnostican de manera errónea y se tratan con colirios antibióticos, antivíricos, esteroides y antiinflamatorios no esteroideos, lo que empeora la salud corneal debido a sus efectos tóxicos y genera una mayor dificultad para el diagnóstico (Rojas, 2018). Es precisamente el diagnóstico erróneo una de las principales causas de la progresión de la enfermedad, ya que no se trata el problema fundamental que es el daño en la inervación corneal. Esto evidencia la importancia del diagnóstico.

Además de los signos ya descritos en apartados anteriores, podrían aparecer otros relacionados con alguna causa subyacente, tales serían: lagofthalmos, signos de queratitis herpética con cicatrización y vascularización y afectación del séptimo par craneal, lo cual empeoraría el pronóstico de la enfermedad. Al comienzo de la NK, los principales síntomas son sequedad ocular, fotofobia, disminución del número de parpadeos (17 parpadeos/min aproximadamente) y molestias en la lectura durante un tiempo prolongado, todo ello debido a las alteraciones epiteliales que han sido descritas en el apartado de fisiopatología. Estos síntomas son más evidentes por las mañanas y pueden empeorar en ciertas circunstancias, como aire acondicionado o uso prolongado de ordenadores, que también genera concentración y, de esta forma, reduce más aún el parpadeo. Estos síntomas son muy parecidos a los del síndrome de ojo seco. Es, sin embargo, con el avance de la enfermedad, el momento en el que estos síntomas se hacen más leves o incluso ausentes, debido a la hipoestesia o anestesia corneal. Los síntomas del deterioro visual comienzan a aparecer cuando la parte central de la córnea se ve afectada (Dua et al., 2018).

Por tanto, para su diagnóstico el estudio no debe limitarse a la córnea o a la superficie ocular, debe llevarse a cabo una exploración neurológica con el objetivo de localizar el daño en el trigémino; y una exploración oftálmica, que juega un papel clave y debe ser precisa (Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018).

#### **4.1.1.Exploración externa de párpados y conjuntiva**

En la progresión de la enfermedad, es frecuente encontrar ectropión, entropión, pestañas mal dirigidas o ptosis debido al daño neurológico. Además, la presencia de ojo rojo podría indicar una inflamación relacionada con infecciones secundarias. El estado, la motilidad y la posición de los párpados son, por tanto, imprescindibles para el diagnóstico, ya que lo que puede parecer blefaritis o queratitis de exposición, podría estar asociado a una NK. Es especialmente importante el estudio de la motilidad y la observación de las pupilas, puesto que podrían encontrarse signos que sugieren la presencia de una enfermedad intracraneal. Sería también necesario un estudio microbiológico si se observara ulceración corneal, para poder descartar infecciones bacterianas, fúngicas y víricas (Dua et al., 2018; Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018; Del Campo et al., 2012).

#### **4.1.2.Biomicroscopía**

La exploración con lámpara de hendidura de la cámara anterior es también imprescindible para la identificación de infecciones, alteraciones en el iris, en la conjuntiva y otras corneales previas como erosiones y desgarros. Para ello, la utilización de rosa de Bengala, verde de lisamina y fluoresceína permiten observar los cambios epiteliales, pudiendo señalar el grado de severidad de la enfermedad. Además, es importante la valoración de la lágrima mediante la observación de la anchura del menisco lagrimal y el tiempo de ruptura de la lágrima (BUT invasivo). La utilización del test de Schirmer está también recomendada, ya que a la vez que la tinción y observación con la lámpara de hendidura nos informa de la calidad lagrimal, este test hace referencia a la cantidad (Dua et al., 2018; Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018).

#### **4.1.3. Estudio de la sensibilidad corneal**

El estudio de la sensibilidad corneal es clave para el diagnóstico de la NK. Una de las opciones más simples para evaluarla es con la punta de un bastoncillo de algodón, rozando la zona central y periférica corneal y observando la reacción del paciente al contactar éste con la córnea. Otro método es el estesiómetro de Cochet-Bonnet, el cual cuantifica esa disminución de sensibilidad mediante el roce de la córnea con un hilo de nylon de entre 0 y 6 cm. La longitud del hilo de nylon va reduciéndose en unos 5 mm hasta que el paciente note el tacto y,

cuanto mayor sea la longitud del hilo, mayor será la sensibilidad corneal del paciente. El tercer método es el estesiómetro de Belmonte non-contact gas (BNGE). Este último consiste en estimular la córnea mediante la emisión de un gas a una distancia cercana a la córnea. El dispositivo puede evaluar la sensibilidad corneal, mecánica, química y térmica mediante la variación del caudal, temperatura y composición del gas. Dado que no necesita contacto corneal, se considera el método más seguro de sensibilidad corneal.

Por lo general, la gravedad de la NK es proporcional a la pérdida de sensibilidad corneal. Sin embargo, estos métodos no aportan resultados exactos, ya que la sensibilidad de la córnea varía de un punto a otro, además de variar con la edad, sexo y hora del día. La pérdida ipsilateral de la sensibilidad en la mucosa nasal es otro posible indicador de NK con posterior ulceración corneal (Dua et al., 2018; Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018).

#### **4.1.4. Exploración de los nervios corneales**

La microscopía confocal in vivo (IVCM) evalúa la densidad, tortuosidad, angulación, espesor y reflectividad de los nervios corneales mediante programas de análisis de imágenes. El riesgo de padecer NK puede determinarse mediante la observación de imágenes precisas. Los nervios sub-basales y estromales se ven afectados en córneas con NK debido al edema estromal concurrente, la infiltración o la cicatrización.

Por otra parte, mediante tomografía de coherencia óptica de segmentos anteriores (ASOCT) se observan anomalías del nervio corneal. No obstante, actualmente no se cuenta con una resolución adecuada para observar la pérdida de sensibilidad corneal, que es la única anomalía que sufre el nervio trigémino. A pesar de ello, en la NK de moderada a grave, este sufre cambios de espesor proporcionando la posibilidad de diagnóstico y riesgo de perforación (Dua et al., 2018).

#### **4.1.5. Diagnóstico diferencial**

La principal característica de la NK es la pérdida de sensibilidad corneal, por lo que para diferenciarla de otras enfermedades que cursan con signos y síntomas parecidos, esta sería la distinción clave. Otro aspecto característico es que, en la mayoría de los casos, la NK es unilateral. Enfermedades con síndrome del ojo seco, trastornos relacionados con el abuso de lentes de contacto, blefarconjuntivitis, queratoconjuntivitis, toxicidad tópica y crónica, se manifiestan de manera similar a la NK, pero es el hecho de la sensibilidad corneal el que marca la diferencia (Dua et al., 2018).

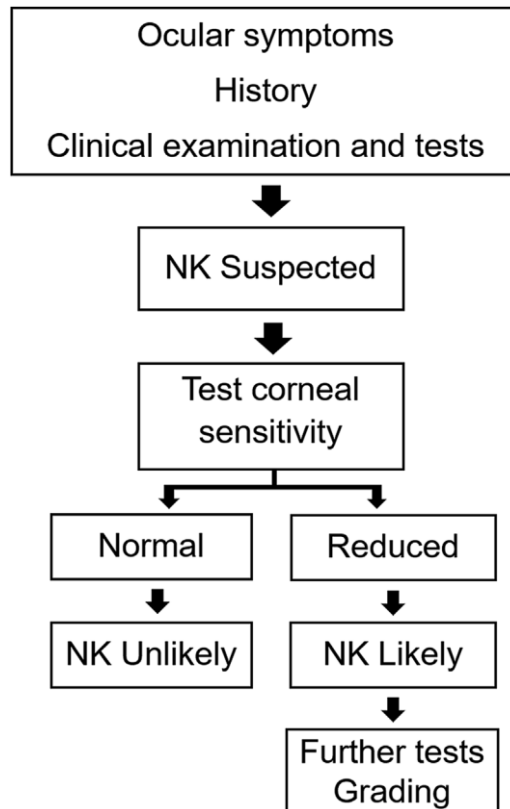


Figura 8. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de la NK (Dua et al., 2018).

#### 4.1.6. Pronóstico

La NK es una de las enfermedades que presentan mayor dificultad en el tratamiento. Actualmente no existe un protocolo estandarizado que seguir para evitar la progresión o conseguir la curación completa. El avance de esta enfermedad, como se ha descrito anteriormente, está íntimamente relacionado con el grado de hipoestesia o anestesia corneal; por lo que cuanto menor sensibilidad en la córnea, más avanzada estará la enfermedad. Además, el pronóstico depende de la causa que haya producido la NK y de la coexistencia de otras enfermedades que la acompañen. Debido a esto, resulta fundamental que el paciente sea revisado con frecuencia, ya que si la enfermedad está avanzada puede no sentir dolor y pasar desapercibida (Babayán-Sosa y Baca-Lozada, 2018).

#### 4.2. Tratamiento de la NK

Como ya se ha explicado, la NK es actualmente una enfermedad difícil de tratar a pesar de que se han propuesto varias alternativas terapéuticas. Su tratamiento principal se basa en lubricar la superficie ocular con lágrimas artificiales sin conservantes. Sin embargo, el tratamiento más adecuado para esta patología se propone en función del estadio en el que se encuentre

(Versura et al., 2018; Alder et al., 2019). A continuación, se resume el tratamiento más apropiado según la etapa patológica (Versura et al., 2018).

- Estadio I. Se basa en evitar que continúe la ruptura del epitelio mejorando su calidad, mediante la administración de lágrimas artificiales sin conservantes. Además, se debe interrumpir todo tratamiento farmacológico tópico y sistémico que pueda tener toxicidad ocular.

- Estadio II. Su objetivo principal es la curación del epitelio para evitar la progresión a úlcera corneal. Se suelen utilizar antibióticos tópicos para evitar las infecciones, lentes de contacto terapéuticas para proteger a la córnea del roce con el párpado y, de forma novedosa, gotas oculares autólogas. Por el contrario, se debe tener especial cuidado con el uso de esteroides tópicos, debido a que pueden inhibir el proceso de curación.

- Estadio III. Una vez aparece una úlcera corneal debido a la falta de respuesta al tratamiento médico y/o a las complicaciones que pueden surgir, se recurre a la cirugía. Los métodos más utilizados son la tarsorrafía, a pesar del mal resultado estético, el colgajo conjuntival y el trasplante de membrana amniótica, que libera factores de crecimiento y favorece la proliferación de las células corneales. Además, puede recurrirse al trasplante de córnea, aunque la cicatrización sería deficiente debido a la persistencia de la anestesia y existe un riesgo elevado de recurrencia de úlceras en la córnea trasplantada.

Tabla 2. Tratamiento apropiado para la etapa de la NK (Alder et al., 2019).

<b>Queratitis neurotrófica leve</b>	<b>Queratitis neurotrófica moderada</b>	<b>Queratitis neurotrófica severa</b>
- Si es necesario taponos punctum	- Lente de contacto con vendaje	- AMT o trasplante de córnea
- Cuidado de párpados	- Suero autólogo	- Experimental: neurotización corneal
- Lente de contacto con vendaje o lente escleral (se requiere antibiosis tópica)	- Trasplante de membrana amniótica (AMT)	
- Tratamiento de las comorbilidades oculares	- Experimental: neurotización corneal	

#### **4.2.1. Suero autólogo**

Las gotas oculares de suero autólogo mencionadas en el apartado anterior sugieren un gran avance en su abordaje terapéutico. El suero autólogo utilizado está compuesto de factores de crecimiento, neuromediadores, citoquinas, vitaminas y algunos componentes de lágrimas sanas, con el objetivo de mejorar la calidad del epitelio corneal favoreciendo la homeostasis, cicatrización y proliferación celular epitelial (Versura et al., 2018).

Matsumoto et al. documentaron la completa curación y mejora de la sensibilidad de la córnea en los ojos estudiados que padecían NK al aplicarse suero autólogo. Se estudiaron 14 ojos patológicos y se observó una mejora de la sensibilidad corneal en el 64'2% de los casos. Además, se demostró la existencia de factores de crecimiento en este suero administrado. Por otra parte, estudios más recientes han confirmado que estas gotas también favorecen la mejora morfológica del nervio corneal (Matsumoto et al., 2004).

Concretamente, se ha demostrado que el suero de la sangre del cordón umbilical está compuesto por factores de crecimiento epiteliotróficos en cantidades superiores a la que contiene el suero de la sangre periférica y, por tanto, se encuentra en estudio para confirmar su eficacia en el tratamiento de la NK.

En la actualidad se están realizando también ensayos clínicos aleatorios para verificar la seguridad y eficacia del suero procedente del cordón umbilical en pacientes con NK (Versura et al., 2018). Basándose en los resultados obtenidos con suero autólogo, y una vez conocido el papel que el factor de crecimiento neuronal puede tener en la NK, las líneas de investigación más recientes se centraron en los factores de crecimiento y, especialmente, en el factor de crecimiento neuronal para la regeneración nerviosa de la córnea.

#### **4.3. Factor de crecimiento neuronal: acción biológica**

Las neurotrofinas o factores neurotróficos constituyen una familia de proteínas pertenecientes a los factores de crecimiento, cuyo papel fundamental es estimular la supervivencia, desarrollo y diferenciación celular a nivel neurológico.

El factor de crecimiento neuronal (*Nerve Growth Factor*, NGF) es una neurotrofina esencial en diferentes actividades biológicas al regular la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia de las células corneales. Es por ello que en los últimos años el NGF se está considerando como una novedosa alternativa para tratar los defectos epiteliales crónicos en

pacientes humanos con úlceras corneales, y así recuperar la integridad corneal (Shaheen et al., 2014; Blanco- Mezquita et al., 2013).

Numerosos estudios han demostrado la capacidad del NGF para favorecer la cicatrización corneal, la recuperación de la sensibilidad corneal y la fotofobia junto con la acción de otras moléculas como la sustancia P y factores de crecimiento como el factor de crecimiento similar a la insulina. Además, se relaciona el NGF con propiedades antivirales que reducen las posibles infecciones; por ejemplo, la infección corneal por el virus del herpes simple. A pesar de las evidencias clínicas, actualmente su mecanismo de acción no queda del todo resuelto (Shaheen et al., 2014).

La acción biológica del NGF depende de dos de sus receptores: el receptor trkA de alta afinidad con actividad tirosina quinasa, y la glucoproteína transmembrana p75 de baja afinidad y miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral. Al adherirse el NGF a la glucoproteína transmembrana se activa una vía de señalización que puede conducir a la apoptosis celular en ausencia o déficit del receptor trkA en las células diana del NGF. Por este motivo, la acción del factor de crecimiento está condicionada por la relación entre sus receptores en la superficie de estas células diana y, de esta forma, el transporte reducido del NGF conllevaría la afectación de las células nerviosas que puede observarse en las neuropatías periféricas (Aloe et al., 2015; Versura et al., 2018). Varios estudios in vivo evidenciaron el aumento de concentración de NGF posterior a una lesión. Las relaciones entre las células epiteliales y nerviosas para la restauración de la fisiología corneal y su completa curación son imprescindibles. Por ello, cualquier daño en la sensibilidad corneal afecta a esta relación recíproca y podría derivar en las afectaciones patológicas características de la NK, y a su vez mejorar con la administración de NGF (Versura et al., 2018).

#### **4.3.1. Aplicación tópica del NGF**

Estudios realizados en animales, demostraron que la administración intravenosa de NGF podría favorecer el crecimiento y la actividad funcional neuronal. Sin embargo, estos resultados no fueron completamente exitosos ya que junto al crecimiento neuronal esperado, se favorecían efectos secundarios no deseados. La primera certeza de propiedades terapéuticas adecuadas se obtuvo con la aplicación tópica del factor no solo en úlceras cutáneas y corneales, sino también en úlceras por presión, glaucoma, maculopatía y retinitis pigmentaria. Estas diversas aplicaciones se deben a que el NGF es considerado un factor pleiotrópico por su influencia tanto en actividades del sistema nervioso como en actividades externas a él, ya que es producido y utilizado por diferentes tipos de células: estructurales,



accesorias e inmunes. De esta forma, se evidencia el papel neuroprotector del NGF no solo en células del sistema visual, sino también en células cutáneas y ciertos trastornos del sistema nervioso central (Shaheen et al., 2014).

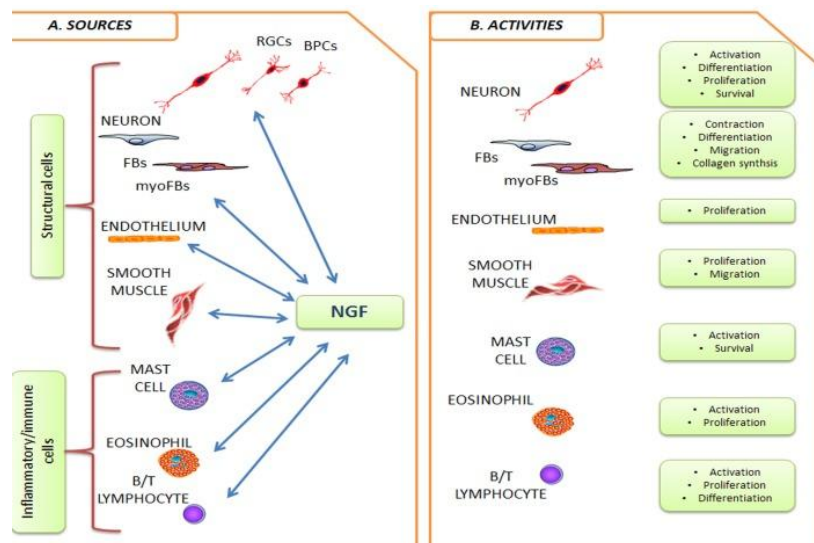


Figura 9. Células diana del NGF (Aloe et al., 2015)

Con la administración tópica en pacientes humanos de NGF murino (mNGF) se observó una curación completa de úlceras recuperando la sensibilidad corneal y aportando a largo plazo beneficios para las inervaciones del trigémino, todo ello en ausencia de reacciones adversas sistémicas o locales, lo que sugiere que el NGF podría utilizarse como una herramienta farmacológica en el sistema visual para su utilización en alteraciones de la cicatrización de tejidos. Además de la restauración del tejido, se observaron resultados de mejora en la producción de lágrima y en la transparencia corneal, por lo que se produce una mejoría de la función visual (Aloe et al., 2008; Bonini et al., 2000; Tan et al., 2006). A pesar de que los estudios realizados con mNGF demostraron su eficacia y seguridad para el tratamiento de úlceras corneales neurotróficas y una homología muy alta con la variante humana, la complejidad de la neurotrofina por su estructura terciaria complica la obtención de NGF para su uso clínico. Finalmente, se logró desarrollar un factor de crecimiento nervioso humano recombinante (rhNGF) que deriva de *Escherichia Coli* y que resultó ser bien tolerado y seguro para su aplicación oftálmica tópica en un estudio de fase I en voluntarios sanos. La explicación a la mejor tolerancia a rhNGF en comparación con mNGF se basa en que el rhNGF posee una afinidad por el receptor de NGF de alta afinidad humano bastante mayor con respecto al mNGF, además de una potencia aproximadamente 10 veces superior en cuanto a la inducción del crecimiento de células TF1 humanas que expresan trkA (Bonini et al., 2018).

#### **4.4. Ensayos clínicos realizados con rhNGF**

##### **4.4.1. Ensayo clínico NGF0212/REPARO de fase I**

Este ensayo clínico aleatorizado, controlado con vehículo y de fase I/II se realizó con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia de gotas oftálmicas con 20 µg/ml de rhNGF, equivalente a 6 gotas al día durante 8 semanas en sujetos con NK en estadio II o III (Bonini et al., 2018).

El propósito de la fase I fue evaluar la seguridad y la absorción sistémica del rhNGF en un intervalo de 8 semanas. Se utilizaron tres grupos, a uno de ellos se les administró 10 µg/ml de rhNGF, al otro grupo 20 µg/ml de rhNGF, y al tercero se les administró un vehículo (gotas oculares oftálmicas placebo). De los 18 pacientes que participaron, solo 2 de ellos presentaban NGF en suero detectable en algún momento del ensayo. Sin embargo, uno de los pacientes era perteneciente al grupo de 10 µg/ml de rhNGF y solo mostró una medición positiva de NGF durante el estudio. Por otro lado, el segundo paciente pertenecía al grupo de 20 µg/ml de rhNGF y presentó niveles detectables en todos los puntos temporales, incluso antes del tratamiento del estudio. Por tanto, estos resultados podrían deberse a la existencia de variaciones individuales de NGF endógeno independiente al tratamiento del estudio (Bonini et al., 2018).

A pesar de que el estudio de fase I tenía como objetivo la seguridad y la absorción sistémica y no la eficacia, se evaluó el nivel de cicatrización corneal en la mitad y en el final del tratamiento del estudio. Se observó que, en la semana 4, la curación corneal se había conseguido en 1 de cada 4 pacientes a los que se les administró el vehículo (25%), 3 de 7 pacientes que recibieron 10 µg/ml de rhNGF (42'9%), y la misma cifra (42'9%) para los que recibieron 20 µg/ml de rhNGF. En cuanto a la semana 8, los pacientes que experimentaron curación corneal fueron: 1 de 2 pacientes que recibieron el vehículo (50%), 4 de 6 que recibieron 10 µg/ml rhNGF (66'67%), y 6 de 7 pacientes que recibieron 20 µg/ml de rhNGF. Dado que se evaluó la seguridad, cabe destacar que en la semana 8 solo un paciente que recibió 20 µg/ml de rhNGF sufrió una disminución de la agudeza visual (Bonini et al., 2018).

En conclusión, el estudio de fase I comprobó la buena tolerabilidad de la administración de 10 o 20 µg/ml de rhNGF, administrando 6 gotas al día durante 8 semanas en pacientes con estadios avanzados (I y II) de NK. No se evidenciaron problemas de seguridad y los efectos adversos más comunes fueron oculares, leves y temporales; los efectos adversos sistémicos fueron poco comunes y también leves. Además, se demostró que la absorción sistémica es

poco probable y, por tanto, que el tratamiento con rhNGF oftálmico tópico podría ser eficaz en pacientes con NK de moderada a grave (Bonini et al., 2018).

Tabla 3. Datos del paciente características iniciales y tratamientos (Bonini et al., 2018).

CARACTERÍSTICAS	rhNGF10 µg/mL (N= 7)	rhNGF20 µg/mL (N= 7)	VEHÍCULO (N= 4)
<b>Edad media (años)</b>	61'7	52'0	64'3
<b>Diagnóstico primario de NK, n (%)</b>			
Estadio II	3 (42'9)	5 (71'4)	2 (50'0)
Estadio III	4 (57'1)	2 (28'6)	2 (50'0)
<b>Causa subyacente, n (%)</b>			
Diabetes mellitus	1 (14'3)	2 (28'6)	1 (25'0)
Síndrome del ojo seco	1 (14'3)	0	0
Enfermedad ocular herpética	1 (14'3)	2 (28'6)	2 (50'0)
Procedimiento neuroquirúrgico	2 (28'6)	1 (14'3)	0
Cirugía de cataratas/ hebillas esclerales/ vitrectomía	1 (14'3)	1 (14'3)	0
Queratoplastia	1 (14'3)	0	0
LASIK	0	1 (14'3)	0
<b>Tratamientos previos, n (%)</b>			
Lágrimas artificiales/ geles/ ungüentos	1 (14'3)	6 (85'7)	3 (75'0)
Lágrimas/ geles/ pomadas artificiales sin conservantes	4 (57'1)	4 (57'1)	3 (75'0)
Antibióticos tópicos	4 (57'1)	4 (57'1)	2 (50'0)
Lentes de contacto terapéuticos	2 (28'6)	1 (14'3)	1 (25'0)
Suero autólogo gotas oftálmicas	1 (14'3)	2 (28'6)	1 (25'0)
Otros	0	2 (28'6)	0

rhNGF= Factor de crecimiento neuronal humano recombinante; N= Número de pacientes asignados al azar a cada grupo de tratamiento al inicio del estudio.

Los porcentajes (%) se calculan utilizando el número asignado al azar a cada grupo de tratamiento (N) como denominador (Bonini et al., 2018).

#### 4.4.2. Ensayo clínico NGF0212/REPARO de fase II

De los 186 pacientes que se examinaron desde enero de 2013 hasta mayo de 2015, se inscribieron 174: 18 en la fase I y 156 en la fase II.

El estudio REPARO en la fase II tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de las gotas oculares de rhNGF (10 o 20 µg/ml, 6 gotas al día durante 8 semanas) en 156 pacientes con estadio II o III de NK, comparándolo con la administración del vehículo para inducir la completa cicatrización corneal. Además, se evaluó el tiempo necesario para la cicatrización completa, la mejora de la agudeza visual y la mejora de la sensibilidad corneal después del tratamiento. Por ello, se realizó un periodo de seguimiento de 48 o 56 semanas posterior a la finalización del tratamiento. La fase I (anteriormente descrita) y la fase II se realizaron y analizaron por separado (Bonini et al., 2018).

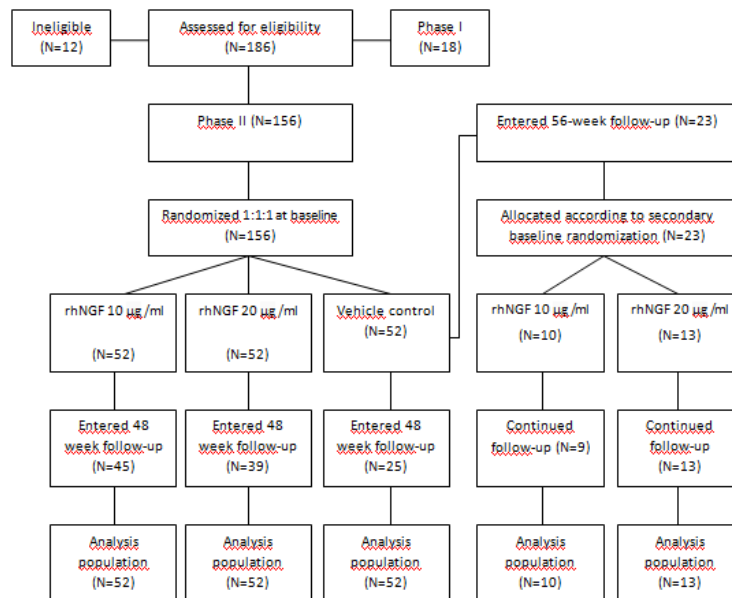


Figura 10. Diagrama que muestra el diseño del estudio REPARO fase II y la disposición general del paciente. Datos extraídos de Bonini et al., 2018.

Los datos que se analizan a continuación han sido extraídos del estudio realizado por Bonini et al., 2018.

La curación de la córnea se evaluó en la mitad y en el final del tratamiento. En la semana 4, el 19'6% de los pacientes tratados con el vehículo lograron la curación de la córnea, frente a un 54'9% de pacientes que lo lograron recibiendo 10 µg/ml de rhNGF y un 58'0% que recibió 20 µg/ml. Por otra parte, en la semana 8 el 43'1% de los pacientes tratados con vehículo lograron la curación de la lesión, frente a un 74'5% de los que recibieron 10 µg/ml y un 74'0% que

recibió 20 µg/ml de rhNGF. Estos datos demuestran que el tratamiento con rhNGF fue bien tolerado. A su vez, confirma las diferencias estadísticamente significativas entre la administración de rhNGF y el vehículo, con un porcentaje de curación mayor en el grupo al que se le administró 20 µg/ml de rhNGF, aunque las diferencias entre un grupo y otro de rhNGF no fueron estadísticamente significativas (Bonini et al., 2018).

Tabla 4. Porcentaje de curación corneal en las semanas 4 y 8 del tratamiento (tinción de lesión <0,5 mm).

CARACTERÍSTICAS	rhNGF10 µg/mL	rhNGF20 µg/mL	VEHÍCULO (N= 52)
Curación en la semana 4, n (%)	28/51 (54.9)	29/50 (58.0)	10/51 (19.6)
Curación en la semana 8, n (%)	38/51 (74'5)	37/50 (74'0)	22/51 (43'1)

En la figura 11 puede observarse la progresión de la lesión corneal desde el inicio hasta la semana 8 en un paciente tratado con 20 µg / ml de rhNGF.

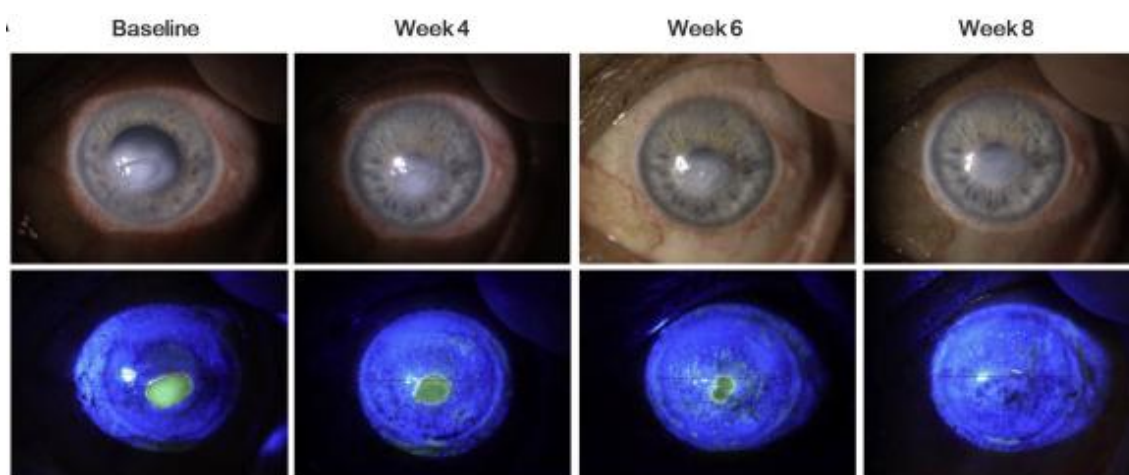


Figura 11. Imágenes que muestran la evaluación del tamaño de la lesión corneal. Fila superior, Fotografías de la córnea iluminada con luz blanca difusa. Fila inferior, la lesión de la córnea se curó en la semana 8 según lo evaluado por el centro de lectura central en las fotografías con tinción de fluoresceína (verde) obtenidas con iluminación de luz azul cobalto (Bonini et al., 2018).

En cuanto a la agudeza visual, se observó en los pacientes que recibieron rhNGF una ganancia de 15 letras desde el inicio hasta la semana 8 en comparación con el vehículo. Las diferencias entre las dosis de rhNGF no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, una

disminución de la agudeza visual no tendría por qué significar gravedad o peor estado de curación de la NK ya que la reepitelización en la córnea puede causar aberraciones ópticas y disminuir la visión, a la vez que indica un proceso de curación de la enfermedad.

Por otra parte, la sensibilidad corneal también mostró mejoría en pacientes que recibieron 10 o 20  $\mu\text{g/ml}$  desde el inicio hasta el final del tratamiento, en comparación con el vehículo. Tampoco en este caso se observaron diferencias significativas entre los dos grupos que recibieron rhNGF.

Además, se observaron 23 fracasos del tratamiento durante las 8 semanas en los pacientes que recibieron el vehículo. De esta forma, estos pacientes entraron en las 56 semanas de seguimiento, donde fueron tratados durante unas 8 semanas incluidas en este periodo con un tratamiento no controlado de rhNGF. De los pacientes que recibieron 10  $\mu\text{g/ml}$  (10 pacientes), la curación corneal al final del tratamiento se logró en 3 de esos 10 (30%); de los que recibieron 20  $\mu\text{g/ml}$  (13 pacientes), se logró la curación en 8 de ellos (61'5%).

Con respecto al tiempo de curación, la mediana del tiempo hasta el inicio de la curación fue de 14'5 días en el grupo de 10  $\mu\text{g/ml}$  de rhNGF y hasta la completa curación corneal fue de 15 días. A su vez, en el grupo de 20  $\mu\text{g/ml}$  de rhNGF, la mediana del tiempo hasta iniciarse la curación fue de 7 días y hasta la curación completa fueron 21.

Muy pocos pacientes de los que lograron la curación corneal una vez finalizado el tratamiento experimentaron recurrencia de la enfermedad, siendo solo 1 de 20 (4,8%) pacientes que experimentó recurrencia con la administración de vehículo, 1 de 27 (3,6%) pacientes en el grupo de 10  $\mu\text{g/ml}$  de rhNGF, y 1 de 28 (3,4%) pacientes en el grupo de 20  $\mu\text{g/ml}$  de rhNGF.

La mayor parte de los efectos adversos que se observaron eran oculares, leves y temporales y no requerían tratamiento adicional para corregirlos. El más común fue el dolor ocular. Aparte, se observaron otros como sensación de cuerpo extraño, lagrimeo excesivo, fotofobia, dolor de párpados e irritación. Estos síntomas pueden relacionarse con la acción terapéutica del rhNGF e indicar una curación corneal. Como se demuestra en el ensayo de fase I, la mayor parte de los pacientes mostraron un nivel de NGF sérico indetectable y ningún efecto adverso sistémico, por lo que la farmacocinética e inmunogenicidad muestra una absorción sistémica poco probable (Bonini et al., 2018).

Tabla 5. Resumen de los efectos adversos relacionados con el tratamiento.

	10 µg/ml rhNGF (N= 52)		20 µg/ml rhNGF (N= 52)		Vehículo (N=52)	
	Nº de eventos informados	Nº pacientes (%)	Nº de eventos informados	Nº pacientes (%)	Nº de eventos informados	Nº pacientes (%)
<b>Cualquier EA</b>	10	6 (11'5)	15	9 (17'3)	20	10 (19'2)
<b>Trastornos oculares<sup>1</sup></b>	7	5 (9'6)	10	7 (13'5)	16	9 (17'3)
<b>Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio<sup>2</sup></b>	1	1 (1'9)	0	0	3	3 (5'8)
<b>Trastornos del sistema nervioso<sup>3</sup></b>	2	2 (3'8)	1	1 (1'9)	1	1 (1'9)
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático (neutropenia)</b>	0	0	1	1 (1'9)	0	0
<b>Trastornos cardíacos (arritmia)</b>	0	0	1	1 (1'9)	0	0
<b>Infecciones e infestaciones (absceso corneal)</b>	0	0	1	1 (1'9)	0	0
<b>Investigaciones (aumento de la presión arterial)</b>	0	0	1	1 (1'9)	0	0

rhNGF= Factor de crecimiento neuronal humano recombinante; N= Número de pacientes asignados al azar a cada grupo de tratamiento al inicio del estudio. <sup>1</sup>Entendiéndose como trastornos oculares dolor de ojo, blefaritis, neovascularización corneal, irritación ocular, prurito ocular, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, astenopia, hiperemia conjuntival, depósitos corneales, defecto del epitelio corneal, ojo seco, secreción ocular, edema palpebral, dolor palpebral, lagrimeo excesivo, fibrosis macular, hiperemia ocular, fotofobia y agudeza visual disminuida. <sup>2</sup>Entendiéndose como desórdenes generales progresión de la enfermedad y dolor en el sitio de administración. <sup>3</sup>Entendiéndose por trastornos del sistema nervioso dolor de cabeza y neuralgia.

Los porcentajes (%) se calculan utilizando el número asignado al azar a cada grupo de tratamiento (N) como denominador (Bonini et al., 2018).

Basándonos en los datos analizados por Bonini et al., este estudio demostró la seguridad y eficacia del tratamiento con rhNGF tópico para la recuperación de la integridad del epitelio corneal en la NK de moderada a grave con la administración de 10 o de 20 µg/ml de rhNGF después de 4 a 8 semanas de tratamiento. Además, en más del 96% de los pacientes tratados, la curación se mantuvo estable durante el periodo de seguimiento.

El seguimiento en pacientes tratados con vehículo junto con la utilización de lubricantes tópicos demostró la curación epitelial de una lesión por NK. No obstante, el uso de lubricación puede suponer riesgo de complicaciones por la persistencia de una pequeña lesión corneal, sobreinfección y recaída a NK de mayor gravedad. Por este motivo, se demostró que el tratamiento con rhNGF tópico sería más eficaz y seguro para el tratamiento de la enfermedad. Las diferencias entre las dosis de rhNGF no fueron estadísticamente significativas, por lo que no es fácil sacar conclusiones sobre la respuesta a la dosis terapéutica.

Por tanto, la relación beneficio/riesgo en la administración de rhNGF tópico para pacientes con NK de moderada a grave es favorable y supone una buena alternativa frente al tratamiento actual de esta enfermedad.

#### **4.4.3. Otros ensayos clínicos**

Actualmente se están llevando a cabo varios ensayos clínicos o estudios relacionados con ensayos finalizados recientemente. El ensayo NCT02227147 tuvo como objetivo la evaluación de la eficacia de 20 µg/ml de rhNGF junto con antioxidante en pacientes con estadio II y III de NK, frente a un vehículo que también contiene antioxidante. Aún se están revisando los resultados del estudio mencionado, a pesar de que finalizó en 2016 (NCT02227147).

Otro estudio ya completado, aunque sin resultados publicados actualmente, se basa en la evaluación de la tolerabilidad, seguridad y farmacocinética de las gotas oculares de cenegermina o rhNGF en sujetos sanos de etnia japonesa (NCT03836859).

#### **4.4.4. Posibles alternativas al rhNGF**

Como se menciona en el apartado 4.2.1., en la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad de las gotas oculares de plasma de cordón umbilical sin conservantes antimicrobianos en la NK, debido a la existencia demostrada de factores de crecimiento en este plasma. Este estudio se encuentra aún en fase de reclutamiento de pacientes (NCT03084861).



Por otra parte, el plasma rico en factores de crecimiento (*Plasma Rich in Growth Factors*, PRGF) utiliza proteínas autólogas, factores de crecimiento y biomateriales como nuevas formulaciones terapéuticas con el mismo propósito: la regeneración del epitelio corneal. Las gotas oftálmicas de PRGF podrían ser una terapia alternativa en el tratamiento de la NK, aunque la fecha estimada de finalización de su estudio es enero de 2020 (NCT02707120).

#### **4.5. Autorización de comercialización de Cenegermina**

La cenegermina, conocida por su nombre comercial como Oxervate®, es un rhNGF recientemente desarrollado y producido por Dompé Farmaceutici (Milán, Italia). Este principio activo fue designado como medicamento huérfano por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la NK de moderada a grave en diciembre de 2015, y obtuvo su autorización de comercialización por la Comisión Europea para el mismo tratamiento en julio de 2017. La cenegermina, que consiste en una solución de 20 µg/mL de rhNGF, puede representar la primera línea de tratamiento en pacientes con estadio II o III de NK. En estos pacientes, estas gotas representan una opción válida para evitar tratamientos invasivos y para lograr la restauración corneal (Sacchetti et al., 2017).

Estudios experimentales mostraron que la cenegermina presenta actividad biológica in vitro y un perfil farmacológico seguro in vivo. Además, algunos ensayos clínicos mencionados anteriormente confirmaron la seguridad del tratamiento tópico en sujetos sanos y en pacientes con NK con unos resultados de curación de más del 70% (Sacchetti et al., 2017).

La ficha técnica del medicamento, recomienda la dosis de Oxervate® de 1 gota en el ojo afectado cada 2 horas, es decir, 6 veces al día, y durante 8 semanas. Este medicamento solo se podrá dispensar con receta médica y deberá ser iniciado y supervisado por un oftalmólogo (European Medicines Agency, 2017).

Los efectos adversos de este medicamento, que pueden consultarse en su prospecto, son de intensidad leve o moderada y temporales, y están principalmente relacionados con el ojo; siendo los más frecuentes dolor e inflamación ocular, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño. Dado que los beneficios de Oxervate® son superiores a sus riesgos, la EMA aprobó su comercialización en Europa en la fecha indicada anteriormente.

Por su parte, la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos, aprobó la comercialización de este medicamento en 2018, considerándolo como un tratamiento tópico

novedoso que representa un gran avance para la curación corneal completa de pacientes con NK (Food and Drug Administration, 2018).

## 5. CONCLUSIONES

- La NK es una enfermedad rara cuyo diagnóstico es fundamental para evitar la confusión con otras afecciones oculares más leves de signos y síntomas similares. El diagnóstico debe basarse en una exploración ocular (exploración de párpados y conjuntiva, biomicroscopía y estudio de la sensibilidad corneal) y neurológica (exploración de los nervios corneales).
- Actualmente no existe un protocolo estandarizado para evitar la progresión de la enfermedad, aunque resulta evidente que el tratamiento a utilizar depende del estadio en el que se encuentre.
- Varios estudios han demostrado que la utilización de factores de crecimiento epiteliotróficos llevan a la curación del tejido corneal afectado. Concretamente, el NGF actúa a nivel nervioso y, por ello, es capaz de mejorar la actividad deteriorada del nervio corneal dañado en la NK. Además, se ha demostrado la actividad pleiotrópica del NGF, ya que al ser producido y utilizado por diferentes tipos de células es capaz de participar en la regeneración de otros tejidos.
- El mecanismo de acción del NGF no está aún resuelto por completo. Sin embargo, se ha demostrado que la acción del NGF depende de la relación entre sus receptores. Cuando hay déficit del receptor de alta afinidad en las células diana, el NGF se adhiere al de baja afinidad y se activa una vía de señalización que lleva a la apoptosis celular. Así, una disminución en el transporte de NGF conllevaría la afectación de las células nerviosas.
- Estudios realizados en animales demostraron que la administración intravenosa de NGF favorece la aparición de efectos adversos. Con la administración tópica oftálmica de mNGF se demostró la efectividad de esta vía en ausencia de efectos secundarios no deseados. Sin embargo, finalmente se demostró que la utilización de rhNGF presentaba una acción más potente que mNGF debido a su mayor afinidad por los receptores humanos.
- El ensayo clínico NGF0212/REPARO de fase I y II demostró la eficacia y seguridad de la aplicación tópica oftálmica de 20 µg/ml de rhNGF 6 gotas al día durante 8 semanas. Se demostró la curación del tejido corneal y la escasa o nula absorción sistémica, por lo que los efectos adversos también fueron escasos y leves y todos ellos a nivel ocular.
- En la actualidad, se están realizando ensayos con gotas oculares de plasma de cordón umbilical o con gotas oculares de PRGF que podrían ser una alternativa para el

tratamiento de la NK, aunque todavía no se han obtenido los resultados o no han sido analizados.

- En 2017 se autorizó la comercialización de Oxervate<sup>®</sup>, medicamento huérfano cuyo principio activo es la cenegermina (rhNGF), indicado para el tratamiento de la NK en estadio II o III. A pesar de ello, este medicamento todavía no se encuentra en el mercado.
- Tras la realización de la presente revisión bibliográfica, es lógico pensar que el Oxervate<sup>®</sup> se convierta en el tratamiento de primera línea para el tratamiento de la NK de moderada a grave, ya que se ha demostrado que la relación beneficio/riesgo es positiva para el paciente, con un elevado índice de curación y muy bajo con respecto a reacciones adversas. Sin embargo, este medicamento se encuentra actualmente en periodo de farmacovigilancia, por lo que es necesario seguir estudiándolo y cualquier efecto secundario que se padezca debe ser notificado para seguir evaluando su seguridad.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Alder J, Mertsch S, Menzel-Severing J, Geerling G. Current and experimental treatment approaches for neurotrophic keratopathy. *Ophthalmologe*, 2019; Volume 116 (2): 127-137.
2. Aloe L, Rocco M, Balzamino B, Micera A. Nerve Growth Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy. *Curr Neuropharmacol*, 2015;13:294–303.
3. Aloe L, Tirassa P, Lambiase A. The topical application of nerve growth factor as a pharmacological tool for human corneal and skin ulcers. *Pharmacol Res*, 2008;57:253–8.
4. Babayán-Sosa A, Baca-Lozada O. Corneal epitheliopathy due to sensitive impairment: Neurotrophic keratitis. *Rev Mex Oftalmol*, 2018; 92: 97–101.
5. Blanco-Mezquita T, Martínez-García C, Proença R, Zieske JD, Bonini S, Lambiase A, et al. Nerve growth factor promotes corneal epithelial migration by enhancing expression of matrix metalloprotease-9. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:3880–90.
6. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*, 2000; 107: 1347–51.
7. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Filatori I, Allegretti M, Chao W, et al. Phase I Trial of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmology*, 2018; 125: 1468–71.
8. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Sinigaglia F, Allegretti M, Chao W, et al. Phase II Randomized, Double-Masked, Vehicle-Controlled Trial of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmology*, 2018; 125: 1332–43.
9. Del Campo Z, Gil MÁ, Bruix AM. *Superf. Ocul. Córnea*, 2012; 9: 5-13.
10. Dua HS, Said DG, Messmer EM, Rolando M, Benitez-del-Castillo JM, Hossain PN, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res*, 2018; 66: 107–31.
11. European Medicines Agency. Oxervate: EPAR - Summary for the public [en línea]. [Consultado en mayo, 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxervate>
12. Food and Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2018 [en línea]. [Consultado en mayo, 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2018>
13. Jirsova K. The Cornea , Anatomy and Function. *Light Specular Microsc. Cornea*, 2017; p. 1–21.

14. Martín A. Conceptos Actuales sobre Inervación de la Superficie Ocular. Universidad de Valladolid, 2016.
15. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ohashi Y, Kojima T, Ishida R et al. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology*, 2004; 111(6): 1115–1120.
16. Nassiri N, Assarzagdegan F, Shahriari M, Norouzi H, Kavousnezhad S, Nassiri N, et al. Vitamin B12 Deficiency as a Cause of Neurotrophic Keratopathy. *Open Ophthalmol J*, 2018; 12:7–11.
17. NCT03084861. A Clinical Trial to Asses Efficacy and Safety of Cord Blood Eye Drops in Neurotrophic Keratopathy. *ClinicalTrial.gov* [en línea]. [Consultado en mayo, 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03084861?term=NCT03084861&rank=1>
18. NCT02707120. Efficacy and Safety of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF- Endoret) Eye-drops in the Treatment of Neurotrophic Keratitis. *ClinicalTrial.gov* [en línea]. [Consultado en mayo, 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02707120?term=NCT02707120&rank=1>
19. NCT02227147. Evaluation of Efficacy of 20 µg/ml rhNGF New Formulation (With Anti-oxidant) in Pacients With Stage 2 and 3 NK. *ClinicalTrial.gov* [en línea]. [Consultado en mayo, 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227147?term=NCT02227147&rank=1>
20. NCT03836859. Study to Evaluate Saefcty, Tolerability and PK of rhNGF in Healthy Volunteers. *ClinicalTrial.gov* [en línea]. [Consultado en mayo, 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03836859?term=NCT03836859&rank=1>
21. Pérez A, Dorronzoro E, González B, Jiménez J. Queratitis neurotrófica secundaria a malformación cerebral. *Spanish Soc Neurol*, 2017; 32: 62–3.
22. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Concepto, epidemiología y situación actual en España. vol. 31. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2008; 31 (Supl. 2): 9-20.
23. Rojas EL. Neurotización microquirúrgica de la cornea. *Rev Col Cirugía Plástica y Reconstructiva* , 2018; 24(1): 10-17.
24. Sacchetti M, Bruscolini A, Lambiase A. Cenergermin For the Treatment of Neurotrophic Keratitis, 2017; 53 (11): 585-595.
25. Shaheen B, Bakir M, Jain S. Corneal Nerves in Health and Disease. *Surv Ophthalmol*, 2014; 59(3): 263–285.
26. Tan MH, Bryars J, Moore J. Use of nerve growth factor to treat congenital neurotrophic

corneal ulceration. *Cornea*, 2006; 25: 352–5.

27. Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Campos EC. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye Brain*, 2018;Volume 10: 37–45.