

Tratamientos dirigidos a las vasculopatías oculares: estado actual y perspectivas futuras

Marta Estalrich Soliveres, Mateo Ruiz-Conca.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante.

Resumen

Las terapias intravítreas con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) han transformado el tratamiento de las enfermedades retinianas y constituyen actualmente la primera línea en muchas vasculopatías oculares. No obstante, presentan limitaciones como la variabilidad en la respuesta, la necesidad de inyecciones frecuentes, los riesgos inherentes al procedimiento intravítreo, los posibles efectos adversos asociados al fármaco y una disminución de la eficacia relacionada con mecanismos de resistencia. Por ello, es necesario la exploración de nuevas dianas moleculares junto con la incorporación de enfoques terapéuticos innovadores, como la nanotecnología, la fotobiomodulación y la terapia génica, destinados a incrementar la eficacia, la seguridad y la sostenibilidad de las intervenciones terapéutica.

Palabras clave

Vasculopatía ocular, terapias intravítreas, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Intravitreal therapies using vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) inhibitors have transformed the treatment of retinal diseases and currently represent the first-line approach for many ocular vasculopathies. However, they have limitations, such as variable response, the need for frequent injections, risks inherent to the intravitreal procedure, potential drug-related adverse effects, and reduced efficacy due to resistance mechanisms. Consequently, it is necessary to explore new molecular targets and incorporate innovative therapeutic approaches—such as nanotechnology, photobiomodulation, and gene therapy—aimed at enhancing the efficacy, safety, and sustainability of therapeutic interventions.

Key words

Ocular vasculopathy, intravitreal therapies, vascular endothelial growth factor inhibitors.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

La vasculopatía ocular constituye una de las principales causas de discapacidad visual y ceguera. Esta patología incluye un amplio espectro de enfermedades, entre ellas la degeneración macular neovascular asociada a la edad (DMAE húmeda), la retinopatía diabética (RD), el glaucoma neovascular (GNV), la neovascularización coroidea miópica (NVCm), la maculopatía por radiación (MR) y el edema macular (EM) secundario a la oclusión venosa retiniana (OVR) o a la diabetes (edema macular diabético, DME). A pesar de sus diferentes etiologías, todas estas patologías comparten la presencia de alteraciones vasculares oculares, caracterizadas principalmente por procesos de neovascularización (NV) (1). El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desempeña un papel central en la patogénesis de la NV ocular, ya que regula el desarrollo y el mantenimiento de la vasculatura a través de la angiogénesis. Este proceso angiogénico patológico se asocia a la pérdida de la integridad vascular, al aumento de la permeabilidad capilar y a la infiltración de células inflamatorias, además de una mayor proliferación de células endoteliales y estromales y de alteraciones en la morfología de la red vascular (2).

Dentro de la familia VEGF, el VEGF-A actúa como el principal mediador de la angiogénesis. Sus ligandos, incluidos el VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D, promueven la proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales mediante su unión a receptores específicos, principalmente los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular VEGFR-1 y VEGFR-2. La activación de estos receptores desencadena cascadas de señalización intracelular que regulan el comportamiento endotelial y la permeabilidad vascular (3). Además del eje VEGF, otros factores proangiogénicos independientes también contribuyen a las respuestas de NV, como las quimiocinas CXC ELR⁺ (Glu-Leu-Arg), el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), las semaforinas 3A, 3F y 6 (SEMA3A, SEMA3F, SEMA6), el factor de crecimiento placentario (PLGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la eritropoyetina (EPO), el factor 1 derivado del estroma (CXCL12), la hiperactivación de JAK/STAT3 y los factores asociados con la activación anómala de los macrófagos derivados de monocitos y las células gliales a medida que envejecen (3,4). Este proceso está finamente regulado por un equilibrio dinámico entre señales

proangiogénicas e inhibitoras. Entre los principales inhibidores endógenos de la angiogénesis se encuentran el interferón α - β , la trombospodina-1 (TSP-1), la angiostatina, el factor plaquetario 4 (PF4), la endostatina y el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF), los cuales contribuyen al mantenimiento de la estabilidad vascular al contrarrestar las vías proangiogénicas (1,5-8).

En estas vasculopatías oculares, estímulos como la hipoxia, la inflamación y el estrés oxidativo inducen la sobreexpresión de VEGF-A y la regulación al alza de otros mediadores angiogénicos. Como consecuencia, se desarrolla una vasculatura inmadura e hiperpermeable, que favorece la aparición de edema, hemorragia, fibrosis y desprendimiento de retina, procesos que culminan en la pérdida de visión (1,9).

Existen diversas opciones terapéuticas con grados variables de eficacia, cuya elección debe basarse en las características clínicas individuales de cada paciente. Las inyecciones intravítreas de anti-VEGF suelen constituir la primera línea de tratamiento; no obstante, antes de plantear estrategias terapéuticas alternativas, es fundamental evaluar la adherencia del paciente al calendario de inyecciones, así como revisar la frecuencia de administración o considerar posibles ajustes de dosis fuera de los protocolos estándar, dado que existe una variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento. Más allá de estas consideraciones, la adición de corticoides intravítreos, cuya función principal es reducir la inflamación y la permeabilidad vascular (especialmente en forma de implantes de liberación prolongada como Ozurdex[®] e Iluvien[®]), suele resultar beneficiosa en la mayoría de estas patologías. Asimismo, la terapia con láser, que incluye la fotocoagulación focal, la fotocoagulación panretiniana, la terapia fotodinámica y el láser de micropulsos subumbriles, puede constituir una alternativa eficaz en determinados casos, particularmente cuando los tratamientos previos no han ofrecido resultados adecuados o están contraindicados debido a otras condiciones del paciente (9). En patologías como la DMAE, la RD y el EMD, la fotocoagulación puede incluso llegar a considerarse tratamiento de primera línea, especialmente cuando se busca frenar la progresión de daños irreversibles o en presencia de isquemia grave (1,10). Finalmente, la vitrectomía puede ser una opción beneficiosa en pacientes con alteraciones de la interfaz vitreoretiniana, como la presencia de membranas epirretinianas o un hialoides posterior tenso (11).

Tabla 1: Opciones terapéuticas disponibles y tratamientos en investigación clínica para las vasculopatías oculares (DMAE, RD, EMD, EM secundario a RVO, NVCm, GNV y MR), incluyendo la fase de desarrollo clínico, la vía de administración (azul: intravítrea; naranja: tópica; morado: subcutánea; verde: intravenosa; rosa: oral; turquesa: supracoroidea) y la fecha de aprobación por la FDA (*Food and Drug Administration*) y la EMA (*European Medicines Agency*). Tabla adaptada y modificada a partir de Le Duju y Ronco, 2025 (1).

Tratamientos	DMAE	RD	EMD	EM post OVR	NVCm	GNV	MR
Oclusión vascular selectiva mediante trombosis química							
Terapia fotodinámica con Verteporfina	EMA 2000 FDA 2000				EMA 2000 FDA 2001		
Anti-VEGF							
Aflibercept	EMA 2012 FDA 2011	EMA 2019 FDA 2019	EMA 2014 FDA 2014	EMA 2013 FDA 2012	EMA 2015 Fase 4	Fase 3	Fase 2
Ranibizumab	EMA 2007 FDA 2006	EMA 2011 FDA 2017	EMA 2011 FDA 2012	EMA 2013 FDA 2010	EMA 2013 FDA 2017	Fase 3	Fase 4
Farcimab	EMA 2022 FDA 2022	Fase 3	EMA 2022 FDA 2022	EMA 2024 FDA 2023	Fase 3		
Brolucizumab	EMA 2020 FDA 2019	Fase 3	EMA 2020 FDA 2022	Fase 3			
Bevacizumab	EMA 2024 Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 2
Pegaptanib sodium	FDA 2004, fuera de mercado actualmente		Fase 3	Fase 4			
Conbercept		Fase 4	Fase 4		Fase 3		
Abicipar pegol	Fase 3		Fase 2				
Sozinibercept (OPT-302)	Fase 3		Fase 2				
Pazopanib	Fase 2						
	Fase 2						
PAN-90806	Fase 1,2	Fase 1					
Lactato de escualamina	Fase 2	Fase 2					
	Fase 2						
Tedromero de tarcocimab (KSI-301)	Fase 2-3		Fase 3	Fase 3			
601				Fase 3	Fase 2		
Anti-PDGF							
Pegpleranib (E10030) con anti-VEGF	Fase 3						
Corticosteroides							
Dexametasona	Fase 2		EMA 2010 FDA 2014	EMA 2010 FDA 2009		Fase 1	Fase 2
Ácetonido de Fluocinolona			EMA 2012 FDA 2014	Fase 2			
Ácetonido de Triamcinolona		Fase 1	Fase 3	Fase 3		Fase 2,3	
Inhibidores de proteína tirosina fosfatasa humana β (HPTP β)							
Razuprotafib (AKB-9778)			Fase 1-2	Fase 2			
Inhibidores de anhidrasa carbónica/bloqueantes de receptores β -adrenérgicos							
Dorzolamida/Timolol (Cosopt) con Anti-VEGF	Fase 2		Fase 2,3				

Inhibidores de la proteína quinasa							
RZ402			Fase 2				
Malato de Sunitinib (GB-102)	Fase 2		Fase 2	Fase 2			
Axitinib (CLS-AX)	Fase 2						
Inhibidores de EPO							
LKA651	Fase 2		Fase 2				
Inhibidores de la activación de las células T							
Sirolimus	Fase 2		Fase 1,2				
Reguladores de integrina							
Risuteganib (ALG-1001)			Fase 1,2				
Bloqueantes de los receptores nicotínicos de acetilcolina							
Mecamilamina	Fase 2						
Inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz y efecto anti-neuroinflamatorio							
Monohidrato de doxiciclina		Fase 2					
Anti-VEGF y anti-angiopoyetina-2							
MHU650	Fase 1		Fase 1				

Vía: ■ Intravítrea ■ Tópica ■ Subcutánea ■ Intravenosa ■ Oral ■ Supracoroidea

Los agentes anti-VEGF continúan siendo la piedra angular del tratamiento debido a su capacidad para controlar eficazmente la NV, aunque no constituyen una cura definitiva. Entre sus principales limitaciones se encuentran la necesidad de inyecciones intravítreas frecuentes, los efectos adversos asociados tanto al fármaco como al propio procedimiento intravítreo y la exposición sistémica, pese a ser limitada, se ha relacionado con hipertensión arterial, eventos tromboembólicos y retraso en la cicatrización (12). A ello se suma una variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica y una eficacia reducida a largo plazo, atribuida en parte al desarrollo de resistencia al tratamiento.

Un porcentaje significativo de pacientes, estimado entre el 15-20% en el caso de la RD (13,14), presenta respuestas incompletas o subóptimas a la terapia anti-VEGF, en gran parte debido a la activación de vías compensatorias independientes del VEGF, lo que refleja la naturaleza multifactorial de la NV. En este proceso intervienen señales angiogénicas alternativas y mecanismos fisiopatológicos adicionales, incluyendo la participación de factores proangiogénicos como PDGF, FGF, PLGF, diversas interleucinas (IL) y el factor de crecimiento transformante (TGF), que contribuyen al desarrollo de resistencia terapéutica y pueden experimentar una regulación al alza tras el bloqueo del VEGF (9,15). Esta resistencia se ve además reforzada por procesos de prolifera-

ción, migración y estabilización endotelial, la remodelación vascular, la inflamación retiniana crónica y la hipoxia tisular (16,17). Adicionalmente, la desregulación del metabolismo del colesterol y la activación de macrófagos cargados de lípidos se han asociado con la formación y persistencia de la NV coroidea arteriolar, mediante la liberación de factores de crecimiento, proteasas y quimiocinas que favorecen la remodelación de la matriz extracelular y el crecimiento vascular (18).

En este marco, los futuros avances en este campo requieren un mayor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, la identificación de nuevas dianas terapéuticas, así como desarrollo de vías de administración más eficaces y mejor toleradas, incluyendo la exploración de tratamientos tópicos u orales (1). Dado que el VEGF desempeña un papel fundamental en la angiogénesis fisiológica, el mantenimiento de la integridad vascular y la supervivencia neuronal, su inhibición crónica puede comprometer la vasculatura retiniana y coroidea normal. Esto podría favorecer procesos como la atrofia retiniana, la alteración de los mecanismos de reparación vascular o la neurodegeneración, lo que subraya la necesidad de estrategias terapéuticas capaces de actuar de forma selectiva sobre la angiogénesis patológica, preservando al mismo tiempo el tejido sano. En este contexto, CXCL ELR+/CXCR2 ha emergido como un actor clave en la regulación de la angiogénesis, la inflamación y la

degeneración del epitelio pigmentario de la retina y de los fotorreceptores, postulándose como una potencial diana de interés con implicaciones terapéuticas prometedoras (17,19).

Paralelamente, la fotobiomodulación ha despertado un creciente interés en oftalmología debido a su carácter no invasivo y a su potencial efecto beneficioso sobre los procesos de regeneración celular. Se trata de una terapia láser de baja intensidad aplicada en patologías retinianas, cuya utilización podría favorecer la recuperación de la función mitocondrial, reducir la muerte celular y estimular la expresión de factores citoprotectores. Este enfoque resulta especialmente relevante, dado que la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial constituyen mecanismos importantes en el desarrollo y la progresión de numerosas enfermedades de la retina (20).

Otro campo de avance son las plataformas nanotecnológicas, orientadas a prolongar la vida media intraocular de los fármacos y/o a facilitar combinaciones terapéuticas con mecanismos de acción complementarios. Estas herramientas representan una estrategia prometedora para reducir la carga de inyecciones y minimizar la exposición sistémica no deseada (21). Entre los ejemplos evaluados en ensayos clínicos se encuentran: una formulación tópica de acetónido de triamcinolona cargado en liposomas (TA-LF), obtenida mediante procesos de ingeniería que permiten eliminar las partículas de menor tamaño y residuos químicos (22); OTX-TKI, un implante intravítreo de hidrogel que incorpora nanopartículas de axitinib para su liberación controlada (23); y NT-503, un implante basado en tecnologías de encapsulación celular, compuesto por una membrana polimérica semipermeable y biocompatible, diseñado para la liberación sostenida de tratamiento anti-VEGF (24).

Por otro lado, la terapia génica constituye un enfoque alternativo de gran interés para el tratamiento de la NV. El uso de vectores virales para la transferencia génica permite una expresión prolongada de proteínas con efecto antiangiogénico, lo que podría disminuir la frecuencia de administraciones intravítreas repetidas de fármacos anti-VEGF. En este contexto, distintas aproximaciones basadas en el silenciamiento génico mediante ARN de interferencia han sido evaluadas en ensayos clínicos para el control de la angiogénesis ocular (25). Del mismo modo, estudios preclínicos que emplean tecnologías de edición génica, como CRISPR-Cas9, han demostrado una inhibición eficaz de la NV en modelos animales (26), evidenciando el alto potencial terapéutico de estas estrategias. Sin embargo, su traslación clínica requiere optimizar el

diseño de los vectores, el material genético y las vías de administración para mejorar la seguridad y la eficacia terapéutica. Además, es necesario desarrollar herramientas fiables que permitan evaluar los riesgos de genotoxicidad *in vivo*, como los efectos fuera de diana o la mutagénesis insercional, garantizando la bioseguridad de la terapia génica ocular (27).

En conjunto, las vasculopatías oculares constituyen enfermedades complejas, multifactoriales y altamente dependientes de la angiogénesis patológica. Si bien la inhibición del VEGF ha supuesto un avance decisivo en su tratamiento, esta estrategia presenta limitaciones relevantes, relacionadas con la necesidad de administraciones repetidas, la aparición de efectos adversos, la variabilidad en la respuesta terapéutica y el desarrollo de resistencias, lo que hace imprescindible el impulso de terapias más selectivas, seguras y sostenibles. En este sentido, la identificación de nuevas dianas moleculares, junto con la incorporación de tecnologías emergentes de liberación farmacológica y edición génica, abre una vía prometedora hacia un abordaje más personalizado y eficaz de estas patologías.

Referencias

1. Le Du J, Ronco C. Therapeutic strategies targeting ocular vasculopathies: Current advances and emerging challenges. Vol. 30, *Drug Discovery Today*. Elsevier Ltd; 2025.
2. Liu H, Ma Y, Xu HC, Huang LY, Zhai LY, Zhang XR. Updates on the Management of Ocular Vasculopathies with VEGF Inhibitor Conbercept. *Current Eye Research*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 1467–76.
3. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. Vol. 176, *Cell*. Cell Press; 2019. p. 1248–64.
4. Wang R, Zhang R, Zhou J, Ran J. Crosstalk between anti-angiogenic and pro-angiogenic pathways in disease: Mechanisms and therapeutic strategies. *Pharmacology and Therapeutics*; 2025 Dec 1;276.
5. Sun T, Yang Y, Luo X, Cheng Y, Zhang M, Wang K, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by interferon- γ by suppression of tumor-associated macrophage differentiation. *Oncology Research*; 2013;21(5):227–35.
6. Jendraschak E, Sage EH. Regulation of angiogenesis by SPARC and angiostatin: implications for tumor cell biology Structure and expression of SPARC; 1996.
7. Mukherjee T, Behl T, Sehgal A, Bhatia S, Singh H, Bungau S. Exploring the molecular role of endostatin in diabetic neuropathy. Vol. 48, *Molecular Biology Reports*. Springer Science and Business Media B.V.; 2021. p. 1819–36.
8. Michalczyk ER, Chen L, Fine D, Zhao Y, Mascarinas E, Grippo PJ, et al. Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) as a Regulator of Wound Angiogenesis. *Scientific Reports*; 2018 Dec 1;8(1).
9. Wallsh JO, Gallemore RP. Anti-vegf-resistant retinal diseases: A review of the latest treatment options. Vol. 10, *Cells*. MDPI; 2021.
10. Zheng M, Paulus YM. Recent Innovations in Retinal Laser Therapy. Vol. 12, *Photonics*. MDPI; 2025.
11. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo R v. Vitrectomy for Diabetic Macular Traction and Edema Associated with Posterior Hyaloidal Traction. *Ophthalmology*; 1992;99(5):753–9.
12. Banerjee M, Moharana S, Padhy SK. Systemic Effects of Intravitreal Anti-VEGF Therapy: A Review of Safety across Organ Systems. Vol. 14, *Ophthalmology and Therapy*. Adis; 2025. p. 1661–84.
13. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, Augustin AJ, et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *American Journal of Ophthalmology*; 2016 Dec 1;172:72–9.
14. Bressler NM, Beaulieu WT, Maguire MG, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, et al. Early Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Two-Year Outcomes Among Eyes With Diabetic Macular Edema in Protocol T. *American Journal of Ophthalmology*; 2018 Nov 1;195:93–100.
15. Haibe Y, Kreidieh M, el Hajj H, Khalifeh I, Mukherji D, Temraz S, et al. Resistance Mechanisms to Anti-angiogenic Therapies in Cancer. Vol. 10, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
16. Connolly E, El-Farouki G, Brennan K, Cahill M, Doyle SL. Poor Response to Bevacizumab Correlates With Higher IL-6 and IL-8 Aqueous Cytokines in AMD. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; 2024 Sep 1;65(11).
17. Jiang F, Ma J, Lei C, Zhang Y, Zhang M. Age-Related Macular Degeneration: Cellular and Molecular Signaling Mechanisms. Vol. 26, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2025.
18. Fu Y, Zhang Z, Webster KA, Paulus YM. Treatment Strategies for Anti-VEGF Resistance in Neovascular Age-Related Macular Degeneration by Targeting Arteriolar Choroidal Neovascularization. Vol. 14, *Biomolecules*. MDPI; 2024.
19. Kaur G, Sharma D, Bisen S, Mukhopadhyay CS, Gurdziel K, Singh NK. Vascular cell-adhesion molecule 1 (VCAM-1) regulates JunB-mediated IL-8/CXCL1 expression and pathological neovascularization. *Communications Biology*; 2023 Dec 1;6(1).
20. Mansouri V, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, Rezaei-Tavirani M, Heidari MH, Safari S, et al. Neuroprotective properties of photobiomodulation in retinal regeneration in rats: Perspectives from interaction levels. *Journal of Lasers in Medical Sciences*; 2020 Jun 1;11(3):280–6.
21. Formica ML, Awde Alfonso HG, Palma SD. Biological drug therapy for ocular angiogenesis: Anti-VEGF agents and novel strategies based on nanotechnology. Vol. 9, *Pharmacology Research and Perspectives*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
22. Gonzalez-De La Rosa A, Navarro Partida J, Altamirano-Vallejo JC, Jauregui-Garcia GD, Acosta-Gonzalez R, Ibanez-Hernandez MA, et al. Novel triamcinolone acetate-loaded liposomal topical formulation improves contrast sensitivity outcome after femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*; 2019 Nov 1;35(9):512–21.
23. Rowe LW, Akotoye C, Harris A, Ciulla TA. Beyond the injection: delivery systems reshaping retinal disease management. Vol. 26, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2025. p. 939–52.
24. Wong FSY, Tsang KK, Lo ACY. Delivery of therapeutics to posterior eye segment: Cell-encapsulating systems. Vol. 12, *Neural Regeneration Research*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2017. p. 576–7.
25. Reich SJ, Fosnot J, Kuroki A, Tang W, Yang X, Maguire AM, Bennett J, & Tolentino MJ. Small interfering RNA (siRNA) targeting VEGF effectively inhibits ocular neovascularization in a mouse model. Vol. 9, *Molecular vision*; 2003. P.210–16.
26. Kim E, Koo T, Park SW, Kim D, Kim K, Cho HY, et al. In vivo genome editing with a small Cas9 orthologue derived from *Campylobacter jejuni*. *Nature Communications*; 2017 Feb 21.
27. Lin FL, Wang PY, Chuang YF, Wang JH, Wong VHY, Bui B v., et al. Gene Therapy Intervention in Neovascular Eye Disease: A Recent Update. Vol. 28, *Molecular Therapy*. Cell Press; 2020. p. 2120–38.