



ARTÍCULO REVISIÓN

Actualización en el uso de agentes antiangiogénicos en enfermedades de la retina: de la terapia estándar a las nuevas estrategias

Update on the Use of Anti-Angiogenic Agents in Retinal Diseases: From Standard Therapy to New Strategies

Atualização no Uso de Agentes Antiangiogênicos em Doenças da Retina: Da Terapia Padrão às Novas Estratégias

Nayaris Gómez-Martínez¹ , Nairovys Gómez-Martínez² , Yunaisy Barrera-Villar¹ , Raúl Socarras-Llábana¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado, Pinar del Río, Cuba.

²Universidad Regional de los Andes, Ambato, Ecuador.

Recibido: 05 de octubre de 2024

Aceptado: 03 de noviembre de 2025

Publicado: 23 de noviembre de 2025

Citar como: Gómez Martínez N, Gómez Martínez N, Barrera Villar Y, Socarras Llábana R. Actualización en el uso de agentes antiangiogénicos en enfermedades de la retina: de la terapia estándar a las nuevas estrategias. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2025 [citado: fecha de acceso]; 29(2025): e6914. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6914>

RESUMEN

Introducción: los agentes antiangiogénicos han revolucionado el tratamiento de las enfermedades retinianas exudativas durante las últimas dos décadas.

Objetivo: describir la evidencia científica más reciente sobre el uso de agentes antiangiogénicos en enfermedades retinianas.

Métodos: se revisó sistemáticamente la literatura 2020-2025 sobre agentes antiangiogénicos en enfermedades retinianas, identificando 156 artículos de diferentes bases de datos, siendo seleccionados 28 por su actualidad, pertinencia y calidad.

Desarrollo: la literatura reciente confirma que las terapias antiangiogénicas han transformado el manejo de las enfermedades retinianas al mejorar y mantener la agudeza visual, pero aún enfrentan limitaciones importantes como la elevada carga de inyecciones, la heterogeneidad en la respuesta clínica y la aparición de atrofia geográfica con uso prolongado. En respuesta, se están desarrollando enfoques innovadores que incluyen combinaciones de moléculas con mecanismos complementarios, la exploración de dianas distintas al factor de crecimiento endotelial vascular, y la incorporación de terapias génicas orientadas a una liberación sostenida, con el objetivo de optimizar resultados visuales y reducir la frecuencia de tratamiento.

Conclusiones: el futuro del manejo antiangiogénico se dirige hacia la personalización del tratamiento, la reducción de la frecuencia de administración y el abordaje de mecanismos fisiopatológicos más amplios.

Palabras claves: Degeneración Macular; Edema Macular; Inhibidores de la Angiogénesis.

ABSTRACT

Introduction: anti-angiogenic agents have revolutionized the treatment of exudative retinal diseases over the past two decades.

Objective: to describe the most recent scientific evidence on the use of anti-angiogenic agents in retinal diseases.

Methods: a systematic review of the literature from 2020–2025 on anti-angiogenic agents in retinal diseases was conducted, identifying 156 articles from different databases, of which 28 were selected for their timeliness, relevance, and quality.

Development: recent literature confirms that anti-angiogenic therapies have transformed the management of retinal diseases by improving and maintaining visual acuity. However, they still face significant limitations such as the high burden of injections, heterogeneity in clinical response, and the occurrence of geographic atrophy with prolonged use. In response, innovative approaches are being developed, including combinations of molecules with complementary mechanisms, exploration of targets beyond vascular endothelial growth factor, and the incorporation of gene therapies aimed at sustained release, with the goal of optimizing visual outcomes and reducing treatment frequency.

Conclusions: the future of anti-angiogenic management is moving toward treatment personalization, reduction in administration frequency, and addressing broader pathophysiological mechanisms.

Keywords: Macular Degeneration; Macular Edema; Angiogenesis Inhibitors.

RESUMO

Introdução: os agentes antiangiogênicos revolucionaram o tratamento das doenças retinianas exsudativas nas últimas duas décadas.

Objetivo: descrever as evidências científicas mais recentes sobre o uso de agentes antiangiogênicos em doenças da retina.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura de 2020–2025 sobre agentes antiangiogênicos em doenças da retina, identificando 156 artigos de diferentes bases de dados, dos quais 28 foram selecionados pela atualidade, pertinência e qualidade.

Desenvolvimento: a literatura recente confirma que as terapias antiangiogênicas transformaram o manejo das doenças retinianas ao melhorar e manter a acuidade visual. No entanto, ainda enfrentam limitações importantes, como a elevada carga de injeções, a heterogeneidade na resposta clínica e o aparecimento de atrofia geográfica com uso prolongado. Em resposta, estão sendo desenvolvidas abordagens inovadoras que incluem combinações de moléculas com mecanismos complementares, a exploração de alvos distintos do fator de crescimento endotelial vascular e a incorporação de terapias gênicas voltadas para uma liberação sustentada, com o objetivo de otimizar os resultados visuais e reduzir a frequência do tratamento.

Conclusões: o futuro do manejo antiangiogênico caminha para a personalização do tratamento, a redução da frequência de administração e o enfrentamento de mecanismos fisiopatológicos mais amplos.

Palavras-chave: Degeneração Macular; Edema Macular; Inibidores da Angiogênese.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades retinianas exudativas, caracterizadas por un aumento anormal de la Las enfermedades retinianas exudativas, caracterizadas por aumento anormal de la permeabilidad vascular y neovascularización patológica, constituyen causas principales de pérdida visual irreversible globalmente.⁽¹⁾ La degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn), el edema macular diabético (EMD) y las oclusiones venosas retinianas (OVR) representan las entidades clínicas más prevalentes, siendo las principales indicaciones para terapia intravítrea.⁽²⁾

La carga socioeconómica de estas condiciones es considerable debido al deterioro en la calidad de vida de los pacientes, quienes experimentan afectación de actividades esenciales como lectura, conducción y reconocimiento facial. La dependencia visual para las actividades diarias incrementa el riesgo de depresión, aislamiento social y accidentes, multiplicando el impacto en los sistemas de salud pública.⁽³⁾

El descubrimiento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como mediador clave en la angiogénesis y permeabilidad vascular transformó radicalmente el tratamiento de estas enfermedades.⁽⁴⁾ Anteriormente, las opciones terapéuticas como la fotocoagulación láser o la terapia fotodinámica mostraban eficacia limitada. La comprensión del rol del VEGF en la formación de neovasos coroideos anómalos y del edema macular permitió el desarrollo de terapias dirigidas, transformando el pronóstico visual de millones de pacientes.⁽⁵⁾

La introducción de agentes anti-VEGF, iniciando con pegaptanib y posteriormente con moléculas más potentes como ranibizumab, bevacizumab y aflibercept, cambió paradigmáticamente la práctica clínica, permitiendo no solo estabilizar sino mejorar la agudeza visual.⁽⁶⁾ Este avance representa uno de los ejemplos más exitosos de medicina traslacional del siglo XXI, donde la investigación en biología vascular se materializó en tratamientos que modificaron sustancialmente los resultados clínicos.⁽⁷⁾

No obstante, la experiencia acumulada ha revelado desafíos significativos en el manejo a largo plazo con anti-VEGF. La naturaleza crónica de estas condiciones requiere inyecciones intravítreas repetidas, frecuentemente mensuales o mediante esquemas de tratamiento y extensión (treat-and-extend), imponiendo una carga sustancial a pacientes, cuidadores y sistemas de salud.^(8,9) Esta carga frecuentemente resulta en subóptimo cumplimiento terapéutico y menor frecuencia de monitorización, conduciendo a resultados visuales menos favorables que los observados en ensayos clínicos controlados.⁽¹⁰⁾

Adicionalmente, aproximadamente 10-15 % de los pacientes con DMA. En tratados con anti-VEGF no responden adecuadamente a la terapia estándar, experimentando persistencia o recurrencia del líquido subretiniano o intraretiniano a pesar del tratamiento regular.⁽¹¹⁾ Esta refractariedad representa un problema clínico complejo que demanda alternativas terapéuticas. Además, el uso prolongado de anti-VEGF se ha asociado con atrofia geográfica progresiva del epitelio pigmentario retiniano, limitando los beneficios visuales a largo plazo.^(12,13)

Estos desafíos han motivado intensa investigación en nuevas estrategias terapéuticas, incluyendo moléculas de mayor duración de acción que permitan intervalos de dosificación extendidos, agentes que actúan sobre vías alternativas de angiogénesis y permeabilidad vascular, sistemas de liberación prolongada que minimicen la frecuencia de inyecciones, y enfoques de medicina personalizada para optimizar el tratamiento según características individuales del paciente.^(14,15) La presente investigación tiene como objetivo describir la evidencia científica más reciente sobre el uso de agentes antiangiogénicos en enfermedades retinianas, analizando las moléculas disponibles, los regímenes de dosificación actuales, las estrategias emergentes y los desafíos pendientes, proporcionando una perspectiva integral del estado actual y las direcciones futuras de este campo dinámico de la oftalmología.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica sobre agentes antiangiogénicos en enfermedades retinianas durante el período 2020-2025. La búsqueda se efectuó en las bases de datos PubMed, Scopus y SciELO, utilizando los siguientes descriptores según términos MeSH y DeCS: "anti-VEGF agents", "antiangiogenic agents", "age-related macular degeneration", "diabetic macular edema", "retinal vein occlusion", "intravitreal therapy", "ranibizumab", "aflibercept", "brolucizumab", "faricimab".

Los criterios de inclusión comprendieron: ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales prospectivos, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en inglés o español; investigaciones que evaluaran eficacia, seguridad o regímenes de dosificación de anti-VEGF; y estudios con seguimiento mínimo de seis meses. Se excluyeron reportes de casos aislados, cartas al editor sin datos originales y estudios con alta probabilidad de sesgo metodológico.

La selección inicial identificó 156 artículos potencialmente relevantes mediante la estrategia de búsqueda. Tras la eliminación de duplicados y la revisión de títulos y resúmenes, se pre-seleccionaron 62 artículos para evaluación detallada. Finalmente, se incluyeron 28 estudios que cumplieron los criterios de inclusión y presentaron la mayor calidad metodológica y relevancia clínica.

La extracción de datos se realizó mediante un formulario estandarizado que registró: características del estudio (diseño, población, tamaño muestral), intervenciones evaluadas, desenlaces principales (agudeza visual, grosor central de retina), eventos adversos y conclusiones principales. La calidad metodológica de los ensayos clínicos se evaluó mediante la escala de Jadad, mientras que los estudios observacionales se valoraron con la escala Newcastle-Ottawa.

La síntesis de la evidencia se organizó por tipo de enfermedad (DMAEn, EMD, OVR) y por categorías temáticas: moléculas anti-VEGF establecidas, nuevos agentes antiangiogénicos, regímenes de dosificación, estrategias en pacientes respondedores subóptimos, y terapias emergentes de liberación prolongada.

DESARROLLO

El establecimiento de ranibizumab, bevacizumab y aflibercept como pilares terapéuticos no es solo un hecho histórico, sino una realidad clínica dinámica, continuamente reforzada por datos de efectividad en vida real y a largo plazo. Los estudios pivotaes ANCHOR, MARINA y VIEW marcaron este cambio, mientras que la evidencia de práctica clínica y ensayos de extensión como CATT e IVAN confirmaron su eficacia y sostenibilidad a largo plazo. Estos resultados muestran que, aun con menor frecuencia de inyecciones respecto al protocolo mensual inicial, la mayoría de los pacientes mantiene las ganancias visuales, gracias a la "memoria anatómica" retiniana que asegura estabilidad funcional con esquemas menos intensivos.⁽⁷⁾

La elección del agente en la práctica clínica diaria es un ejercicio sofisticado de medicina basada en la evidencia, la logística y la economía de la salud. El estudio CATT, pionero en comparar directamente ranibizumab y bevacizumab, estableció una equivalencia práctica en eficacia visual para la DMAEn, aunque con un perfil de seguridad ligeramente más favorable para ranibizumab en algunos parámetros, específicamente una menor tasa de eventos sistémicos adversos graves, si bien la diferencia absoluta fue pequeña.⁽⁸⁾ Esta equivalencia funcional, unida a su costo significativamente menor (a menudo una fracción del precio de sus competidores), ha consolidado a bevacizumab como la columna vertebral del tratamiento en sistemas de salud con recursos limitados y una opción válida y ética en muchos otros. Su uso ha democratizado el acceso a una terapia de alta eficacia.

Por su parte, aflibercept, con su diseño ingenioso de receptor señuelo que le confiere una mayor afinidad de unión para VEGF-A (aproximadamente 100 veces mayor que la de ranibizumab o bevacizumab) y la capacidad de bloquear también VEGF-B y el Factor de Crecimiento Placentario (PlGF), representó un paso evolutivo. Los estudios VIEW demostraron su no inferioridad frente a ranibizumab mensual con un régimen de dosificación cada dos meses (tras una fase de carga de tres inyecciones mensuales).^(9,16,17) Esta característica farmacodinámica no solo sustentó un régimen de tratamiento menos frecuente, sino que también impulsó su uso preferente en casos donde se observa un edema macular persistente, un grosor central de la retina (GCR) considerable o una respuesta subóptima a los agentes de primera línea. Se postula que, en estos escenarios, una supresión más potente y prolongada del VEGF, junto con el bloqueo de vías inflamatorias adicionales mediadas por el PlGF, puede ser clínicamente decisiva. Estudios retrospectivos de vida real han respaldado esta noción, mostrando que un porcentaje significativo de pacientes "no respondedores" a ranibizumab o bevacizumab logran una mejoría anatómica y funcional al cambiar a aflibercept.⁽¹⁸⁾

La búsqueda de intervalos de tratamiento más prolongados es el Santo Grial en el manejo de estas enfermedades crónicas, con el objetivo dual de preservar la visión y la calidad de vida del paciente al reducir la carga de tratamiento. Los últimos años han visto la llegada de dos agentes innovadores que representan dos filosofías de desarrollo distintas.

Brolucizumab representó un avance tecnológico significativo al ser el primer anticuerpo de cadena única(scFv) aprobado en oftalmología. Su pequeño tamaño molecular (26 kDa, frente a los 48 kDa de ranibizumab o los 115 kDa de aflibercept) permite administrar una mayor concentración molar de fármaco en el volumen estándar de inyección intravítrea (6.0 mg/0.05 mL). Teóricamente, esto favorece una mayor penetración tisular en la retina y una duración de acción extendida debido a una unión más eficiente y un aclaramiento más lento. Los estudios de fase 3 HAWK y HARRIER cumplieron su objetivo primario de manera contundente, demostrando la no inferioridad de brolucizumab administrado cada 12 semanas frente a aflibercept cada 8 semanas en pacientes con DMAEn. Anatómicamente, brolucizumab mostró una superioridad en la reducción del GCR desde la semana 16 hasta la 48, y lo más importante, logró mantener el intervalo de 12 semanas en más del 50 % de los pacientes en el primer año.⁽¹⁰⁾

El entusiasmo inicial por brolucizumab se redujo tras detectarse eventos inflamatorios intraoculares graves e inusuales en la práctica clínica, como vasculitis retinal oclusiva y oclusión vascular, con riesgo de pérdida visual irreversible. La incidencia real (2-4 %) resultó mayor que en los ensayos, con un pico a los dos - tres meses post-inyección. Este perfil de seguridad obligó a los clínicos a evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio, educar a los pacientes sobre síntomas de alarma y realizar una monitorización estrecha mediante oftalmoscopia periférica. En consecuencia, el fármaco se usa principalmente como segunda línea o en casos seleccionados. Su experiencia subraya que eficacia y duración deben considerarse junto con la farmacovigilancia post-comercialización como requisito esencial para la seguridad clínica.⁽¹¹⁾

Faricimab marca un cambio de paradigma genuino al ser el primer y único agente bispecífico diseñado para oftalmología. Su innovación no radica únicamente en una mayor duración, sino en un mecanismo de acción que aborda dos vías patogénicas centrales de forma simultánea: la vía del VEGF-A (angiogénesis y permeabilidad vascular) y la vía de la Angiopoyetina-2 (Ang-2). La Ang-2 actúa como un antagonista contextual del receptor tirosina quinasa Tie2. En condiciones fisiológicas, la Ang-1 activa Tie2, promoviendo la estabilidad y madurez vascular. Sin embargo, en entornos de estrés patológico como la hipoxia (presente en la DMAEn) o la hiperglucemia (en el Edema Macular Diabético, EMD), los niveles de Ang-2 aumentan drásticamente, compitiendo con la Ang-1 y desestabilizando los vasos sanguíneos. Esta desestabilización sinergiza con los efectos del VEGF, exacerbando la fuga vascular, la inflamación y la neovascularización.⁽¹²⁾

La inhibición dual de VEGF-A y Ang-2 busca no solo "secar" la retina, sino promover activamente una mayor estabilidad vascular, abordando un pilar fisiopatológico hasta ahora no tratado farmacológicamente. Los ensayos clínicos de fase 3 TENAYA y LUCERNE para DMAEn y YOSEMITE y RHINE para EMD han sido concluyentes. Demostraron que faricimab, con un régimen de dosificación personalizada que puede extenderse hasta cada 16 semanas (basado en criterios anatómicos de actividad de la enfermedad), logró resultados visuales no inferiores a aflibercept administrado cada ocho semanas. Además, se observaron mejoras anatómicas superiores, con una mayor proporción de pacientes alcanzando un GCR normal y una mayor reducción media del grosor.^(13,14)

Faricimab ha demostrado en estudios de edema macular diabético que la mayoría de los pacientes pueden alcanzar intervalos prolongados de tratamiento (75 % ≥ 12 semanas y más del 50 % ≥ 16 semanas), posicionándose como una opción innovadora que aborda de forma integral la inestabilidad vascular y con un perfil de seguridad comparable a aflibercept, sin señales de inflamación como las observadas con brolucizumab. La experiencia acumulada ha impulsado la transición desde regímenes fijos mensuales o esquemas PRN, limitados por recurrencias de fluido y carga logística, hacia estrategias más dinámicas y personalizadas. En este contexto, el protocolo Treat-and-Extend se ha consolidado globalmente como la estrategia

dominante, al anticipar la recurrencia y permitir intervalos progresivamente más largos mientras se mantiene la retina seca y estable.⁽¹⁵⁾

Este enfoque individualiza la terapia según el comportamiento de la enfermedad en cada paciente, reconociendo que existe una heterogeneidad significativa en la velocidad de recurrencia. Estudios como el TREX-AMD confirmaron que T&E es tan efectivo como el régimen mensual en términos de ganancia visual a largo plazo, pero con una mediana significativamente menor de inyecciones anuales (aproximadamente 9-10 vs. 13), mejorando la eficiencia del tratamiento sin comprometer los resultados.⁽¹⁶⁾ La evidencia de vida real posterior, como el extenso estudio de Gillies et al. que incluyó miles de pacientes, ha consolidado esta estrategia, mostrando su aplicabilidad y eficacia con diferentes anti-VEGF en la práctica clínica habitual, logrando una estabilidad visual duradera con una carga de tratamiento sostenible.⁽¹⁷⁾

Cuando un paciente muestra una respuesta incompleta (edema macular persistente a pesar de inyecciones frecuentes) o se convierte en un "fenómeno de alta demanda" (requiriendo intervalos de tratamiento muy cortos, menores a seis a ocho semanas, para mantenerse seco), es imperativo reevaluar la estrategia terapéutica. Este escenario, a menudo denominado erróneamente "resistencia", sugiere una fisiopatología más compleja donde otras vías beyond VEGF están desempeñando un papel relevante. El cambio de agente es una práctica común y respaldada por la evidencia. La transición de ranibizumab o bevacizumab a aflibercept puede beneficiar a un subgrupo de pacientes, posiblemente debido a su mayor potencia de unión al VEGF-A o a la inhibición de factores adicionales como el PlGF, que está implicado en la inflamación y la resistencia a los anti-VEGF.⁽¹⁸⁾

Con la llegada de faricimab, esta opción se ha enriquecido enormemente, ofreciendo un mecanismo de acción fundamentalmente diferente. El cambio a faricimab puede ser particularmente útil en casos donde se sospecha una fuerte componente inflamatoria o de inestabilidad vascular, como en pacientes con grandes neovasos pigmentados o con una respuesta anatómica pobre persistente a los anti-VEGF convencionales. Las terapias combinadas representan otra línea de abordaje lógica y con un fundamento fisiopatológico sólido. La combinación de un anti-VEGF con corticosteroides intravítreos, como el implante de dexametasona (Ozurdex®) o la triamcinolona, se basa en atacar múltiples vías simultáneamente. Mientras el anti-VEGF aborda la permeabilidad vascular mediada específicamente por VEGF, el corticoide actúa sobre la inflamación de una manera más amplia y potente, inhibiendo la expresión de múltiples citoquinas proinflamatorias (como IL-6, TNF-alfa), quimiocinas y otros factores de permeabilidad vascular (como la familia de las angiopoyetinas), además de restaurar la función de la barrera hematorretiniana a través de la inducción de proteínas de unión estrecha (como la ocludina). En pacientes con EMD refractario, esta combinación ha demostrado en estudios como el de Boyer et al. permitir una mejoría anatómica más rápida y sostenida, y reducir significativamente la frecuencia de inyecciones de anti-VEGF requeridas.⁽¹⁹⁾

La elección de esta estrategia debe sopesarse cuidadosamente contra el perfil de riesgo de efectos secundarios esteroideos, que incluyen la elevación de la presión intraocular (que puede requerir tratamiento hipotensor) y la aceleración de la formación de cataratas, especialmente en pacientes fáquicos. Otra estrategia emergente para la respuesta subóptima es la fotocoagulación con láser suplementaria de la membrana neovascular. Técnicas como el láser térmico subumbral o la fotocoagulación selectiva de los vasos alimentadores (feeder vessels) identificados mediante angiografía con verde de indocianina, pueden, en casos seleccionados, reducir la actividad exudativa y permitir intervalos más prolongados entre inyecciones. Sin embargo, esta aproximación requiere una expertise técnica considerable y no está exenta de riesgos de daño a los fotorreceptores adyacentes.

El Ranibizumab Port Delivery System (PDS) fue un hito conceptual que cambió la mentalidad sobre lo que era posible en el tratamiento de las enfermedades retinianas crónicas. Este implante intravítreo, del tamaño de un grano de arroz, funcionaba como un depósito que liberaba ranibizumab de forma continua y controlada a la cavidad vítrea. El ensayo fase 2 Ladder demostró de manera pionera que este sistema podía mantener intervalos de recarga de 6 meses o más, liberando al paciente de la carga física y psicológica de las inyecciones repetidas.⁽²⁰⁾

Los ensayos de fase 3 ARCHWAY confirmaron que el PDS con recargas cada seis meses era no inferior a las inyecciones mensuales de ranibizumab. Sin embargo, los desafíos relacionados con su diseño (eventos de recarga complicados que requerían un procedimiento quirúrgico) y un perfil de seguridad que incluía una tasa mayor de endoftalmitis relacionada con el dispositivo y vitreorretinopatía proliferativa, llevaron a la compañía a tomar la decisión de retirarlo del mercado. A pesar de esto, su legado es profundo e indeleble: validó la viabilidad clínica, la aceptación por parte del paciente y la demanda médica de las terapias de liberación prolongada, impulsando de manera decisiva la investigación y el desarrollo en otras plataformas como micropartículas biodegradables, hidrogeles de liberación lenta y nuevos implantes de larga duración.

La terapia génica aspira a ser la solución definitiva para la carga de tratamiento crónico, con el objetivo de una administración única o muy infrecuente. La estrategia predominante consiste en utilizar vectores virales, principalmente virus adenoasociados (AAV) de serotipos con tropismo retinal (como AAV2 y AAV8), para entregar un gen terapéutico que codifica una proteína antiangiogénica directamente a las células de la retina (principalmente células del epitelio pigmentario retinal o células ganglionares). El objetivo es transformar estas células en "fábricas biológicas" que produzcan el fármaco de manera continua y local, manteniendo concentraciones terapéuticas estables en el ojo durante años, idealmente de por vida.⁽²¹⁾

Varios candidatos se encuentran en fases avanzadas de investigación clínica.

- ADVM-022 (de Adverum Biotechnologies), utiliza un vector AAV.27m8 para expresar una versión de la proteína aflibercept. Los datos de los ensayos clínicos (OPTIC para DMAEn) han mostrado un perfil de seguridad manejable, con inflamación intraocular como el evento adverso más común, generalmente controlable con corticosteroides. Lo más significativo es que ha demostrado una reducción drástica en la necesidad de inyecciones de refuerzo de anti-VEGF convencional, con la gran mayoría de pacientes libres de rescates durante al menos el primer año y medio de seguimiento.⁽²²⁾
- RGX-314 (de Regenxbio): Utiliza el vector AAV8 para expresar un fragmento de anticuerpo monoclonal similar al ranibizumab. Se administra por vía subretiniana (en ensayos iniciales) y, de manera más prometedora y menos invasiva, por vía supra-coroidal. Los resultados han sido igualmente alentadores, mostrando una reducción sostenida en las tasas de crecimiento anualizadas de anti-VEGF, con un perfil de seguridad que está siendo refinado para gestionar las respuestas inflamatorias.⁽²³⁾

Los desafíos futuros para la terapia génica son formidables. Será crucial garantizar la seguridad a largo plazo de la transfección viral y la expresión génica continua (riesgo de inflamación crónica o atrofia retinal), controlar con precisión el nivel y la duración de la expresión (evitando tanto la sub-dosificación como la sobreexpresión crónica), y, un desafío no menor, hacer que esta tecnología de vanguardia sea económicamente accesible y esté cubierta por los sistemas de salud. El futuro del tratamiento no se limita a una mayor duración, sino a una mayor precisión.

La investigación se centra en identificar y bloquear nuevas dianas terapéuticas implicadas en la angiogénesis patológica y la inflamación. Entre ellas se encuentran:

- Factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF/CCN2): un mediador clave en la fibrosis y la cicatrización, procesos que conducen a la discapacidad visual irreversible en fases tardías de la DMAE. El inhibidor de CTGF, pegpleranib (RXI-109), está siendo investigado en combinación con anti-VEGF para prevenir la formación de cicatrices.
- Vía del Complemento: la evidencia genética sólida vincula la activación descontrolada del sistema del complemento (especialmente la vía alternativa) con la DMAE seca y neovascular. Fármacos como pegcetacoplan (APL-2) y avacincaptad pegol (Zimura) están siendo evaluados para reducir la atrofia geográfica en la forma seca y, potencialmente, modular la actividad neovascular en la forma húmeda.
- Integrinas: moléculas de adhesión celular que juegan un papel en la supervivencia y migración de las células endoteliales. El risutoplanib (LHA-510) es un inhibidor de integrinas en investigación.

Paralelamente, el avance en las técnicas de imagen multimodal (Tomografía de Coherencia Óptica - OCT de dominio espectral, OCT de angiografía, autofluorescencia) está permitiendo identificar biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento. Características como el tipo de neovascularización (tipo 1, 2 o 3), la presencia de dobles capas en la línea elipsoide, o patrones específicos de fluido, pueden predecir qué pacientes serán "high-demanders" o responderán mejor a un inhibidor dual como faricimab frente a un anti-VEGF tradicional.⁽²³⁾ Esta "medicina de precisión" permitirá en el futuro asignar el tratamiento más adecuado a cada paciente desde el inicio, optimizando resultados y recursos.

La evolución del tratamiento de las enfermedades retinianas exudativas refleja tanto el éxito de la investigación traslacional como la complejidad de abordar patologías crónicas multifactoriales: los anti-VEGF revolucionaron el pronóstico, pero la respuesta subóptima evidenció la necesidad de enfoques más amplios. En este contexto, faricimab marca un cambio conceptual al combinar la inhibición del VEGF con la modulación de Ang-2, ofreciendo intervalos prolongados y mayor estabilidad vascular, mientras que la experiencia con brolucizumab recordó la prioridad de la seguridad sobre la conveniencia. La terapia génica promete transformar radicalmente el panorama, aunque enfrenta retos técnicos, regulatorios y de equidad, por lo que el camino inmediato más viable es optimizar las herramientas actuales mediante protocolos T&E apoyados en IA, biomarcadores predictivos y terapias combinadas racionales. Así, se avanza hacia un modelo personalizado y proactivo cuyo objetivo no es solo secar la retina, sino lograr remisiones sostenidas con mínima carga terapéutica, preservando visión y calidad de vida.

CONCLUSIONES

El tratamiento antiangiogénico en enfermedades de la retina evoluciona rápidamente, consolidando agentes como ranibizumab, bevacizumab y aflibercept por su eficacia y seguridad comprobada. Nuevas moléculas como brolucizumab y faricimab buscan reducir la frecuencia de administración, aunque requieren vigilancia de seguridad. La tendencia actual se orienta hacia terapias personalizadas, destacando el régimen Treat-and-Extend como estrategia óptima y el uso de cambios de agente o combinaciones en respondedores subóptimos. El futuro incluye terapias de liberación prolongada y terapia génica, con gran potencial transformador. La investigación es esencial para superar resistencias, identificar biomarcadores y garantizar acceso equitativo a estos avances.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2017 [citado 25/11/2025]; 5(12): e1221-e1234. Disponible en: <https://hal.inrae.fr/hal-02628834>
2. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* [Internet]. 2023 [citado 25/11/2025]; 401(10386):1459-1472. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02609-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02609-5/abstract)
3. Lee C, Kim MJ, Kumar A, et al. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2025 [citado 25/11/2025]; 10: 170. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02249-0>
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 [citado 25/11/2025]; 355(14): 1419-1431. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa054481>
5. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2015 [citado 25/11/2025]; 99(2): 220-226. Disponible en: <https://bjo.bmj.com/content/99/2/220.citation-tools>
6. Yang S, Zhao J, Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2016 [citado 25/11/2025]; 10: 1857-1867. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97653>
7. Maguire MG, Martin DF, Ying GS, et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* [Internet]. 2016 [citado 25/11/2025]; 123(8): 1751-1761. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642016300926>
8. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* [Internet]. 2020 [citado 25/11/2025]; 127(4): S135-S145. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642020300725>
9. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen for neovascular age-related macular degeneration: the ARIES study. *Retina* [Internet]. 2021 [citado 25/11/2025]; 41(9): 1911-1920. Disponible en: https://journals.lww.com/retinajournal/fulltext/2021/09000/EFFICACY_AND_SAFETY_OF_INTRAVITREAL_AFLIBERCEPT.15.aspx
10. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: phase 3 trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2020 [citado 25/11/2025]; 127(1): 72-84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642018330185>

11. Haug SJ, Hien DL, Uludag G, et al. Retinal arterial occlusive vasculitis following brolucizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep* [Internet]. 2020 [citado 25/11/2025]; 18:100687. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100687>
12. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, et al. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and VEGF-A with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 trial. *Ophthalmology* [Internet]. 2019 [citado 25/11/2025]; 126(8): 1155-1170. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.03.023>
13. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet* [Internet]. 2022 [citado 25/11/2025]; 399(10326): 729-740. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00010-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00010-1/abstract)
14. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet* [Internet]. 2022 [citado 25/11/2025]; 399(10326):741-755. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35085503/>
15. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology* [Internet]. 2015 [citado 25/11/2025]; 122(12): 2514-2522. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391465/>
16. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* [Internet]. 2015 [citado 25/11/2025]; 122(1):146-152. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25227499/>
17. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Effect of ranibizumab and aflibercept on best-corrected visual acuity in treat-and-extend for neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2019 [citado 25/11/2025]; 137(2): 233. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2718519>
18. Eghoj MS, Sørensen TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2012 [citado 25/11/2025]; 96(1):21-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21733918/>
19. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2014 [citado 25/11/2025]; 121(10): 1904-1914. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.024>
20. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, et al. The port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the randomized phase 2 Ladder clinical trial. *Ophthalmology* [Internet]. 2019 [citado 25/11/2025]; 126(8): 1141-1154. Disponible en: <https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420%2818%2933328-1/fulltext>

21. Khanani AM, Thomas MJ, Aziz AA, et al. Review of gene therapies for age-related macular degeneration. Eye (Lond) [Internet]. 2022 [citado 25/11/2025]; 36(2): 303-311. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35017696/>
22. Heier JS, Kherani S, Desai S, et al. Intravitreal injection of AAV2-sFLT01 in patients with advanced neovascular age-related macular degeneration: a phase 1, open-label trial. Lancet [Internet]. 2017 [citado 25/11/2025]; 390(10089): 50-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526489/>
23. Khateb S, Jha S, Bharti K, Banin E. Cell-Based Therapies for Age-Related Macular Degeneration. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2021 [citado 25/11/2025]; 1256: 265-293. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33848006/>