Nuevas moléculas
New molecules

RP. Casaroli-Marano

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):437-443
doi: 10.18176/annalsoftal.0101

Resumen

En las últimas décadas, la terapia intravítrea ha transformado la práctica clínica en el ámbito de la retina médica. Sin embargo, persisten limitaciones importantes relacionadas con la durabilidad del tratamiento, la adherencia, la variabilidad de los resultados en condiciones de vida real y la progresión de enfermedades como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) o el edema macular diabético (EMD).
Este capítulo sintetiza un conjunto de nuevas moléculas y aproximaciones emergentes, incluyendo agentes antiangiogénicos de nueva generación y sus receptores, inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) y moduladores de inflamación y neuroprotección, integrando tanto datos preliminares de ensayos clínicos recientes como avances preclínicos.

Palabras clave: Nuevas dianas terapéuticas. Mecanismos moleculares. Receptores de tirosina-cinasa. Biológicos biespecíficos. Terapias emergentes.

Resum

En les darreres dècades, la teràpia intravítria ha transformat la pràctica clínica en l'àmbit de la retina mèdica. Tot i això, persisteixen limitacions importants relacionades amb la durabilitat del tractament, l'adherència, la variabilitat dels resultats en condicions de vida real i la progressió de malalties com la degeneració macular associada a l'edat (DMAE) o l'edema macular diabètic (EMD).
Aquest capítol sintetitza un conjunt de noves molècules i aproximacions emergents, incloent-hi agents antiangiogènics de nova generació i els seus receptors, inhibidors de tirosina-quinasa (ITK) i moduladors de la inflamació i neuroprotecció, integrant tant dades preliminars d'assajos clínics recents com avenços preclínics.

Paraules clau: Noves dianes terapèutiques. Mecanismes moleculars. Receptors tirosina-quinasa. Biològics biespecífics. Teràpies emergents.

Abstract

In recent decades, intravitreal therapy has transformed clinical practice in the field of medical retina. However, significant limitations persist regarding treatment durability, adherence, real-world variability in outcomes, and the progression of diseases such as age-related macular degeneration and diabetic macular edema.
This chapter synthesizes a set of new molecules and emerging therapeutic approaches, including next-generation anti-angiogenic agents and their receptors, tyrosine-kinase inhibitors, and modulators of inflammation and neuroprotection, integrating both preliminary data from recent clinical trials and advances from preclinical research.

Keywords: New therapeutic targets. Molecular mechanisms. Tyrosine-kinase receptors. Bispecific biologics. Emerging therapies.

9.4. Nuevas moléculas

New molecules

RP. Casaroli-Marano

Departamento de Cirugía y Especialidades Médicoquirúrgicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona. Barcelona. Institut Clinic d'Oftalmologia. Hospital Clínic de Barcelona. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona. Redes de Investigación Cooperativa Orientadas a Resultados en Salud (RICORS)- Red de Enfermedades Inflamatorias (REI). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Correspondencia:
Ricardo P. Casaroli-Marano
E-mail: rcasaroli@ub.edu

Introducción

La terapia intravítrea ha redefinido el tratamiento y el pronóstico de enfermedades retinianas como la DMAE y el EMD, entre otras. Con el desarrollo de los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se ha logrado un mejor control de la patología vascular retiniana y una reducción significativa de la ceguera y la baja visión derivadas de la evolución natural de estas enfermedades.

Sin embargo, el modelo basado en inyecciones periódicas presenta importantes desafíos y limitaciones: una elevada carga de tratamiento, especialmente para pacientes ancianos o con comorbilidades; una adherencia subóptima, que conlleva un control insuficiente de la enfermedad; resultados clínicos en la práctica clínica habitual que no coinciden con los observados en ensayos clínicos controlados; y una capacidad limitada para ralentizar o prevenir la progresión de la enfermedad, incluso con regímenes terapéuticos eficaces y continuos[1].

Actualmente, uno de los aspectos más relevantes es la evidencia de la práctica clínica real que demuestra que, a pesar de su eficacia en los ensayos clínicos, los agentes terapéuticos presentan resultados funcionales y estructurales inferiores en la práctica clínica habitual. Esto se debe a la dificultad de mantener protocolos de tratamiento estrictos que garanticen resultados óptimos.

Estos desafíos impulsan la investigación hacia una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de estas afecciones, la identificación de nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de moléculas capaces de proporcionar mayor eficacia y durabilidad, reduciendo la frecuencia de las intervenciones y mejorando los resultados funcionales a largo plazo.

Nuevas moléculas y dianas terapéuticas

Las principales patologías vasculares oculares que afectan a la retina incluyen la DMAE neovascular (o exudativa), la retinopatía diabética (RD) (con o sin edema macular) y las oclusiones de vena retiniana (tanto centrales como de rama). Otras causas menos frecuentes, como la miopía alta, la maculopatía por radiación o ciertas etiologías inflamatorias también pueden provocar complicaciones como edema macular o la formación de nuevos vasos coroideos y retinianos. Todas ellas representan causas importantes de pérdida de visión, impulsadas por la neovascularización o el edema macular, procesos mediados en gran medida por el VEGF.

Las terapias anti-VEGF han transformado los resultados clínicos en las últimas décadas; sin embargo, presentan limitaciones relacionadas con la tolerancia, la variabilidad en la respuesta al tratamiento, la necesidad de administraciones periódicas y los posibles efectos adversos de la inhibición generalizada de un factor trófico como el VEGF. Las estrategias complementarias

dirigidas a vías angiogénicas alternativas, así como la inhibición de componentes inflamatorios, hipoxia, estrés oxidativo y mecanismos de neurodegeneración, pueden ayudar a superar estas limitaciones y preservar la función retiniana[2].

En conjunto, estos avances ponen de relieve nuevas oportunidades para optimizar el tratamiento y abordar las necesidades no satisfechas en las vasculopatías oculares de una manera más personalizada, eficaz y duradera.

Terapias anti-VEGF y anti-VEGFR (receptor) de nueva generación

KSI-301 (tarcocimab tedromer), evaluado en el estudio GLOW1, demostró una ralentización significativa de la progresión de la RD, así como una reducción del riesgo de complicaciones que amenazan la visión, incluido el EMD. Se trata de un conjugado de anticuerpo-biopolímero que combina un anticuerpo inmunoglobulina G1 anti-VEGF humanizado con un polímero de fosforilcolina. El anticuerpo se une al VEGF-A con alta afinidad, mientras que el polímero hidrofílico de gran tamaño prolonga su vida media intravítrea, lo que permite intervalos de dosificación más prolongados y una inhibición sostenida[3-7].

OPT-302 (sozinibercept) es una proteína de fusión compuesta por el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana y los dominios extracelulares 1 a 3 del receptor del VEGF (VEGFR-1/2/3). Se une a VEGF-C y VEGF-D con alta afinidad, impidiendo la activación de VEGFR-2 y VEGFR-3, y está diseñada para complementar la terapia anti-VEGF-A y lograr una inhibición más completa de la vía del VEGF. Actualmente se están realizando ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad en comparación con aflibercept[3-7].

Agentes multidiana y biespecíficos

Dada la naturaleza multifactorial de la DMAE neovascular y el EMD, existe un considerable interés en atacar simultáneamente múltiples vías angiogénicas y/o inflamatorias. Varias moléculas biespecíficas o multidiana se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase avanzada.

KSI-501 (tabirafusp tedromer), evaluado en el estudio DAYBREAK, es un conjugado de anticuerpo-biopolímero biespecífico que inhibe tanto el VEGF-A como la interleucina-6, una citocina proinflamatoria implicada en la exudación y la fibrosis del tejido ocular[3-7].

RC28-E (tanvudepcimab) es una proteína de fusión recombinante de doble objetivo que combina un dominio de unión al VEGF con un dominio de unión al factor de crecimiento de fibroblastos 2. La inhibición de dicho factor resulta conceptualmente atractiva debido a su papel en la promoción de la angiogénesis y la resistencia al tratamiento con agentes anti-VEGF, particularmente en lesiones crónicas. Se están realizando ensayos clínicos para su uso en DMAE, RD y EMD[3-7].

IBI302 (efdamrofusp alfa), evaluado en el estudio STAR, es una nueva proteína de fusión biespecífica compuesta por dos dominios de unión al VEGF fusionados a un fragmento del receptor del complemento dirigido a C3b/C4b, suprimiendo así tanto la angiogénesis como la inflamación mediada por la amplificación del complemento. Estudios previos han demostrado que las variantes genéticas en los factores H, C2, B, C3, C9 y I del complemento se asocian con una mayor incidencia y progresión de la enfermedad[8-10]. Diversos componentes del complemento, incluidos C3a, C4a, C5a, el factor P, el factor H y el complejo de ataque de membrana, participan en la formación de drusas y la activación del complemento en el humor acuoso de pacientes con DMAE. Además, se ha demostrado que C3a, C5 y el complejo de ataque de membrana inducen la expresión de VEGF, promoviendo la neovascularización coroidea[8-10].

Por lo tanto, efdamrofusp introduce la supresión del complemento como una estrategia adicional dentro del manejo multifactorial de la DMAE neovascular. Los resultados preliminares han mostrado una menor incidencia de atrofia macular con este fármaco en comparación con aflibercept[7,8].

Zifibancimig (RO-7250284) es un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal biespecífico que actúa como un inhibidor dual del VEGF-A y la angiopoyetina-2. Está diseñado para neutralizar el VEGF-A, previniendo así el crecimiento vascular anormal y la fuga de líquido intravascular, a la vez que se une a la angiopoyetina-2 para promover la estabilidad de los vasos sanguíneos, lo que potencialmente proporciona una mayor eficacia y durabilidad del tratamiento. Se está investigando su administración mediante inyecciones intravítreas y a través de PDS (*port delivery system*) con el objetivo de permitir la liberación continua del fármaco y reducir la frecuencia de las intervenciones.

Inhibidores de la tirosina-cinasa

Los receptores de tirosina-cinasa, incluidos los VEGFR (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3) y el receptor del factor de crecimiento deri-

vado de plaquetas (PDGFR), desempeñan un papel esencial en la modulación de la angiogénesis y la estabilización vascular. Por lo tanto, los inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) representan una estrategia antiangiogénica lógica, además de interferir con las vías de señalización vinculadas a la inflamación. En comparación con los anticuerpos, los aptámeros y las proteínas de fusión, los ITK son moléculas más pequeñas y simples, lo que puede facilitar su uso en nuevas formulaciones oftálmicas o vías de administración no intraoculares, y puede mejorar su capacidad para atravesar la barrera hematorretiniana (BHR). Los ITK están emergiendo como una opción terapéutica disruptiva debido a su mecanismo de acción intracelular, que bloquea la señalización del VEGF[11].

EYP-1901 (vorolanib), estudiado en los ensayos VERONA, LUCIA y LUGANO, es un implante de ITK de liberación sostenida basado en la plataforma biodegradable Durasert E. Vorolanib inhibe simultáneamente VEGFR-1/2/3 y el receptor beta del PDGF (PDGFR-β), proporcionando una actividad anti-VEGF/PDGF de amplio espectro. Su eficacia en el EMD se ha demostrado tras una única inyección, con intervalos de retratamiento promedio de hasta 16 semanas y un perfil de seguridad muy favorable. Actualmente se están realizando ensayos para la DMAE neovascular[7,12].

OTX-TKI (axitinib/axpaxli), evaluado en los estudios HELIOS y SOL1, es un implante intravítreo que utiliza la plataforma de hidrogel biodegradable Elutyx®. Axitinib inhibe VEGFR-1/2/3 y PDGFR, entre otras dianas de la tirosina-cinasa. El hidrogel permite una liberación intraocular estable y sostenida durante varios meses, reduciendo sustancialmente la frecuencia del tratamiento. Se ha demostrado su efecto preventivo sobre la progresión de la RD y el desarrollo de EMD. Su eficacia y seguridad en la DMAE neovascular se encuentran actualmente en evaluación[4,7,12].

KHK4951 (tivozanib) es un ITK tópico nanocristalino inhibidor de VEGFR-1/2/3 y PDGFR. El tivozanib oral está aprobado para el tratamiento del carcinoma de células renales, lo que proporciona un amplio conocimiento previo de su seguridad sistémica. En oftalmología, se están realizando ensayos de eficacia y seguridad en pacientes con DMAE y EMD[4,7,12].

PAN-90806 (PanOptica®) es otro ITK tópico que actúa sobre el VEGFR-2. Ensayos preliminares en pacientes con DMAE y RD proliferativa han demostrado actividad biológica, aunque su uso se ha asociado con el desarrollo de queratopatía punteada superficial. Actualmente se están realizando estudios en pacientes con EMD[3,12].

D-4517.2 (migaldendranib) es un dendrímero hidroxilado que administra el ITK migaldendranib. Esta nanomedicina actúa selectivamente sobre VEGFR-1/2/3, PDGFR-α, PDGFR-β, c-Kit y el receptor del factor estimulante de colonias 1 en las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la microglía retiniana. Es un ITK de muy bajo peso molecular capaz de atravesar la barrera hemato-retiniana (BHR) incluso tras la administración oral o subcutánea. Además, puede ser absorbido selectivamente por los macrófagos tisulares, manteniendo niveles terapéuticos durante al menos un mes después de una dosis única. Los resultados preliminares muestran una excelente tolerancia y seguridad en pacientes con EMD y DMAE tras la inyección intravítrea[3,4,12].

Moduladores de la inflamación y neuroprotección

Las terapias emergentes para la atrofia geográfica (AG) constituyen un campo en rápida expansión. Por primera vez, se están realizando múltiples ensayos clínicos, aún en fases muy tempranas, para abordar la patogénesis mediante diversos enfoques terapéuticos[9,10].

BI 771716 (estudio VERDANT) es un anticuerpo monoclonal diseñado para lograr una alta penetración en todas las capas de la retina tras la inyección intravítrea[13]. Paralelamente, BI 1584862 (estudio JADE) es un modulador de fosfolípidos de administración oral que puede utilizarse como terapia complementaria[14]. Ambos agentes se están investigando con el objetivo de detener o ralentizar la progresión de la AG.

Kamuvudine-8 (K8) (estudios SOM-401) es un inhibidor del inflamasoma derivado de la zidovudina, un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido. Se encuentra en investigación para el tratamiento del EMD y la AG. Al inhibir el inflamasoma, protege las células del EPR y las células neurosensoriales de la retina del daño inflamatorio crónico. Su administración se realiza mediante un implante intravítreo[15]. El objetivo terapéutico es mitigar el componente inflamatorio característico del EMD y ralentizar o detener la progresión de la AG.

SBL03 es un tratamiento no invasivo dirigido a inhibir la muerte celular por necroptosis y ferroptosis en la retina mediante la mo-

dulación e inhibición de las vías RIPK1/RIPK3 (necroptosis), cinasas responsables de la formación del complejo amiloide conocido como necrosoma, y la vía GSH/GPX4 (ferroptosis), una forma de muerte celular programada dependiente de hierro caracterizada por la peroxidación lipídica. Este enfoque busca proteger las células neurosensoriales de la retina y el EPR de la inflamación crónica y el daño por estrés oxidativo. Su innovadora formulación en gel oftálmico podría ofrecer ventajas considerables en términos de adherencia terapéutica y manejo clínico. Tras los resultados regulatorios preclínicos favorables, los primeros ensayos clínicos en humanos podrían autorizarse a finales de este año.

GAL-101 es un fármaco experimental que actúa previniendo la degradación de la membrana inducida por el péptido beta-amiloide, reduciendo así la toxicidad asociada a la acumulación de lipofuscina en el EPR. Químicamente, la molécula se describe como (R)-2-(2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propanamido)-2-metilpropanoato-propan-2-ol de sodio. Se está investigando su administración en solución oftálmica para el tratamiento de la AG. El ensayo clínico eDREAM evalúa su eficacia y seguridad en una formulación al 2%[16].

Corticosteroides de nueva generación

La fisiopatología del EMD implica una compleja red de alteraciones metabólicas, vasculares e inflamatorias impulsadas por la hiperglucemia crónica. Un evento clave en la RD es la disfunción de la microcirculación retiniana, que provoca la ruptura de la BHR y sus consecuencias para la retina y los tejidos oculares. La alteración de la BHR permite que el plasma y las macromoléculas se filtren a la retina neurosensorial, lo que resulta en edema macular y sus complicaciones. En este contexto, es lógico abordar la RD y el EMD desde una perspectiva multifactorial, ya que fenómenos moleculares complejos, como los asociados con la neurodegeneración retiniana diabética, también se caracterizan por apoptosis neuronal y gliosis reactiva que preceden al daño microvascular[17]. Como es bien sabido, los corticosteroides han surgido como una alternativa para un enfoque terapéutico multidireccional.

IBE-814 IVT (estudio RIPPLE-1) es un implante intravítreo de acción prolongada de un profármaco dímero de dexametasona basado en la plataforma Epidel®. Tras una única inyección intravítrea, libera dexametasona activa de forma continua durante aproximadamente nueve meses. Se ha demostrado un perfil de seguridad comparable al de otros corticosteroides oculares en EMD[4-6].

OXU-001 (estudio OXEYE) es una microsuspensión de dexametasona de acción prolongada (DEXAspheres®) que se administra en el espacio supracoroideo mediante un microcatéter guiado por luz (Oxulumis®). Este método mantiene concentraciones sostenidas del fármaco en la retina y la coroides, minimizando significativamente la exposición a estructuras del segmento anterior como el cristalino y la malla trabecular. Está diseñado como una estrategia terapéutica anual para el EMD[4-6].

OCS-01 (Oculis) (estudio DIAMOND-1/2) es una suspensión oftálmica de dexametasona de alta concentración formulada mediante tecnología de nanonización (Optireach®), que emplea ciclodextrina como excipiente soluble. Se ha demostrado que la administración tópica en el saco conjuntival penetra la BHR, manteniendo concentraciones terapéuticas satisfactorias en la retina[4-6].

La Tabla 1 resume las moléculas analizadas en este capítulo.

Conclusiones y retos futuros

La futura era de la terapia intravítrea estará marcada por una rápida evolución hacia tratamientos más duraderos, diversificados y personalizados, que se espera que demuestren mayor eficacia, mejores resultados funcionales y un control más estable de la progresión de la enfermedad. Es esencial una comprensión más profunda de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes para identificar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar moléculas innovadoras. El surgimiento de estas nuevas estrategias promete transformar sustancialmente el manejo de las enfermedades de la retina.

En los próximos años, la reducción de la carga del tratamiento y la posibilidad de terapias de administración única podrían reconfigurar drásticamente el paradigma terapéutico actual. Sin embargo, este progreso viene acompañado de importantes retos que deben considerarse: la seguridad a largo plazo de los nuevos enfoques terapéuticos, incluidos los posibles efectos adversos asociados con vectores virales, dispositivos de liberación sostenida o exposición crónica a fármacos intravítreos; la rentabilidad y la sostenibilidad, particularmente dentro de los sistemas de salud pública, dada la alta prevalencia y el impacto socioeconómico de la DMAE y las complicaciones oculares relacionadas con la

Tabla 1. Terapias emergentes y nuevos fármacos para la degeneración macular asociada a la edad y el edema macular diabético.

Familia/fármaco	Mecanismo	Diana terapéutica	Vía de administración
Anti-VEGF/receptores de VEGF			
KSI-301 (tarcocimab tedromer)	Conjugado anticuerpo-biopolímero (IgG1 humanizada + polímero de fosforilcolina)	VEGF-A	Intravítrea
OPT-302 (sozinibercept)	Proteína de fusión (fragmento Fc de IgG1 humana + dominios extracelulares de VEGFR-1/2/3)	VEGF-C, VEGF-D	Intravítrea
Agentes *multitarget* y biespecíficos			
KSI-501 (tabirafusp tedromer)	Conjugado anticuerpo–biopolímero biespecífico	VEGF-A + IL-6	Intravítrea
RC28-E (tanvudepcimab)	Proteína de fusión de doble diana que combina dominios de unión	VEGF-A + FGF2	Intravítrea
IBI302 (efdamrofusp alfa)	Proteína de fusión recombinante que combina un receptor señuelo VEGFR-Fc con un fragmento de unión al complemento	VEFG-A, VEGF-B, PlGF + C3b/C4b (VEGFR path)	Intravítrea
Zifibancimig (RO-7250284)	Anticuerpo monoclonal biespecífico (fragmento Fab)	VEGF-A + ANG-2	PDS-intravítrea
Inhibidores de tirosina cinasa			
EYP-1901 (vorolanib)	Implante bioerosionable para liberación sostenida	VEGFR-1/2/3, PDGFR	Implante intravítreo
OTX-TKI (axitinib/axpaxli)	Implante de hidrogel bioabsorbible para liberación sostenida	VEGFR-1/2/3, PDGFR	Tópica (gotas)
KHK4951 (tivozanib)	Formulación nanocristalina	VEGFR-1/2/3	Tópica (gotas)
PAN-90806 (PanOptica®)	Formulación de molécula pequeña soluble	VEGFR-2	Administración subcutánea (sistémica)
D-4517.2 (migaldendranib)	Forma conjugada con dendrímero hidroxilado de migaldendranib (derivado de sunitinib)	VEGFR-1/2/3, PDGFR	Administración subcutánea (sistémica)
Moduladores de la inflamación y neuroprotección			
BI 771716	Compuesto altamente específico basado en fragmentos de anticuerpo (no divulgado públicamente*)	Vías patológicas de la AG	Intravítrea
BI 1584862	Modulador de fosfolípidos (no divulgado públicamente*)	Vías patológicas de la AG	Oral (sistémica)
Kamuvudine-8 (K8)	Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos, derivado de zidovudina	Inhibidor del inflamasoma	Implante intravítreo
SBL03	Molécula pequeña soluble de doble función (no divulgada públicamente*)	Inhibición de las vías RIPK1/RIPK3 (necroptosis) y GSH/GPX4 (ferroptosis)	Tópica (gotas)
GAL-101	Propan-2-ol del (R)-2-(2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propanamido)-2-metilpropanoato de sodio soluble	Previene la degradación de membranas inducida por β-amiloide	Tópica (gotas)
Corticoides			
IBE-814 IVT	Profármaco de dexametasona completamente degradable que proporciona una dosis baja de liberación sostenida		Implante intravítreo
OXU-001	Microesferas de dexametasona de liberación sostenida administradas mediante microcatéter guiado por luz		Supracoroidea
OCS-01 (Oculis)	Suspensión de dexametasona de alta concentración		Tópica (gotas)

*Información consultada el 5 de abril de 2026.
AG: atrofia geográfica; ANG 2: angiopoyetina 2; FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; GPX4: glutatión peroxidasa 4; GSH: glutatión; IgG1: inmunoglobulina G1; IL 6: interleucina 6; PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; PDS: *port delivery system*; PlGF: factor de crecimiento placentario; RIPK: proteína cinasa de serina/treonina que interactúa con receptores; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

diabetes; la selección adecuada de pacientes mediante el uso de biomarcadores estructurales, funcionales y genéticos que permitan una medicina verdaderamente personalizada en el marco de la medicina de precisión; y el manejo de los posibles efectos secundarios, en particular los relacionados con la inflamación y la respuesta inmunitaria, que pueden influir en la seguridad y la eficacia de las terapias emergentes.

En este contexto, el futuro podría definirse por terapias multimodales capaces de combinar agentes que modulan diferentes vías moleculares implicadas en la enfermedad, dentro de protocolos de tratamiento adaptados a las características individuales de cada paciente. Este enfoque integrado tiene el potencial de proporcionar resultados más duraderos, reducir la necesidad de intervenciones repetidas y optimizar la calidad de vida de los pacientes.

Puntos clave

- Las terapias actuales anti-VEGF han mejorado mucho el pronóstico, pero están limitadas por la alta carga de inyecciones y peores resultados en la práctica real.
- Están emergiendo nuevas estrategias (fármacos multidirigidos, ITK, terapia génica, moduladores inflamatorios) que buscan mayor duración, eficacia y menor frecuencia de tratamiento.
- El futuro apunta a tratamientos más personalizados y duraderos, pero con retos importantes en seguridad, coste, adherencia y selección de pacientes.

Bibliografía

1. Ng DSC, Ruamviboonsuk P, Apte RS, Bajimaya S, Chan SKM, Chang A, *et al.* International consensuses and controversies on causes, diagnosis and management of diabetic macular edema (DME). *Prog Retin Eye Res*. 2025;109:101406. doi: 10.1016/j.preteyeres.2025.101406.
2. Blanot M, Casaroli-Marano RP, Mondéjar-Medrano J, Sallén T, Ramírez E, Segú-Vergés C, *et al.* Aflibercept Off-Target Effects in Diabetic Macular Edema: An In Silico Modeling Approach. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3621. doi: 10.3390/ijms25073621.
3. Yan A, Hasan N, Chhablani J. Dry and neovascular "wet" age-related macular degeneration: Upcoming therapies. *Indian J Ophthalmol*. 2025;73(Suppl 1):S55-65. doi: 10.4103/IJO.IJO_1120_24.
4. Le Du J, Ronco C. Therapeutic strategies targeting ocular vasculopathies: Current advances and emerging challenges. *Drug Discov Today*. 2025;30(11):104496. doi: 10.1016/j.drudis.2025.104496.
5. Chen KY, Chan HC, Chan CM. Can Gene Therapy Transform the Treatment Landscape of Posterior Segment Eye Diseases? A Comprehensive Review of Recent Advancements. *Drugs*. 2025;85(12):1585-608. doi: 10.1007/s40265-025-02237-2.
6. Tao Y, Zhang Y, Xu W, Liu G, Liu H. Pharmacological Treatment for Diabetic Macular Edema: A 2025 Update on Durability and Multi-Target Therapies. *Drug Des Devel Ther*. 2026;20:583837. doi: 10.2147/DDDT.S583837.
7. Franco JJ, Wubben TJ. Emerging solutions for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2026;37(3):226-35. doi: 10.1097/ICU.0000000000001199.
8. Rath S, Ibrahim AA, Singh A, Das A, Sediqi SM, Khan NA, *et al.* Efdamrofusp alfa: an insight into the novel drug and its use in age-related macular degeneration. *Int J Retina Vitreous*. 2025;11(1):100. doi: 10.1186/s40942-025-00685-2.
9. Abbott CJ, Guymer RH. Emerging treatments for geographic atrophy and the impact on clinical management of age-related macular degeneration. *Clin Exp Optom*. 2024;107(8):779-87. doi: 10.1080/08164622.2024.2361752.
10. Jamil MU, Waheed NK. Gene therapy for geographic atrophy in age-related macular degeneration: current insights. *Eye*. 2025;39(2):274-83. doi: 10.1038/s41433-024-03463-w.
11. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti and pro-angiogenic therapies. *Genes Cancer*. 2011;2(12):1097-105.
12 Amin R, Kaiser PK. Tyrosine kinase inhibitors for wet age-related macular degeneration: The current developmental landscape. *J Pharmacol Exp Ther*. 2026;393(3):103803. doi: 10.1016/j.jpet.2026.103803.
13. A Study to Test Whether BI 771716 Helps People With an Advanced Form of Age-related Macular Degeneration (AMD) Called Geographic Atrophy (VERDANT). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06722157
14. A Study to Test Different Doses of BI 1584862 in People With a Distinct Form of Age-related Macular Degeneration (AMD) Called Geographic Atrophy. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06769048
15. Safety and Effect of Intravitreal Injection of a Derivative of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor in Subjects with Diabetic Macular Edema. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05699759
16. A Phase 2 Efficacy and Safety Study of GAL-101, 2% Ophthalmic Solution in Non-foveal Geographic Atrophy Secondary to Non-neovascular AMD (eDREAM). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06659549
17. Simó R, Hernández C; European consortium for the early treatment of diabetic retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(1):23-33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.00536.