Membranas neovasculares inflamatorias
Inflammatory neovascular membranes

V. Alegre-Ituarte, T. Goncharova-Simon

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):355-363
doi: 10.18176/annalsoftal.0090

Resumen

Las membranas neovasculares de etiología inflamatoria (MNV-i) representan una complicación grave pero infrecuente de las uveítis posteriores no infecciosas y las panuveítis. Su fisiopatología comparte mecanismos con la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular, con un papel relevante del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de la inflamación crónica subyacente. La terapia intravítrea con agentes anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept y faricimab) representa el tratamiento de primera línea, con ganancias medias de agudeza visual de hasta 15 letras ETDRS en series de vida real y una tasa de respuesta superior al 80% de los ojos tratados.
La evidencia disponible procede principalmente de series de casos retrospectivas y estudios observacionales, ya que no existen ensayos clínicos aleatorizados y controlados específicos para esta indicación. El tratamiento combinado con inmunosupresión sistémica mejora el control de la recurrencia. El abordaje mediante imagen multimodal, especialmente la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A), contribuye en gran medida al diagnóstico y seguimiento.
En este capítulo se revisa la evidencia disponible en ensayos clínicos y en práctica clínica real.

Palabras clave: Membrana neovascular inflamatoria. Uveítis. Terapia intravítrea. Anti-VEGF. OCT-angiografía.

Resum

Les membranes neovasculars d'etiologia inflamatòria (MNV-i) constitueixen una complicació greu però poc freqüent de les uveïtis posteriors no infeccioses i panuveïtis. La seva fisiopatologia comparteix mecanismes amb la degeneració macular associada a l'edat (DMAE) neovascular, amb un paper important del factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF) i de la inflamació crònica subjacent. La teràpia intravítria amb agents anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept i faricimab) s'ha consolidat com el tractament de primera línia, amb millores mitjanes d'agudesa visual de fins a 15 lletres ETDRS en sèries de vida real i una taxa de resposta superior al 80% dels ulls tractats.
L'evidència disponible prové principalment de sèries de casos retrospectives i estudis observacionals, atès que no existeixen assajos clínics aleatoritzats i controlats específics per a aquesta indicació. El tractament combinat amb immunosupressió sistèmica millora el control de la recurrència. L'abordatge mitjançant imatge multimodal, especialment l'angiografia per tomografia de coherència òptica (OCT-A), contribueix en gran manera al diagnòstic i al seguiment.
En aquest capítol es revisa l'evidència disponible en assajos clínics i en la pràctica clínica real.

Paraules clau: Membrana neovascular inflamatòria. Uveïtis. Teràpia intravítria. Anti-VEGF. OCT-angiografia.

Abstract

Inflammatory choroidal neovascular membranes are a severe but uncommon complication of non-infectious posterior uveitis and panuveitis. Their pathophysiology shares mechanisms with neovascular age-related macular degeneration, with a central role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and chronic underlying inflammation. Intravitreal anti-VEGF therapy (ranibizumab, aflibercept and faricimab) has become the first-line treatment, with mean visual acuity gains of up to 15 ETDRS letters in real-world series and a response rate exceeding 80% of treated eyes.
Available evidence derives mainly from retrospective case series and observational studies, as no specific randomized controlled trials exist for this indication. Combined treatment with systemic immunosuppression improves recurrence control. The multimodal imaging approach, especially optical coherence tomography angiography (OCT-A), contributes substantially to diagnosis and follow-up.
This chapter reviews available evidence from clinical trials and real-world practice.

Keywords: Inflammatory neovascular membrane. Uveitis. Intravitreal therapy. Anti-VEGF. OCT-angiography.

7.2.2. Membranas neovasculares inflamatorias
Inflammatory neovascular membranes

V. Alegre-Ituarte, T. Goncharova-Simon
Servicio de Oftalmología. Unidad de Retina y Uveítis. Consorci Sanitari Integral. Barcelona.

Correspondencia:
Víctor Alegre-Ituarte
E-mail: valegrei@csi.cat

Introducción

Las MNV-i, también denominadas neovascularización coroidea de origen inflamatorio, representan una complicación poco frecuente, pero grave, de las uveítis posteriores y panuveítis[1], con una prevalencia estimada de aproximadamente el 1,8-2% de los ojos con uveítis en series de centros terciarios[2]. A pesar de su relativa infrecuencia, son una causa importante de discapacidad visual en pacientes típicamente jóvenes y en edad laboral, con afectación bilateral en una proporción notable de casos[3].

Desde el punto de vista etiológico, las entidades más frecuentemente asociadas a MNV-i son la coroiditis punteada interna[4], la coroiditis multifocal (MFC), el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, la coroiditis serpiginosa y la oftalmía simpática. En menor medida, se describen casos asociados a sarcoidosis ocular, espondilitis anquilosante y otras uveítis posteriores idiopáticas[5].

La fisiopatología de las MNV-i se asemeja a la de la DMAE neovascular: la inflamación crónica originaría un daño en la membrana de Bruch y en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), favoreciendo la liberación de VEGF-A y otros mediadores proangiogénicos, que estimulan el crecimiento y proliferación de neovasos desde la red coriocapilar. A diferencia de la DMAE, en las MNV-i, el componente inflamatorio puede actuar como desencadenante o perpetuar la presencia de la neovascularización, lo que justifica una necesidad de tratamiento dual: control de la angiogénesis con anti-VEGF y control de la inflamación subyacente con corticoides e inmunosupresores sistémicos[6].

El diagnóstico se basa en la imagen multimodal. La angiografía fluoresceínica (AGF), tradicionalmente considerada la técnica de referencia para demostrar la actividad de la membrana, muestra habitualmente un patrón de hiperfluorescencia precoz con difusión tardía. La angiografía con verde de indocianina es especialmente útil en los casos con hemorragia subretiniana o pigmento que dificultan la interpretación de la AGF. A pesar de la utilidad de estas pruebas, actualmente, el diagnóstico se realiza mediante la OCT estructural, que permite valorar la presencia de líquido subretiniano, intrarretiniano y desprendimiento del EPR[7].

En los últimos años, la OCT-A ha sido utilizada como herramienta no invasiva de gran utilidad para la detección y seguimiento de la actividad neovascular, permitiendo la visualización directa de la red de neovasos sin necesidad de contraste.

Respecto al tratamiento, la terapia fotodinámica y la fotocoagulación láser han sido sustituidas actualmente por los fármacos anti-VEGF, que desde su introducción han mejorado drásticamente el pronóstico visual de estos pacientes[8]. Sin embargo, a diferencia de otras indicaciones como la DMAE o la miopía magna, la evidencia científica en MNV-i se fundamenta principalmente en series de casos retrospectivas y estudios observacionales de tamaño muestral reducido, sin ensayos clínicos aleatorizados y controlados específicos para esta patología[6,9].

Este capítulo revisa la evidencia disponible en torno a la terapia intravítrea en MNV-i, analiza los datos procedentes de la práctica clínica real y propone un algoritmo de manejo actualizado.

Evidencia actual

La ausencia de ensayos clínicos aleatorizados específicos para las MNV-i constituye la principal limitación de la evidencia en esta sección. Los estudios publicados son, en su mayoría, series retrospectivas, estudios de cohortes o análisis de subgrupos procedentes de registros más amplios. No obstante, la consistencia de los hallazgos a través de distintos centros y poblaciones permite extraer conclusiones clínicas.

Bevacizumab intravítreo

Bevacizumab (1,25 mg/0,05 mL) fue el primer agente anti-VEGF utilizado de manera generalizada en el tratamiento de las MNV-i, inicialmente en uso compasivo, dada su ausencia de aprobación para uso intraocular en ficha técnica. Las primeras series publicadas[10], reportaron mejoras significativas de agudeza visual y reducción del grosor retiniano central en pacientes con neovascularización inflamatoria de diversas etiologías. El estudio de Mansour *et al.* (2012)[11], con seguimiento a tres años, documentó resultados visuales y anatómicos mantenidos con una media de 2-4 inyecciones por ojo.

Una característica distintiva de las MNV-i frente a la DMAE neovascular es la menor carga de tratamiento requerida: múltiples series han documentado que la mayoría de los pacientes alcanzaron respuesta completa o casi completa con pocas inyecciones (mediana de 2-4), con periodos prolongados libres de retratamiento, especialmente cuando se combina un adecuado control inmunosupresor de la enfermedad inflamatoria subyacente[12].

Ranibizumab intravítreo

Ranibizumab (0,5 mg/0,05 mL) ha demostrado eficacia comparable a bevacizumab en series de MNV-i de etiología diversa[13]. Al igual que bevacizumab, no dispone de aprobación específica en ficha técnica para esta indicación, aunque sí está aprobado para la neovascularización coroidea secundaria a miopía magna. Varios estudios han reportado una mejoría de agudeza visual en regímenes *pro re nata* (PRN, por razón necesaria) o *treat and extend*, con tasas de respuesta superiores al 75-85% de los ojos tratados.

El ensayo MERIT (*Macular Edema Ranibizumab vs. Intravitreal Anti-inflammatory Therapy Trial*)[14], aunque estaba centrado en el edema macular uveítico y no en la MNV-i, proporciona información relevante sobre el papel de ranibizumab en el contexto de las uveítis, demostrando en este caso que el implante intravítreo de dexametasona fue superior en la reducción del grosor macular, pero que ranibizumab puede considerarse una alternativa en casos de contraindicación a corticoides intravítreos.

Aflibercept intravítreo

Aflibercept (2 mg/0,05 mL), con su mayor afinidad de unión a VEGF-A y capacidad de bloquear también el VEGF-B y el factor de crecimiento placentario[15], ha mostrado resultados relevantes en series de MNV-i, particularmente en casos refractarios a bevacizumab o ranibizumab. Un estudio piloto sobre neovascularización asociada a coriorretinitis[16] documentó que casi un tercio de los ojos alcanzó la estabilización visual tras una única inyección, y dos tercios, tras dos inyecciones, con una media de solo 1,7 inyecciones en 12 meses. Esta menor carga de tratamiento, inferior a la observada en DMAE, sugiere que el bloqueo de VEGF en el contexto inflamatorio puede ser especialmente efectivo, siempre y cuando la inflamación subyacente esté controlada.

Análisis de vida real han identificado como factores asociados a la resolución con una sola inyección: la menor extensión de la membrana (<200 µm), la presentación temprana, la mejor agudeza visual basal, la localización subfoveal y la ausencia de hemorragia o fibrosis. Estos hallazgos sugieren que las MNV-i de reciente aparición y pequeño tamaño tienen el mayor potencial de respuesta con tratamiento precoz.

Brolucizumab intravítreo

Brolucizumab (Beovu®, Novartis, 6 mg/0,05 mL) es un fragmento de anticuerpo monocatenario de cadena única que inhibe todas las isoformas de VEGF-A. Su menor tamaño molecular (26 kDa frente a los 115 kDa del aflibercept) le confiere mayor penetración tisular, una concentración intravítrea superior y una mayor capacidad de secado retiniano. Los ensayos pivotales de fase III HAWK y HARRIER[17] demostraron que brolucizumab no era inferior a aflibercept en ganancia de agudeza visual en DMAE neovascular, con la posibilidad de extender el intervalo de tratamiento hasta 12 semanas en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, su uso

clínico se vio altamente limitado, debido a que, tras su comercialización, se identificaron casos de inflamación intraocular (IOI) no infecciosa y vasculitis retiniana oclusiva asociados a brolucizumab. Los análisis *post hoc* de HAWK y HARRIER revelaron que la incidencia de IOI fue del 4,6% frente al 1,1% con aflibercept, con vasculitis retiniana en el 3,3% y oclusión retiniana en el 2,1% de los ojos tratados, y pérdida de ≥15 letras en el 0,74% de los pacientes con IOI y vasculitis oclusiva[18].

El análisis de riesgo reveló que la presencia de anticuerpos antibrolucizumab en suero era el principal predictor de IOI, sugiriendo un mecanismo inmunomediado. La mayoría de los episodios ocurrieron en los primeros seis meses de tratamiento y respondieron a corticoides tópicos, con resolución completa en el 79,6% de los casos, aunque con riesgo de secuelas visuales permanentes.

En el contexto específico de las MNV-i, brolucizumab no debe utilizarse. Los ensayos pivotales HAWK y HARRIER, que evaluaron brolucizumab en la DMAE neovascular, documentaron tasas de IOI y vasculitis retiniana oclusiva significativamente superiores a las de otros anti-VEGF. Los pacientes con uveítis preexistente presentan un sustrato inflamatorio que incrementa de forma notable el riesgo de IOI tras cualquier agente proinflamatorio; además, un episodio de IOI inducida por brolucizumab puede ser indistinguible de una reactivación de la uveítis subyacente, retrasando el diagnóstico y el tratamiento adecuados, y conduciendo a daño visual irreversible. Esta contraindicación práctica, aunque no recogida explícitamente en ficha técnica, es compartida por las principales guías clínicas y se sustenta en el principio de *primum non nocere* (lo primero es no hacer daño): dado que existen alternativas terapéuticas con perfiles de seguridad más favorables en este contexto (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept), el uso de brolucizumab en pacientes con uveítis no está justificado[18].

Faricimab (inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial/angiopoyetina-2)

Faricimab (Vabysmo®, Roche/Genentech, 6 mg/0,05 mL) es el primer anticuerpo biespecífico aprobado para uso intraocular. Inhibe simultáneamente VEGF-A y angiopoyetina-2 (Ang-2), dos dianas cuya inhibición combinada resulta especialmente relevante en el contexto de las MNV-i. La vía Ang-2/Tie2 es esencial para la estabilidad vascular: en condiciones fisiológicas, Ang-1 activa el receptor Tie2 manteniendo la integridad endotelial, mientras que Ang-2 bloquea esta señalización promoviendo inestabilidad vascular, permeabilidad, neovascularización e inflamación. Los niveles de Ang-2 se encuentran elevados en patologías retinianas con componente inflamatorio activo. La inhibición dual de Ang-2 y VEGF-A con faricimab no solo bloquea la angiogénesis, sino que también reduce la polarización proinflamatoria de los macrófagos y disminuye la permeabilidad vascular de forma independiente al VEGF. Existen datos preclínicos en modelos de uveítis inducida por endotoxina donde se ha demostrado que la inhibición dual reduce la respuesta inflamatoria en mayor medida que el bloqueo de VEGF en solitario[19].

Aunque faricimab está aprobado para DMAE neovascular (TENAYA/LUCERNE, donde se demuestra la no inferioridad frente a aflibercept con intervalos de hasta 16 semanas)[20] y edema macular diabético (YOSEMITE/RHINE)[21], los datos específicos en MNV-i son actualmente escasos. Existe un caso reportado por Alcibahy *et al.* (2025)[22] de tuberculosis ocular con vasculitis retiniana oclusiva y neovascularización, donde se muestra una resolución casi completa de la inflamación vascular en una semana tras la inyección de faricimab, atribuyéndose parte de la respuesta a la inhibición de Ang-2. En cuanto a la seguridad en el contexto uveítico, series de vida real han descrito IOI tras faricimab en una incidencia del 0,6-8,5%[23,24], con presentaciones de uveítis hipertensiva, precipitados queráticos y vitritis. En pacientes con MNV-i, estos episodios pueden confundirse con reactivaciones de la uveítis subyacente, haciendo necesaria una vigilancia especialmente estrecha.

Vamikibart (inhibidor de interleucina-6)

Vamikibart (RO7200220, Genentech/Roche) es un anticuerpo monoclonal humanizado diseñado específicamente para administración intravítrea que actúa inhibiendo la interleucina-6 (IL-6), citocina clave en la cascada inflamatoria de la uveítis no infecciosa. La IL-6 desempeña un papel central en la diferenciación de células Th17, implicadas en la patogénesis de las enfermedades inmunomediadas, y sus niveles están elevados en el humor vítreo de pacientes con uveítis activa. La inhibición local de IL-6 con vamikibart evita los efectos adversos sistémicos asociados a los inhibidores de IL-6 de administración parenteral como tocilizumab.

El estudio de fase I DOVETAIL (2023)[25] demostró que vamikibart proporcionaba mejoras rápidas de agudeza visual y resolución del

edema macular en pacientes con edema macular uveítico, con resultados mantenidos después de tres inyecciones mensuales y sin necesidad de tratamiento corticoideo. En octubre de 2025, Genentech presentó en el congreso de la American Academy of Ophthalmology (AAO) de 2025 los resultados pivotales de los ensayos de fase III MEERKAT y SANDCAT[26,27]: dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con procedimiento simulado, multicéntricos y globales, que evaluaron vamikibart a dosis de 0,25 mg y 1 mg en pacientes con edema macular uveítico, con inyecciones cada cuatro semanas durante 16 semanas. El objetivo primario fue la proporción de pacientes con ganancia de 15 o más letras ETDRS en mejor agudeza visual corregida (BCVA) a la semana 16. Los resultados mostraron que el objetivo primario alcanzó superioridad estadísticamente significativa sobre el grupo simulado en MEERKAT, aunque no en SANDCAT (diferencia atribuida a variabilidad en la medición de BCVA y heterogeneidad en las características basales). Los objetivos secundarios mostraron mejoras rápidas y clínicamente significativas en BCVA media y en el grosor del subcampo central en ambos estudios. La tolerabilidad fue favorable, con baja incidencia de efectos adversos oculares relacionados con el tratamiento y ningún evento de vasculitis retiniana oclusiva.

Aunque vamikibart se ha desarrollado principalmente como tratamiento del edema macular uveítico, y no de la MNV-i de forma específica, el control del componente inflamatorio que sustenta ambas complicaciones hace de este fármaco una herramienta con potencial en el manejo integral de los pacientes con uveítis posterior y MNV-i activa. Vamikibart representa el primer agente no esteroideo con mecanismo dirigido específicamente para el tratamiento de la inflamación en uveítis intravítrea, abriendo una nueva era terapéutica en el manejo de las complicaciones maculares de las uveítis.

KSI-101 (inhibidor de interleucina-6/factor de crecimiento del endotelio vascular)

KSI-101 (Kodiak Sciences) es una proteína biespecífica intravítrea que inhibe simultáneamente IL-6 (mediante un anticuerpo anti-IL-6) y VEGF. Su origen se fundamenta en que tanto IL-6 como VEGF contribuyen de forma sinérgica a la ruptura de la barrera hematorretiniana en el edema macular secundario a inflamación (MESI, *macular edema secondary to inflammation*)[28], un concepto que engloba el edema macular uveítico y, potencialmente, la MNV-i activa como subtipo de MESI. Datos preclínicos han demostrado que la inhibición simultánea de IL-6 y VEGF restaura la integridad de la barrera hematorretiniana de forma más completa que la inhibición de cada diana por separado[28].

El estudio de fase Ib APEX (de brazo abierto)[28] en pacientes con MESI (incluyendo neovascularización coroidea inflamatoria) demostró ganancias de agudeza visual clínicamente significativas desde la cuarta semana, con más del 90% de los ojos sin presencia de fluido retiniano en la octava semana y mantenimiento de la ausencia de fluido en el 80% de los ojos a las 12 semanas sin tratamiento, sugiriendo una durabilidad notable. Las dos dosis más altas (5 y 10 mg) fueron seleccionadas para avanzar a los ensayos de fase III PEAK y PINNACLE, actualmente en reclutamiento, con resultados finales esperados para finales de 2026 y principios de 2027, respectivamente. La relevancia de KSI-101 radica en que es el único fármaco intravítreo en desarrollo que ha incluido específicamente pacientes con neovascularización coroidea inflamatoria en su programa, combinando el abordaje antiangiogénico y antiinflamatorio en una sola molécula.

Agentes sistémicos emergentes: brepocitinib y perspectivas

Brepocitinib (Priovant Therapeutics) es un inhibidor oral de doble especificidad para tirosina cinasa 2 y cinasa Janus 1 que ha demostrado, en el ensayo de fase II NEPTUNE[29], mejoras dosis-dependientes en la fuga vascular retiniana en uveítis no infecciosa no anterior. Tras obtener la designación de procedimiento de vía rápida (*fast track*) de la Food and Drug Administration (FDA), en 2024 se inició el ensayo de fase III CLARITY (NCT06431373)[30], que reclutará 300 pacientes con uveítis no anterior no infecciosa, comparando brepocitinib 45 mg con placebo, con el tiempo hasta el fracaso terapéutico como objetivo primario. Aunque brepocitinib actúa como inmunosupresor sistémico y no como terapia intravítrea, su control de la inflamación subyacente podría indirectamente reducir la incidencia y recurrencia de MNV-i.

Otros agentes que han resultado poco útiles en fases avanzadas incluyen izokibep, un inhibidor de IL-17A subcutáneo que no alcanzó los objetivos primarios ni secundarios en el ensayo de fase IIb/III en uveítis no anterior no infecciosa y fue abandonado en 2025. ESK-001, inhibidor de tirosina cinasa 2 de Alumis, también fue detenido en fase II por datos de eficacia insuficientes. Estas discontinuaciones muestran la dificultad inherente al desarrollo de nuevos tratamientos para la uveítis no infecciosa[29].

Ausencia de ensayos clínicos aleatorizados específicos en MNV-i: limitaciones metodológicas

La principal limitación de la evidencia existente radica en la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y controlados específicamente diseñados para MNV-i. La rareza de la enfermedad, la heterogeneidad etiológica, la variabilidad en la definición de actividad inflamatoria y neovascular, y la dificultad para estandarizar los regímenes de inmunosupresión sistémica, dificultan la realización de ensayos clínicos aleatorizados. La mayoría de los estudios publicados incluyen series de ojos con seguimientos variables, lo que limita la inferencia estadística de las conclusiones.

Resultados en vida real

Los datos de vida real en MNV-i provienen de series retrospectivas de centros especializados en uveítis. Aunque con limitaciones metodológicas inherentes al diseño observacional, estos estudios aportan información sobre eficacia, seguridad y carga de tratamiento en condiciones de práctica clínica habitual.

Eficacia visual y anatómica

Una de las series de vida real más amplias, publicada con 65 ojos de 65 pacientes con un seguimiento medio de 60,6 meses (rango de 16-160 meses)[31], reportó una agudeza visual final media de 0,21 del logaritmo del ángulo mínimo de resolución tras el tratamiento anti-VEGF, con bevacizumab como agente más empleado (76,9% de los casos), seguido de combinaciones de agentes (15,4%), ranibizumab (4,6%) y aflibercept (3,1%). La edad media al diagnóstico fue de 33,4 años, con predominio femenino (75,4%), lo que refleja el perfil demográfico característico de las uveítis posteriores inflamatorias.

El estudio de Carrola *et al.* en 20 ojos de etiologías diversas (coroiditis punteada/coroiditis multifocal en el 58,82% de los casos)[32], demostró una ganancia media de 15,10 letras ETDRS tras el tratamiento anti-VEGF ($p = 0{,}000051$), con un 80% de ojos con mejoría visual, un 15% estables y solo un 5% mostrando empeoramiento. La mediana de inyecciones fue de siete, con variabilidad notable entre pacientes, reflejando la heterogeneidad en la carga de tratamiento.

Estos resultados son consistentemente superiores a los observados en DMAE neovascular en vida real, lo que puede atribuirse a la mayor plasticidad retiniana de la población más joven afectada, a la menor extensión de las membranas en el momento del diagnóstico y a la naturaleza potencialmente autolimitada de la neovascularización cuando la inflamación subyacente se controla adecuadamente.

Papel de la inmunosupresión sistémica

Un aspecto clave en el manejo de las MNV-i es la interacción entre el control de la neovascularización con anti-VEGF y el control de la inflamación subyacente. Un estudio comparativo en MFC con MNV-i, que incluyó 66 ojos de 58 pacientes divididos en dos cohortes (terapia inmunomoduladora frente a corticoides a demanda)[33], demostró que los pacientes bajo terapia inmunomoduladora presentaron un riesgo relativo de reactivación de la MNV-i significativamente inferior (riesgo relativo de 0,64; $p = 0{,}04$) y menor necesidad de retratamiento con anti-VEGF (riesgo relativo de 0,59; $p = 0{,}02$). Además, la agudeza visual final fue superior en el grupo de terapia inmunomoduladora. Estos datos apoyan la estrategia de tratamiento combinado con inmunosupresión en pacientes con actividad inflamatoria persistente.

El uso sistémico de corticoides o inmunosupresores como metotrexato, ciclosporina o azatioprina no parece modificar directamente el número de inyecciones anti-VEGF requeridas en todos los estudios, pero sí reduce la tasa de recurrencia de la MNV-i, lo que a largo plazo se traduce en menor necesidad de retratamiento y mejor pronóstico visual[33].

Papel de la imagen multimodal y la angiografía por tomografía de coherencia óptica

La OCT-A ha revolucionado el diagnóstico y seguimiento de las MNV-i en la práctica clínica, permitiendo la visualización directa de la red neovascular sin necesidad de contraste. Su capacidad para detectar membranas con mínima o nula actividad exudativa (membranas tipo 1 o quiescentes) ha modificado los criterios de actividad utilizados para tomar decisiones terapéuticas. En las MNV-i, la OCT-A puede identificar redes neovasculares bien definidas, y su análisis cuantitativo (área de la membrana, densidad de flujo) se correlaciona con la respuesta al tratamiento.

Estudios con OCT-A han documentado reducciones del área de la membrana tras tratamiento anti-VEGF, con las mayores

reducciones objetivadas en la primera semana posinyección[34]. La capacidad de la OCT-A para diferenciar membranas activas de membranas cicatriciales o quiescentes es especialmente relevante en las MNV-i, donde la presencia de señal de flujo no siempre implica actividad exudativa que requiera retratamiento.

Factores pronósticos

Los principales factores asociados a mejor pronóstico visual en las MNV-i incluyen: diagnóstico precoz, menor extensión de la membrana en el momento de la presentación, mejor agudeza visual basal, etiología de coroiditis punteada interna/MFC frente a etiologías más agresivas, como el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada o la coroiditis serpiginosa, y adecuado control de la inflamación subyacente. La localización extrafoveal, aunque asociada a menor riesgo visual inmediato, conlleva riesgo de extensión subfoveal si no se trata, lo que justifica el tratamiento incluso en membranas peripapilares o yuxtafoveales asintomáticas.

Discusión

Las MNV-i representan un área en la que el tratamiento anti-VEGF ha demostrado ser eficaz y bien tolerado, pero donde la ausencia de ensayos clínicos específicos obliga a fundamentar las decisiones terapéuticas en la evidencia observacional disponible y en la extrapolación de datos de otras indicaciones. Esta limitación metodológica es, en parte, inherente a la rareza de la patología y a la heterogeneidad etiológica de las uveítis asociadas.

En la práctica clínica, las MNV-i se comportan de manera diferente a las MNV asociadas a DMAE o miopía magna: tienden a requerir menor número de inyecciones, responden de forma más rápida y completa al tratamiento anti-VEGF, y tienen mejor pronóstico visual a largo plazo cuando la inflamación subyacente se controla adecuadamente. Sin embargo, el riesgo de recurrencia es significativo y está directamente relacionado con la actividad inflamatoria, lo que enfatiza la importancia de la monitorización estrecha y del tratamiento combinado.

La elección del agente anti-VEGF en las MNV-i no está respaldada por estudios comparativos directos. En la práctica, bevacizumab ha sido tradicionalmente el más utilizado por su mayor disponibilidad y menor coste, mientras que aflibercept se reservaba para casos refractarios. Faricimab representa actualmente la opción de mayor interés teórico por su mecanismo dual anti-VEGF/Ang-2[19], dado que la vía Ang-2 está especialmente implicada en la inestabilidad vascular y con alta contribución en el papel de la inflamación. Vamikibart y KSI-101 representan los primeros fármacos específicamente diseñados para la patología inflamatoria ocular: vamikibart, como inhibidor de IL-6 intravítreo, ha demostrado en los ensayos MEERKAT/SANDCAT[26,27] eficacia en el edema macular uveítico con un perfil de seguridad favorable y sin los efectos adversos esteroideos; KSI-101, con su doble bloqueo IL-6/VEGF, ofrece además una acción antiangiogénica directa interesante para el tratamiento de las MNV-i[28]. Ambos agentes están en fases pivotales o ya con datos de fase III disponibles, y podrían suponer un gran cambio en la práctica clínica los próximos años.

La pauta de tratamiento óptimo tampoco está definida. La mayoría de los grupos utilizan un régimen PRN con monitorización mediante OCT estructural y/o OCT-A mensual o cada dos meses, procediendo al retratamiento ante signos de exudación (líquido subretiniano, intrarretiniano o nuevo crecimiento de la membrana en OCT-A). El régimen *treat and extend*, ampliamente utilizado en DMAE, no ha sido evaluado en patología inflamatoria, aunque también podría considerarse como opción siempre y cuando la actividad inflamatoria subyacente se encuentre controlada.

Desde el punto de vista de la seguridad, los agentes anti-VEGF son generalmente bien tolerados en el contexto de la uveítis. Una excepción relevante es brolucizumab, que (tal como se desarrolla en el apartado correspondiente) muestra tasas de IOI y vasculitis retiniana oclusiva significativamente superiores a las de otros anti-VEGF (4,6% frente al 1,1% de aflibercept)[17], con un mecanismo inmunomediado y riesgo de pérdida visual permanente. Su uso en uveítis o membranas inflamatorias no está justificado y debe evitarse.

Finalmente, se aborda el papel de la imagen multimodal. La OCT-A ha permitido identificar un subgrupo de membranas quiescentes o tipo 1 que, a pesar de mostrar señal de flujo en la imagen, no presentan actividad exudativa y pueden monitorizarse sin tratamiento inmediato. Esta distinción, difícil de establecer con la AGF convencional, tiene implicaciones directas en la reducción de la carga de tratamiento y en la minimización de los riesgos inherentes a inyecciones repetidas.

Conclusión

El tratamiento intravítreo anti-VEGF ha transformado el pronóstico visual de los pacientes con MNV-i, con tasas de respuesta

superiores al 80% y ganancias visuales medias de hasta 15 letras ETDRS en series de vida real[31,32].

Las MNV-i requieren, en general, menor carga de tratamiento que las MNV asociadas a DMAE, siendo suficiente una pauta PRN en muchos casos cuando la enfermedad inflamatoria subyacente está controlada. La evidencia disponible es sólida en cuanto a los resultados observados, pero limitada metodológicamente por la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados específicos para MNV-i. El futuro del tratamiento de las MNV-i está experimentando una transformación debido a la llegada de fármacos dirigidos específicamente contra los mecanismos inflamatorios de la uveítis: vamikibart ha demostrado eficacia en los ensayos de fase III MEERKAT/SANDCAT[26,27] para edema macular uveítico, y KSI-101 (anti-IL-6/VEGF) está en ensayos de fase III PEAK/PINNACLE con indicación específica que incluye MNV-i[28]. El manejo óptimo sigue integrando el tratamiento anti-VEGF con inmunosupresión sistémica adecuada y una monitorización estrecha mediante imagen multimodal, especialmente OCT-A.

Puntos clave

- Las MNV-i afectan principalmente a pacientes jóvenes con uveítis posterior no infecciosa, con una prevalencia del 1,8-2% de los ojos con uveítis en series de centros terciarios[2].
- La etiopatogenia involucra un doble mecanismo: inflamación crónica que daña la membrana de Bruch y el EPR, y sobreexpresión de VEGF-A que estimula la neovascularización coroidea[6].
- Los agentes anti-VEGF intravítreos (ranibizumab, aflibercept y faricimab) son el tratamiento de primera línea, con tasas de respuesta >80% y ganancias visuales medias de 10-15 letras ETDRS[31,32].
- Las MNV-i requieren menor número de inyecciones que la DMAE neovascular: la mediana es de 2-7 inyecciones en las principales series, con periodos prolongados libres de retratamiento[11,32].
- El control de la inflamación subyacente con inmunosupresión sistémica reduce el riesgo de recurrencia y mejora el pronóstico visual a largo plazo[33].
- La OCT-A es la herramienta de imagen más relevante para el diagnóstico y seguimiento no invasivo, permitiendo distinguir membranas activas de membranas quiescentes.
- La ausencia de ensayos clínicos aleatorizados específicos en MNV-i es la principal limitación de la evidencia disponible; se precisan estudios prospectivos multicéntricos con mayor tamaño muestral[6,9].
- Faricimab (anti-VEGF/Ang-2), por su inhibición de la vía inflamatoria Ang-2 y VEGF, podría tener un perfil de respuesta superior al resto de fármacos, pero los datos en uveítis son actualmente escasos[19].
- Vamikibart, anticuerpo anti-IL-6 intravítreo, es el primer fármaco no esteroideo con datos de fase III en edema macular uveítico (ensayos MEERKAT/SANDCAT[26,27], AAO en 2025): mejoras rápidas en BCVA y grosor del subcampo central con buen perfil de tolerabilidad y sin los efectos adversos de los corticoides.
- Brolucizumab está contraindicado en pacientes con uveítis: su tasa de IOI (4,6%) y vasculitis retiniana oclusiva (3,3%) en DMAE[17], junto al riesgo de enmascarar una reactivación uveítica, hacen que su uso en MNV-i no esté justificado cuando existen alternativas más seguras.
- KSI-101 (anti-IL-6 + VEGF) es el fármaco con doble mecanismo antiinflamatorio y antiangiogénico; los estudios de fase III PEAK y PINNACLE, en reclutamiento activo, incluyen neovascularización coroidea inflamatoria, y sus resultados se esperan en 2026-2027[28].

Bibliografía

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16.
2. Joltikov KA, Lobo-Chan AM. Epidemiology and risk factors in non-infectious uveitis: a systematic review. *Front Med*. 2021;8:695904.
3. Rego-Lorca D, Català-Mora J, López-de-Eguileta A, Díaz-Cascajosa J. Neovascularización coroidea en niños: etiología, características clínicas y resultados del tratamiento. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2024;99(12):534-9.
4. Amer R, Lois N. Punctate inner choroidopathy. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(1):36-53.
5. Merrill PT, Kim J, Cox TA, Betor CC, McCallum RM, Jaffe GJ. Uveitis in the southeastern United States. *Curr Eye Res*. 1997;16(9):865-74.
6. Neri P, Lettieri M, Fortuna C, Manoni M, Giovannini A. Inflammatory choroidal neovascularization. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009;16(4):245-51.
7. Arnold JJ, Markey CM, Kurstjens NP, Guymer RH. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular

age-related macular degeneration—a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:31.

8. Parodi MB, Iacono P, Kontadakis DS, Zucchiatti I, Cascavilla ML, Bandello F. Bevacizumab vs photodynamic therapy for choroidal neovascularization in multifocal choroiditis. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(9):1100-3.
9. Karti O, Ipek SC, Ates Y, Saatci AO. Inflammatory choroidal neovascular membranes in patients with noninfectious uveitis: the place of intravitreal anti-VEGF therapy. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2020;9(2):118-26.
10. Mansour AM, Mackensen F, Arevalo JF, Ziemssen F, Mahendradas P, Mehio-Sibai A, *et al.* Intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(3):410-6.
11. Mansour AM, Arevalo JF, Fardeau C, Hrisomalos EN, Chan WM, Lai TYY, *et al.* Three-year visual and anatomic results of administrating intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(3):269-74.
12. Iannetti L, Paroli MP, Fabiani C, Nardella C, Campanella M, Pivetti-Pezzi P. Effects of intravitreal bevacizumab on inflammatory choroidal neovascular membrane. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(1):114-8.
13. Fine HF, Zhitomirsky I, Freund KB, Barile GR, Shirkey BL, Samson CM, *et al.* Bevacizumab (Avastin) and ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularization in multifocal choroiditis. *Retina*. 2009;29(1):8-12.
14. Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial (MUST) Research Group, Writing Committee; Acharya NR, Vitale AT, Sugar EA, Holbrook JT, Burke AE, *et al.* Intravitreal therapy for uveitic macular edema—ranibizumab versus methotrexate versus the dexamethasone implant: the MERIT trial results. *Ophthalmology*. 2023;130(9):914-23.
15. Lanzetta P, Korobelnik JF, Heier JS, Leal S, Holz FG, Clark WL, *et al.* Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;403(10432):1141-52.
16. Korol AR, Zborovska O, Kustryn T, Dorokhova O, Pasyechnikova N. Intravitreal aflibercept for choroidal neovascularization associated with chorioretinitis: a pilot study. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1315-20.
17. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, *et al.* HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84.
18. Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, Freund KB, Walter SD, John VJ, *et al.* Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolucizumab. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1345-59.
19. Chaudhary V, Mar F, Amador MJ, Chang A, Gibson K, Joussen AM, *et al.* Emerging clinical evidence of a dual role for Ang-2 and VEGF-A blockade with faricimab in retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2025;263(5):1239-47.
20. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, *et al.* Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022;399(10326):729-40.
21. Eter N, Singh RP, Abreu F, Asik K, Basu K, Baumal C, *et al.* YOSEMITE and RHINE: Phase 3 Randomized Clinical Trials of Faricimab for Diabetic Macular Edema: Study Design and Rationale. *Ophthalmol Sci*. 2021;2(1):100111.
22. Alcibahy Y, Julian K, Bonilla MF, Mohamed A, Amrani S, Agarwal A. Intravitreal faricimab as an adjuvant in the management of tubercular uveitis. *Retin Cases Brief Rep*. 2025;19(2):177-81.
23. Stevanovic M, Koulisis N, Chen T, Moysidis SN, Burkemper B, Toy BC, *et al.* Intraocular inflammation, safety events, and outcomes after intravitreal injection of ranibizumab, aflibercept, brolucizumab, abicipar pegol, and faricimab for nAMD. *J Vitreoretin Dis*. 2025;9(4):406-15.
24. Ben Ghezala I, Gabrielle PH, Sibert M, Steinberg LA, Dautriche A, Arnould L, *et al.* Severe intraocular inflammation after intravitreal injection of faricimab: a single-site case series of six patients. *Am J Ophthalmol*. 2025;269:11-9.
25. Sharma S, Lin P, Hu A, Suhler EB, Pauly-Evers M, Holmes W, *et al.* Interleukin 6 inhibition with vamikibart for uveitic macular edema: the phase 1 DOVETAIL nonrandomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2026;144(5):442-51.
26. Genentech. Genentech presents new phase III pivotal data for vamikibart in uveitic macular edema (UME), a serious cause of vision loss [Internet]. Genentech. 17 Oct 2025. Disponible en: https://www.gene.com/media/press-releases/15082/2025-10-17/genentech-presents-new-phase-iii-pivotal
27. Suhler EB, Steeples L, Elze M, Macgregor L, Silverman D, Haskova Z. IL-6 inhibition with vamikibart in patients with uveitic macular edema: phase 3 MEERKAT and SANDCAT trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(7):2609.
28. Kodiak Sciences. New data for Kodiak's KSI-101 from the APEX study reinforce its clinically meaningful vision gains and rapid retinal drying in macular edema secondary to inflammation (MESI) [Internet]. Kodiak. 15 Sep 2025. Disponible en: https://ir.kodiak.com/news-releases/news-release-details/new-data-kodiaks-ksi-101-apex-study-reinforce-its-clinically/
29. Gallagher J. Current pipeline for noninfectious uveitis [Internet]. Retinal Physician. 9 May 2025. Disponible en: https://retinalphysician.com/issues/2025/may/rwc15/
30. Priovant Therapeutics. Priovant Therapeutics announces receipt of Fast Track designation from FDA for brepocitinib in non-anterior non-infectious uveitis and start of enrollment of brepocitinib phase 3 NIU program [Internet]. PR Newswire. 23 Sep 2024. Disponible en: https://www.prnewswire.com/news-releases/priovant-therapeutics-announces-receipt-of-fast-track-designation-from-fda-for-brepocitinib-in-non-anterior-non-infectious-uveitis-niu--start-of-enrollment-of-brepocitinib-phase-3-niu-program-302254625.html
31. Kim M, Lee J, Park YG, Park YH. Long-term analysis of clinical features and treatment outcomes of inflammatory choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2022;233:18-29.
32. Carrola G, Lima-Fontes M, Falcão-Reis F, Figueira L, Carneiro Â. Inflammatory choroidal neovascular membranes: clinical profile, treatment effectiveness, and visual prognosis. *J Ophthalmol*. 2021;2021:9982883.
33. Airaldi M, Monteduro D, Tondini G, Pichi F, De Simone L, Cornish E, *et al.* Immunomodulatory treatment versus systemic steroids in inflammatory choroidal neovascularization secondary to idiopathic multifocal choroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2024;262:62-72.
34. Huang D, Jia Y, Rispoli M, Tan O, Lumbroso B. Optical coherence tomography angiography of time course of choroidal neovascularization in response to anti-angiogenic treatment. *Retina*. 2015;35(11):2260-4.