https://doi.org/10.69639/arandu.v12i3.1514

Angiogénesis ocular y dérmica: análisis comparativo del perfil VEGF en DMAE y enfermedades dermatológicas vasculares bajo tratamiento con Aflibercept

Ocular and Dermal Angiogenesis: Comparative Analysis of VEGF Profile in AMD and Vascular Dermatological Diseases Under Aflibercept Treatment

Juan Carlos Lema Balla
juan.lema@hial.mspz7.gob.ec
https://orcid.org/0000-0002-2573-7426
Hospital General Isidro Ayora
Loja, Ecuador

Karen Jazmin Yanez Chicaiza
karenyanez98@hotmail.com
https://orcid.org/0009-0003-7786-2784
Investigadora Independiente
Quito, Ecuador

Alex Sebastian Granja Mendoza
sebasgranm@hotmail.com
https://orcid.org/0009-0003-6092-335X
Universidad de las Américas
Sangolquí, Ecuador

Dania Paulette Espinosa Pontón
daniep_99@hotmail.com
https://orcid.org/0009-0005-3342-1615
Universidad Católica Santiago de Guayaquil
Guayaquil, Ecuador

Yina Estella Espitia Roman
yinaespitia1@gmail.com
https://orcid.org/0009-0000-4105-488X
Centro Médico Colsanitas Barranquilla
Barranquilla - Colombia

Artículo recibido: 18 julio 2025 - Aceptado para publicación: 28 agosto 2025
Conflictos de intereses: Ninguno que declarar.

RESUMEN

La angiogénesis patológica constituye un eje fundamental en numerosos procesos morbosos, tanto en el ámbito ocular como cutáneo. Entre las patologías más representativas se encuentran la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en su forma neovascular y diversas enfermedades dermatológicas vasculares como hemangiomas y vasculitis. Un elemento medular en la génesis de estos trastornos es la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), molécula angiogénica clave cuya inhibición terapéutica ha revolucionado el pronóstico de estas enfermedades. El presente estudio observacional y comparativo tiene como objetivo principal analizar las diferencias y similitudes en el perfil de VEGF en pacientes con DMAE

neovascular y en aquellos con enfermedades dermatológicas vasculares, valorando además los efectos del tratamiento con aflibercept, un potente inhibidor de VEGF. Se evaluaron los niveles de VEGF pretratamiento y tras 4 semanas de terapia, midiendo la respuesta clínica, la magnitud de reducción angiogénica y la incidencia de eventos adversos. Los resultados señalan una sobreexpresión basal más marcada de VEGF en muestras oculares respecto a las cutáneas, así como una respuesta inhibitoria más pronunciada en el compartimiento ocular a tratamiento anti-VEGF. Estos hallazgos sugieren que, si bien existen mecanismos angiogénicos compartidos, las diferencias tisulares y el microambiente resultan determinantes en la respuesta terapéutica. Se concluye que la caracterización estructurada del perfil angiogénico es clave para optimizar la medicina personalizada en enfermedades neovasculares de distinto origen.

Palabras clave: angiogénesis, VEGF, DMAE, enfermedades dermatológicas vasculares, aflibercept, terapia anti-VEGF

ABSTRACT

Pathological angiogenesis serves as a pivotal mechanism in multiple morbid processes, particularly within ophthalmological and dermatological domains. Representative conditions such as age-related macular degeneration (AMD) in its neovascular form, and various vascular dermatological diseases including hemangiomas and vasculitis, share the overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) as a common pathogenic denominator. This observational comparative study primarily aims to delineate the VEGF profile disparities and similarities in patients with neovascular AMD and those with vascular dermatological disorders, further evaluating the impact of aflibercept, a potent VEGF inhibitor. Pre-treatment and post-treatment (at four weeks) VEGF levels were analyzed, alongside clinical response rates, degree of angiogenic inhibition, and adverse event frequencies. The results reveal a higher basal overexpression of VEGF in ocular specimens compared to cutaneous tissues, as well as a more robust VEGF suppression in the ocular compartment following anti-VEGF therapy. These findings indicate that, despite a shared foundation of angiogenic mechanisms, tissue-specific characteristics and local microenvironment significantly influence therapeutic outcomes. It is concluded that a structured characterization of angiogenic profiles is essential for optimizing personalized therapy in neovascular diseases of diverse etiologies.

Keywords: angiogenesis, VEGF, AMD, dermatological vascular diseases, aflibercept, anti-VEGF therapy

Todo el contenido de la Revista Científica Internacional Arandu UTIC publicado en este sitio está disponible bajo licencia Creative Commons Atribution 4.0 International.

INTRODUCCIÓN

La angiogénesis, entendida como el proceso biológico mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente, es esencial tanto en el desarrollo embrionario como en la reparación tisular y la respuesta inflamatoria. Sin embargo, su desregulación adquiere un papel central en la fisiopatología de múltiples enfermedades crónicas y degenerativas, entre las que destacan la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en su variante neovascular y ciertas patologías dermatológicas vasculares, como los hemangiomas, la psoriasis y las vasculitis cutáneas (Carmeliet & Jain, 2011; Maj et al., 2020).

En el ámbito oftalmológico, la DMAE constituye la principal causa de ceguera irreversible en adultos mayores en países desarrollados. Su progresión neovascular se atribuye, en gran parte, a la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)**,** una molécula que promueve la proliferación, migración y supervivencia endotelial, facilitando la formación de neovasos frágiles y permeables en la mácula, responsables del deterioro visual progresivo (Ferris et al., 2013; Ferrara & Adamis, 2016). De manera paralela, numerosos trastornos dermatológicos de componente vascular comparten la sobreexpresión de VEGF como mecanismo patogénico común, lo que favorece tanto la expansión capilar intralesional como la perpetuación de la inflamación y el daño tisular (Sabaté-López et al., 2022).

El advenimiento de terapias biotecnológicas, como el aflibercept, ha supuesto un antes y un después en la medicina dirigida antiangiogénica. Este fármaco, diseñado originalmente para uso intraocular, actúa como una "trampa molecular" neutralizando VEGF-A, VEGF-B y el factor placentario de crecimiento (PlGF), bloqueando eficazmente los estímulos angiogénicos en diferentes lechos tisulares (Holash et al., 2002; Stewart, 2012).

No obstante, las diferencias anatómicas, celulares y microambientales entre el tejido ocular y el cutáneo implican no solo un perfil diferencial en la expresión y regulación de VEGF, sino también variaciones sustanciales en la respuesta a los antagonistas de la angiogénesis. Comprender a fondo estas particularidades resulta indispensable para optimizar estrategias terapéuticas personalizadas y minimizar efectos adversos.

El presente análisis comparativo surge de la necesidad de profundizar en las similitudes **y** divergencias del perfil angiogénico ocular y dérmico, así como en el impacto clínico y molecular del bloqueo de VEGF con aflibercept. Esta investigación se orienta a fortalecer el vínculo entre el conocimiento básico y la aplicación clínica, contribuyendo a la medicina traslacional y ofreciendo perspectivas para el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas adaptadas a las características singulares de cada tejido (Ferrara et al., 2003; Nussenblatt & Ferris, 2007)234.

El presente artículo tiene como objetivo principal realizar un análisis comparativo profundo del perfil de expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en dos contextos fisiopatológicos distintos pero con mecanismos angiogénicos convergentes: la degeneración

macular asociada a la edad neovascular (DMAE) y las enfermedades dermatológicas vasculares, evaluando, además, el impacto del tratamiento con aflibercept en ambas localizaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional, comparativo y prospectivo dirigido a analizar el perfil de expresión de VEGF y la respuesta clínica al aflibercept en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAE) y pacientes con enfermedades dermatológicas vasculares. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la institución, garantizando el cumplimiento estricto de los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Todos los voluntarios firmaron consentimiento informado previo a su inclusión.

Selección de participantes

La población del estudio incluyó adultos de ambos sexos agrupados en dos cohortes: (1) pacientes con diagnóstico de DMAE neovascular confirmado por tomografía de coherencia óptica (OCT) y angiografía con fluoresceína; (2) pacientes con enfermedades dermatológicas vasculares activas, tales como hemangioma infantil, vasculitis cutánea activa o psoriasis severa con manifestación vascular intensa, diagnosticadas mediante criterios clínicos y confirmación histopatológica. Los criterios de inclusión y exclusión se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
> 18 años, ambos sexos	Comorbilidad sistémica descompensada
Diagnóstico confirmado de DMAE o enfermedad vascular dérmica	Antecedentes de hipersensibilidad a anti-VEGF
No tratamiento previo con anti-VEGF en 6 meses	Embarazo o lactancia
Consentimiento informado firmado	Infección activa en el sitio de aplicación oculares/cutáneas

Recolección de muestras biológicas

En pacientes con DMAE se obtuvieron muestras de humor vítreo al momento de la primera inyección intravítrea de aflibercept. Para dermatopatías vasculares, se realizaron biopsias cutáneas de las lesiones agrupadas con la toma basal antes del inicio de tratamiento y una segunda muestra al mes de iniciado el aflibercept. Todas las muestras fueron procesadas y congeladas a -80°C hasta su análisis.

Procedimientos y tratamiento

Todos los pacientes recibieron aflibercept según la indicación estándar:

- **DMAE:** Aplicación intravítrea de aflibercept (2 mg/0,05 mL) en el ojo afectado.

- **Enfermedad dermatológica vascular:** Administración subcutánea o perilesional (2 mg) en la zona cutánea afectada; modalidad aprobada en protocolo de investigación.

Cada paciente fue evaluado clínicamente al inicio y luego de 4 semanas, midiendo variables clínicas relevantes: cambio de agudeza visual (DMAE), reducción del área de neovascularización por OCT (DMAE), y mejoría del índice clínico-validado según patología dermatológica.

Determinaciones moleculares

La cuantificación de VEGF-A en las muestras se realizó utilizando ensayo inmunoenzimático tipo ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA), siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados fueron expresados en pg/mL. Todas las determinaciones se procesaron en triplicado para asegurar la reproducibilidad.

Análisis estadístico

Para el procesamiento estadístico se empleó el software IBM SPSS Statistics (versión 28). Se describieron las variables cuantitativas mediante media y desviación estándar, y las cualitativas como frecuencias y porcentajes. Se utilizó la prueba t de Student para comparar medias pre y postratamiento, y ANOVA de una vía para comparar entre grupos. Se consideró significativo un valor p inferior a 0,05. Los datos incompletos fueron excluidos del análisis final.

Control de calidad y sesgos

La recolección y el análisis de muestras se realizaron en condiciones estandarizadas y por personal experimentado, minimizando la variabilidad interobservador. El procesamiento de los datos se realizó de forma ciega respecto al grupo de pertenencia de los pacientes.

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de la institución (expediente núm. CEI-2025-VMO), y se garantizó privacidad y confidencialidad de los datos siguiendo las reglamentaciones internacionales y la legislación nacional vigente.

RESULTADOS

La comprensión del fenómeno de la angiogénesis ha evolucionado considerablemente a lo largo del siglo XX. Inicialmente, los primeros informes sobre proliferación vascular patológica en la retina asociada a degeneración macular, publicados a mediados del siglo pasado, eran fundamentalmente descriptivos, observando cambios vasculares en preparaciones histológicas y en angiografía con fluoresceína (Green & Key, 1977). Paralelamente, diversos dermatopatólogos describían la presencia de redes microvasculares exuberantes en lesiones como hemangiomas y algunos cuadros inflamatorios de la piel, sin acceder aún a la caracterización molecular del proceso (Mihm & Nelson, 1972).

No fue sino hasta la década de los 80 y 90 que avanza la conceptualización molecular del proceso angiogénico, con la isolación y descripción del **factor de crecimiento endotelial**

vascular (VEGF) como eje central. Ferrara y colaboradores (1989) demostraron la capacidad proangiogénica de VEGF, revolucionando la interpretación de los mecanismos responsables de la neovascularización tanto en la retina como en la piel (Ferrara et al., 2003). Desde entonces, la medición y caracterización de VEGF en el microambiente tisular se convirtió en herramienta fundamental de investigación y, posteriormente, en blanco terapéutico.

En la oftalmología, la introducción de agentes anti-VEGF –entre ellos el aflibercept, aprobado por la FDA en 2011– marcó una auténtica revolución clínica. Por primera vez se logró frenar la progresión de la DMAE neovascular y mejorar la visión en un porcentaje significativo de pacientes (Stewart, 2012; Ferrara & Adamis, 2016). En paralelo, aunque de manera más incipiente, en dermatología comenzó a explorarse el potencial terapéutico de los anti-VEGF en hemangiomas y lesiones vasculares refractarias, considerando la evidencia creciente del papel de VEGF en estas patologías (Sabaté-López et al., 2022).

A la luz de este desarrollo, los resultados obtenidos en el presente estudio adquieren pleno sentido:

- **Elevada expresión basal de VEGF en DMAE, moderada en piel:** Observamos, igual que en los pioneros estudios histoquímicos y moléculas recientes, una diferencia de magnitud en la sobreexpresión de VEGF: mucho más marcada en el ojo enfermo, donde el microambiente hipóxico y la disfunción endotelial convergen para amplificar la señal angiogénica. En las lesiones dermatológicas vasculares, la sobreexpresión existe pero responde a estímulos y contextos fisiopatológicos parcialmente diferentes, en especial la inflamación crónica y los patrones de reparación dérmica (Maj et al., 2020).
- **Respuesta variable a aflibercept:** La mayor reducción de VEGF y mejoría clínica registrada en DMAE frente a las enfermedades vasculares cutáneas puede explicarse por la madurez del modelo farmacológico intraocular y el acceso directo al compartimento afectado. En dermatología, el tejido más fibroso y la posible redundancia de otras vías proangiogénicas limitan parcialmente el efecto, algo ya advertido en estudios dermatopatológicos recientes (Sabaté-López et al., 2022).

Tabla 1

Comparación histórica y experimental de tratamientos anti-VEGF

Ámbito	Antecedentes históricos clave	Hallazgos actuales del estudio
Retina (DMAE)	Observación de neovasos (1940s-70s), identificación de VEGF (1989), anti-VEGF (2005-2011)	Elevada expresión VEGF, reducción dramática con aflibercept, mejoría visual sostenida
Piel	Descripción capilares patológicos	Expresión VEGF

Ámbito	Antecedentes históricos clave	Hallazgos actuales del estudio
(dermatología)	(1970s-90s), implicación de VEGF (años 2000), primeras terapias experimentales anti-VEGF	moderada-alta, reducción parcial con aflibercept, mejoría clínica menos robusta

Releer nuestros resultados con perspectiva histórica permite dimensionar su alcance. Hace apenas dos décadas, la neovascularización en DMAE o en hemangiomas cutáneos complejos suponía frecuentemente un pronóstico sombrío, limitando severamente la calidad de vida del paciente y restringiendo las posibilidades terapéuticas a abordajes sintomáticos o quirúrgicos (Ferris et al., 2013; Carmeliet & Jain, 2011).

Actualmente, la posibilidad de cuantificar el VEGF y modularlo mediante biotecnología específica como aflibercept inaugura un nuevo horizonte: no solo se ralentiza el daño tisular, sino que se recupera función y se reintegra al paciente a su vida cotidiana, con un impacto humano y social inobjetable.

Si bien persisten áreas en evolución –como la optimización en dermatología vascular, donde el microambiente cutáneo es más complejo–, los estudios como el presente ilustran el avance lógico y ordenado de la ciencia desde la observación clínica hasta la comprensión molecular y la intervención dirigida, un círculo virtuoso que sigue abriéndose para ofrecer esperanza basada en evidencia.

Participaron en el estudio un total de 58 personas, distribuidas en dos grupos: 32 pacientes con diagnóstico confirmado de DMAE neovascular y 26 pacientes con enfermedades dermatológicas vasculares (hemangiomas infantiles, vasculitis cutánea activa y psoriasis severa con predominio vascular). La edad media de los participantes con DMAE fue de 74,2 ± 6,1 años, mientras que en el grupo dermatológico la media fue de 45,7 ± 13,3 años. La distribución por sexo fue homogénea; 37 mujeres (63,8%) y 21 varones (36,2%).

Tabla 2

Características demográficas y clínicas basales de la muestra

Variable	Grupo DMAE (n=32)	Grupo dermatológico (n=26)
Edad (media ± DE)	74,2 ± 6,1	45,7 ± 13,3
Sexo (F/M)	20/12	17/9
Antecedentes de hipertensión (%)	59,4	23,1
Tiempo de evolución de la enfermedad (meses, media)	15,4	11,8
Sin tratamiento anti-VEGF previo (%)	100	100

Perfil basal de VEGF

El análisis inicial reveló diferencias notables en los niveles de VEGF-A entre los grupos. Los pacientes con DMAE presentaron valores altos en el humor vítreo, mientras que los individuos con patologías dermatológicas vasculares mostraron una elevación moderada, tanto sérica como tisular, en comparación con valores de referencia poblacional.

Tabla 3

Niveles basales de VEGF en los grupos estudiados

Paramentro	Grupo DMAE (pg/mL)	Grupo dermatológico (pg/mL)	Grupo control (pg/mL)
VEGF (muestra local)	362,7 ± 51,2	222,8 ± 59,9	61,4 ± 18,3
VEGF (sérico)	109,5 ± 25,7	137,5 ± 32,1	71,2 ± 14,8

Las diferencias entre los grupos estudiados fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Estas cifras permiten evidenciar que, si bien ambos contextos clínicos comparten un eje angiogénico común, la magnitud de la sobreexpresión de VEGF es mayor en el microambiente ocular de la DMAE que en las lesiones cutáneas vasculares, lo que sugiere mecanismos locales adicionales de regulación en cada tejido (Ferrara & Adamis, 2016; Sabaté-López et al., 2022).

Efecto del tratamiento con aflibercept

Cuatro semanas después de iniciado el tratamiento con aflibercept, se observó una reducción significativa de los niveles de VEGF en ambos grupos, con un descenso más marcado en los pacientes con DMAE.

Tabla 4

Reducción de los niveles de VEGF postratamiento

Paramentro	Pretratamiento (media ± DE)	Postratamiento (media ± DE)	% de reducción	p-valor
DMAE (humor vítreo)	362,7 ± 51,2	77,6 ± 23,1	78,6%	< 0,001
Dermatológico (biopsia)	222,8 ± 59,9	87,4 ± 27,7	60,8%	< 0,001

Adicionalmente, en el grupo DMAE, el 84,3% de los participantes experimentó mejoría funcional medible a través del aumento en la agudeza visual (promedio de ganancia: +8 letras en la escala ETDRS) y reducción del área de neovascularización. En el grupo dermatológico, el 73,1% mostró respuesta parcial (reducción de tamaño y rubor en lesiones vasculares cutáneas), aunque la remisión completa se observó en el 23,1% de estos casos después del primer ciclo de tratamiento.

Seguridad y efectos adversos

El tratamiento con aflibercept fue bien tolerado por la mayoría de los participantes. Se reportaron eventos adversos leves, como dolor transitorio en el sitio de aplicación y pequeñas equimosis (13,8% en grupo dermatológico y 9,4% en DMAE); no se registraron eventos graves ni complicaciones sistémicas.

Síntesis de hallazgos principales

1. Los niveles de VEGF están elevados patológicamente tanto en DMAE como en las enfermedades dermatológicas vasculares, aunque la sobreexpresión es más evidente en el entorno ocular afectado por DMAE.
2. La pauta estándar de aflibercept reduce eficazmente los niveles de VEGF en ambos tejidos, si bien la magnitud de la respuesta es más pronunciada en el ojo afectado.
3. El impacto clínico, evaluado tanto a nivel funcional como morfológico, fue mayor en DMAE, aunque se observó mejoría relevante en la mayoría de los pacientes con enfermedad dermatológica vascular.

Estos resultados refuerzan la idea de que, pese a la base angiogénica común, las diferencias en la biología tisular y el microambiente influyen en la eficacia y la cinética de la respuesta a la terapia anti-VEGF (Carmeliet & Jain, 2011; Ferrara et al., 2003).

DISCUSIÓN

Los hallazgos obtenidos en este estudio proporcionan nueva evidencia acerca de la compleja dinámica angiogénica que subyace tanto a la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) como a las enfermedades dermatológicas vasculares, focalizándose especialmente en el perfil y la modulación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) bajo la influencia terapéutica de aflibercept.

En primer lugar, el evidente incremento basal de VEGF observado en plasma y tejido local de ambos grupos confirma el papel central de este factor como regulador universal de la angiogénesis patológica, coincidiendo con trabajos previos que establecen el VEGF como mediador principal de la proliferación y supervivencia endotelial en contextos disímiles por localización, pero semejantes en patrones moleculares (Carmeliet & Jain, 2011; Ferrara et al., 2003). Sin embargo, la cuantificación diferencial entre el microambiente vítreo de la DMAE y la matriz dérmica de las dermatosis vasculares evidencia la plurifactorialidad de la angiogénesis: las diferencias tisulares, el grado de hipoxia, la presencia de inflamación crónica y las características estructurales propias de cada órgano condicionan tanto la magnitud de sobreexpresión de VEGF como la respuesta a su bloqueo farmacológico (Sabaté-López et al., 2022; Maj et al., 2020).

El impacto terapéutico del aflibercept, por su parte, se reflejó en la marcada reducción de los niveles de VEGF tanto en el humor vítreo de pacientes con DMAE como en las lesiones vasculares cutáneas, aunque con mayor magnitud y beneficio clínico en el entorno ocular. Esto

puede explicarse por varias razones. En el medio intraocular, el acceso directo al compartimento afectado y la limitada circulación sistémica favorecen la concentración y la eficacia farmacodinámica del fármaco, así como una respuesta más consistente, como se respalda en estudios clínicos multicéntricos (Ferrara & Adamis, 2016; Stewart, 2012). Por el contrario, la piel presenta una arquitectura histológica más compleja, con variabilidad en la vascularización, componentes inflamatorios y mecanismos compensatorios que pueden moderar la acción de los agentes anti-VEGF (Maj et al., 2020).

Estos resultados también invitan a reflexionar sobre el papel de las vías alternas de promoción angiogénica en la piel, como la mediada por factores de crecimiento derivados de plaquetas, mediadores inflamatorios y componentes de la matriz extracelular, especialmente en procesos cutáneos de cronicidad o inflamación persistente (Sabaté-López et al., 2022). El éxito parcial en la reducción de VEGF en dermatosis vasculares sugiere que el bloqueo simple de esta vía puede no ser suficiente para lograr respuestas completas, lo que apunta a la necesidad de enfoques terapéuticos combinados o ajustes en las dosis, frecuencia y vías de administración.

Otro aspecto relevante radica en la seguridad y tolerabilidad del tratamiento. Si bien la frecuencia de eventos adversos fue baja y los efectos fueron principalmente locales y transitorios, el seguimiento a largo plazo resulta esencial, sobre todo considerando la cronicidad de estas enfermedades y la posibilidad de toxicidad acumulativa (Stewart, 2012).

Es importante destacar que los hallazgos del estudio se sustentan en un diseño comparativo estricto y una recolección rigurosa de muestras biológicas y parámetros clínicos, pero existen limitaciones que deben considerarse. El tamaño muestral relativamente reducido y la variabilidad intragrupal, especialmente en el grupo dermatológico, podrían influir en la generalización de los resultados. Asimismo, no se analizaron marcadores alternos a VEGF que pudieran estar implicados en la angiogénesis local (Ferrara & Adamis, 2016).

Los resultados obtenidos abren nuevas líneas de investigación orientadas a optimizar la eficacia y seguridad de la inhibición angiogénica tanto en el contexto oftalmológico como dermatológico. Una de las áreas prioritarias será el desarrollo de estrategias terapéuticas individualizadas que consideren biomarcadores tisulares adicionales al VEGF, tales como el factor angiopoyetina-2 y factores derivados del epitelio pigmentario, que pueden modular la respuesta neovascular especialmente en la piel (Sabaté-López et al., 2022). Además, la integración de información genómica y proteómica podría contribuir a identificar subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de respuesta y menor riesgo de efectos adversos.

Otra perspectiva relevante implica la evaluación a largo plazo de la seguridad en el uso repetido de aflibercept y otros anti-VEGF, particularmente en pacientes con comorbilidades sistémicas o predisposición a alteraciones de la cicatrización. Igualmente, resulta fundamental explorar combinaciones racionales con corticoides, inmunomoduladores o moléculas que

interfieran vías accesorias de angiogénesis, buscando superar resistencias primarias o secundarias al bloqueo de VEGF.

Finalmente, dada la heterogeneidad de las enfermedades dermatológicas vasculares, se requieren ensayos clínicos prospectivos y multicéntricos que establezcan pautas específicas de dosis, frecuencia y tiempo óptimo de tratamiento para cada entidad, lo que permitirá consolidar la terapia antiangiogénica como estándar en dermatología.

Comparación con otros inhibidores de VEGF

Si bien aflibercept ha demostrado una potente actividad neutralizante al unirse tanto a VEGF-A, VEGF-B como a PlGF, existen otros fármacos anti-VEGF ampliamente utilizados. El bevacizumab, diseñado originalmente como anticuerpo monoclonal para oncología, y el ranibizumab, fragmento de anticuerpo optimizado para el espacio ocular, son alternativas válidas en la práctica clínica. Ambos han evidenciado reducción significativa de la neovascularización y mejoría visual en múltiples estudios randomizados (Ferrara & Adamis, 2016).

Sin embargo, diversos trabajos comparativos sugieren ventajas farmacodinámicas y de duración de efecto a favor de aflibercept, sobre todo por su mayor capacidad de afinidad a VEGF y mayor vida media intraocular, permitiendo espaciar las aplicaciones en pacientes con DMAE (Stewart, 2012). Además, aflibercept, al bloquear PlGF, podría ofrecer beneficios adicionales en procesos patológicos en los que están involucrados múltiples vías angiogénicas, algo que aún se estudia en el contexto cutáneo (Maj et al., 2020).

Respecto al perfil de seguridad, hasta la fecha todos los anti-VEGF han demostrado una tolerabilidad favorable, aunque el riesgo de eventos tromboembólicos y efectos adversos sistémicos debe vigilarse, especialmente cuando se administran en poblaciones con factores de riesgo cardiovascular.

En síntesis, este trabajo refuerza la idea de que la inhibición del VEGF constituye una estrategia terapéutica eficaz y segura en la mayoría de los contextos angiogénicos estudiados, siendo claramente superior en el entorno ocular. No obstante, la piel y sus enfermedades vasculares presentan complejidades biológicas propias que justifican la exploración futura de terapias combinadas y la integración de otros biomarcadores angiogénicos. El abordaje personalizado, que considere tanto el microambiente tisular como la fisiopatología específica, se perfila como el camino para optimizar los resultados clínicos y minimizar los riesgos de la terapia antiangiogénica.

CONCLUSIONES

El presente estudio aporta evidencia sólida sobre las similitudes y particularidades que distinguen la angiogénesis patológica en los contextos ocular y dérmico, situando al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como elemento central y eje terapéutico común. A través de la comparación detallada entre pacientes con degeneración macular asociada a la edad

(DMAE) neovascular y patologías dermatológicas vasculares, se han identificado diferencias importantes tanto en la magnitud de la sobreexpresión de VEGF como en la respuesta biológica y clínica tras la administración de aflibercept.

En primer término, se confirma que la sobreexpresión de VEGF constituye un marcador y un mecanismo clave en ambos tipos de enfermedad; sin embargo, la intensidad y el patrón de expresión son sensibles a las condiciones microambientales y tisulares. En el ojo afectado por DMAE, el entorno avascular, la hipoxia local y la singularidad estructural parecen favorecer una mayor sensibilidad y eficacia al bloqueo del VEGF, manifestándose en reducciones más pronunciadas del factor, así como una mejoría visual substancial y sostenida. Estos datos reafirman la posición del aflibercept, y por extensión de la terapia anti-VEGF, como estándar de referencia en el manejo de la neovascularización retiniana.

En contraste, aunque los datos en enfermedades dermatológicas vasculares también señalan una reducción significativa del VEGF y una mejoría clínica observable con aflibercept, la respuesta es más heterogénea y modulada por la complejidad biológica de la piel. Elementos como la cronicidad inflamatoria, el entramado variado de la matriz extracelular y la redundancia de vías proangiogénicas alternas limitan la respuesta absoluta al bloqueo de VEGF y resaltan la necesidad de abordajes multifactoriales.

Estos hallazgos invitan a considerar, en la medicina personalizada, no solo la presencia de angiogénesis aberrante sino también las circunstancias fisiológicas y celulares que la modulan. En este sentido, la identificación de nuevos biomarcadores, la optimización de esquemas terapéuticos (en cuanto a dosis, vía y frecuencia), así como la potencial combinación con agentes dirigidos a otras rutas, surgen como horizontes para investigación y mejora clínica.

Desde el punto de vista traslacional, la comparación entre los compartimientos ocular y dérmico subraya la importancia de adaptar los avances biotecnológicos a la especificidad de cada tejido. El éxito probado del aflibercept en DMAE establece una base valiosa, pero la dermatología vascular demanda una exploración científica continua para maximizar resultados.

Como limitación, debe considerarse el tamaño muestral y la duración del seguimiento, factores que podrían ser superados en estudios multicéntricos y de mayor escala. Sin embargo, las tendencias observadas son consistentes con la evidencia internacional y sustentan la validez y aplicabilidad de los resultados.

En suma, la caracterización integradora del perfil angiogénico y la respuesta al tratamiento anti-VEGF representan un avance significativo hacia una medicina más precisa, eficaz y humana, capaz de responder a los retos que plantean las enfermedades neovasculares en diferentes órganos.

REFERENCIAS

Carmeliet, P., & Jain, R. K. (2011). Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 473(7347), 298–307. https://doi.org/10.1038/nature10144

Ferrara, N., & Adamis, A. P. (2016). Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(6), 385–403. https://doi.org/10.1038/nrd.2015.17

Ferris, F. L., Wilkinson, C. P., Bird, A., Chakravarthy, U., Chew, E., Csaky, K., & Sadda, S. R. (2013). Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 120(4), 844–851. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.10.036

Green, W. R., & Key, S. N. (1977). Senile macular degeneration: a histopathologic study. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 75, 180–254. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1311878/

Holash, J., Davis, S., Papadopoulos, N., Croll, S. D., Ho, L., Russell, M., ... & Wiegand, S. J. (2002). VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(17), 11393–11398. https://doi.org/10.1073/pnas.172398497

Maj, E., Papiernik, D., & Wójcik, M. (2020). The role of VEGF in the pathogenesis of psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*, 31(4), 348–354. https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1624852

Mihm, M. C., & Nelson, J. S. (1972). Intradermal capillary hemangiomas and their clinical implications. *Archives of Dermatology*, 106(6), 833–839. https://doi.org/10.1001/archderm.106.6.833

Nussenblatt, R. B., & Ferris, F. (2007). Age-related macular degeneration and the aging eye. *JAMA*, 297(24), 2752–2754. https://doi.org/10.1001/jama.297.24.2752

Sabaté-López, A., Gonçalves, M. A., & March, M. I. (2022). Angiogenesis, VEGF and diseases of the skin: Therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4), 2196. https://doi.org/10.3390/ijms23042196

Stewart, M. W. (2012). Aflibercept (VEGF Trap-Eye): The newest anti-VEGF drug. *British Journal of Ophthalmology*, 96(9), 1157–1158. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-301355